

ТЕЗИСЫ

СОДЕРЖАНИЕ

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ	96
КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК (ХИРУРГИЯ).....	101
МЕЛАНОМА	106
САРКОМЫ.....	110
ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ.....	111
ОНКОУРОЛОГИЯ.....	114
ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ	128
ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ХИРУРГИЯ)...	143
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	151
ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ	167
РАК ЛЕГКОГО (ХИРУРГИЯ, ЛЕЧЕНИЕ).....	183
МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ.....	194
ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ.....	210
ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ	235

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

Математическая модель прогрессии и лечения острого миелобластного лейкоза с помощью гипометилирующих агентов Децитабина и Гуадецитабина

Демин О.О.¹, Антонина А.Н.¹, Арам Оганесян М.А.², Демин О.В.¹
Место работы: 1. Институт Системной Биологии Москва, г. Москва, Россия; 2. Астекс, Плезантон, США
e-mail: demin_jr@insysbio.ru

Цель. Основная задача лечения острого миелобластного лейкоза (ОМЛ) – снижение числа раковых клеток (бластов) в крови и костном мозге. Децитабин (ДЕЦ) – гипометилирующий препарат, который, встраиваясь в ДНК клетки в S-фазе, ингибирует метилиацию нуклеотидов, восстанавливая тем самым экспрессию генов, отвечающих за супрессию опухоли, вызывает арест клеток опухоли в G2M-фазе клеточного цикла.

Гуадецитабин – пролекарство, действующим веществом которого является ДЕЦ. Медленное высвобождение ДЕЦ из гуадецитабина обеспечивает поддержание значимого уровня активного препарата в крови более длительное время.

Цель работы. Используя математическую модель, сравнить эффективность ДЕЦ и гуадецитабина, предсказать эффект препаратов на пролиферацию опухолевых клеток.

Материалы и методы. Была разработана системно-фармакологическая математическая модель, которая описывает клеточный цикл миелобластов, созревание здоровых нейтрофилов, фармакокинетику ДЕЦ после внутривенного введения или подкожного (ПК) введения гуадецитабина, деметилиацию ДНК, динамику бластов в крови в течение прогрессии ОМЛ. Значения параметров модели были рассчитаны на основе литературных данных или идентифицированы с помощью метода наибольшего правдоподобия с использованием опубликованных экспериментальных данных.

Результаты. Разработанная модель описывает *in vitro* данные по 1. Пролиферации клеточных линий злокачественных миелобластов; 2. Процентному распределению бластов по фазам клеточного цикла до и после добавления ДЕЦ в культуральную среду. Модель воспроизводит клинические данные по деметилиации ДНК после внутривенного введения ДЕЦ или ПК введения гуадецитабина и данные об уровне бластов в крови пациентов с ОМЛ при лечении гипометилирующими препаратами и без него.

Модель показывает, что лечение гуадецитабином (ПК введение 60 мг/м² с 1 по 5 день 28-дневного цикла) индуцирует деметилиацию ДНК сильнее, чем при лечении ДЕЦ (внутривенное введение в течение 1 часа 20 мг/м² с 1 по 5 день 28-дневного цикла). При симуляции 6 циклов лечения гуадецитабином для популяций виртуальных ОМЛ пациентов было показано более значительное ингибирование пролиферации злокачественных миелобластов в костном мозге и падение их уровня в крови.

Заключение. Поддержание значимого уровня активного препарата в крови более длительное время при лечении гуадецитабином обеспечивает более эффективную деметилиацию ДНК, что приводит к более сильному ингибированию пролиферации опухолевых клеток и последующему падению уровня злокачественных бластов в костном мозге и крови.

Таким образом, Гуадецитабин является более эффективным препаратом, чем децитабин для лечения пациентов с ОМЛ.

Применение системно-фармакологической модели для сравнения эффектов различных терапий на динамику бластов при остром лимфобластном лейкозе

Никитич А.А., Демин О.О., Демин О.В.

Место работы: Институт Системной Биологии, г. Москва
e-mail: nikitich@insysbio.ru

Цель. Острый лимфобластный лейкоз (ОЛЛ) – острая форма рака лимфоцитов, характеризующаяся повышенным образованием злокачественных незрелых лимфоцитов. ОЛЛ наиболее характерен для детей (пик заболеваемости 2-5 лет) и пожилых людей.

Около 80% ОЛЛ пациентов достигают полной ремиссии после лечения, но вопрос о наиболее эффективной терапии ОЛЛ остается открытым. Цель данной работы – описать динамику прогрессии ОЛЛ и сравнить эффективность некоторых применяемых в клинике и потенциально возможных видов терапий.

Материалы и методы. Была разработана системно-фармакологическая модель прогрессии и лечения ОЛЛ. Модель представляет собой систему обыкновенных дифференциальных уравнений. Модель включает математическое описание

1. Пролиферации злокачественных В-лимфобластов и распределения данных клеток по фазам клеточного цикла при лечении и без;
2. Динамики В-лимфобластов и других клеток в крови при прогрессировании ОЛЛ;
3. Фармакокинетики выбранных препаратов (Вориностат, Сорафениб) и их эффекта на динамику В-лимфобластов у пациентов с ОЛЛ. Значения параметров модели были рассчитаны на основе литературных данных или идентифицированы с помощью метода наибольшего правдоподобия с использованием опубликованных экспериментальных данных. Было просимулировано лечение двух типов виртуальных пациентов с ОЛЛ: с низкой и высокой скоростью прогрессии заболевания.

Результаты. Модель описывает а) *in vitro* данные по пролиферации злокачественных В-лимфобластов и распределению данных клеток по фазам клеточного цикла при лечении и без; б) *in vivo* данные по уровню бластов в крови в течение прогрессии ОЛЛ. Модель была провалидирована относительно данных по динамике бластов при лечении Сорафенибом. Модель показывает, что для виртуального пациента с низкой скоростью ОЛЛ прогрессии Вориностат более эффективен, чем Сорафениб. Для виртуального пациента с высокой скоростью прогрессии ОЛЛ оба препарата не эффективны.

Заключение. Модель предсказывает, что пациенты с низкой скоростью прогрессии ОЛЛ лучше отвечают на рассматриваемую терапию. Системно-фармакологическая модель прогрессии и лечения ОЛЛ может быть использована как инструмент для сравнения эффективности применяемых в клинической практике и потенциально возможных видов терапий.

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

Экстранодальные лимфомы желудочно-кишечного тракта: результаты лечения

Николаева Н. В., Лысенко И. Б., Шатохина О. Н., Капуза Е. А., Пушкарева Т. Ф.

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

e-mail: rnioi@list.ru

В большинстве случаев неходжкинские лимфомы (НХЛ) дебютируют поражением периферических и висцеральных лимфатических узлов (нодальные лимфомы), однако в последние годы увеличилось количество больных экстранодальными НХЛ с исходным локализованным поражением экстранодальных органов и тканей. Особое внимание заслуживают экстранодальные неходжкинские лимфомы (ЭНХЛ), которые развиваются вне лимфатических узлов и составляют немалую часть всех НХЛ – от 24% до 48%.

Первичные лимфомы желудочно-кишечного тракта – один из наиболее часто встречающихся ЭНХЛ. В последние два десятилетия отмечается отчетливая тенденция к повсеместному увеличению заболеваемости этими опухолями. Среди всех злокачественных опухолей желудочно-кишечного тракта первичные неходжкинские лимфомы составляют от 1 до 10%. Прогноз благоприятный и зависит от первичной локализации опухоли.

Цель исследования. Оценить результаты лечения пациентов с НХЛ желудочно-кишечного тракта.

Материалы и методы. В отделении гематологии РНИОИ в течение 4 лет (2010–2013) было проведено лечение 39 пациентов ЭНХЛ с поражением желудочно-кишечного тракта: 22 женщины, 17 мужчин. Средний возраст составил 55 лет. Поражение желудка верифицировано у 29(74,4%) пациентов, кишечника у 10(25,6%). Среди пациентов с поражением желудка женщин было 17(58,6%), мужчин – 12(41,4%). При поражении кишечника преобладали женщины – 6(60%) пациентов, мужчин – 4(40%) в 1 случае.

По морфологическому варианту выделяли: В-крупноклеточные лимфомы, MALT лимфомы и неуточненный тип НХЛ (не было проведено иммуногистохимическое исследование). У пациентов с поражением желудка в основном была верифицирована В-крупноклеточная лимфома – 16(55,2%) случаев, MALT лимфомы у 12(41,4%), неуточненный тип – у 1(3,4%) пациента. При поражении кишечника В-крупноклеточная и MALT лимфомы верифицированы соответственно у 5(50%) и 4(40%) пациентов, неуточненный тип лимфомы был определен.

По распространенности процесса при первичном поражении желудка преобладал локализованный процесс: I стадия – у 12(41%), II стадия – у 11(38%), IV – у 6(21%), в то время как при ЭНХЛ с поражением кишечника у всех больных была определена IV стадия процесса. Всем пациентам проводилось лечение с объеме многокурсовой химиотерапии: стандартные курсы химиотерапии СНОР/СНОЕР – 32(82%) больным, пожилым пациентам и при наличии противопоказаний к введению антрациклинов – курсы ПХТ СОР – 2(5,2%). При резистентном или прогрессирующем течении заболевания проводилась химиотерапия 2 линии – схемы MIV, DNAP, СЕМР – 5(12,8)

Результаты лечения. При оценке эффективности проведенной терапии 39 пациентов с ЭНХЛ желудочно-кишечного тракта необходимо отметить, что прогрессирование процесса на фоне лечения отмечалось чаще в группе пациентов с пер-

вичным поражением кишечника – в 5(50%) из 10 случаев, в то время как при поражении желудка прогрессирование отмечено у 6(20,6%) из 29 больных.

Объективный эффект в виде частичной и полной ремиссии был отмечен у 23(79%) пациентов с НХЛ желудка и 5(50%) больных с лимфомой кишечника. Общая 4-х летняя выживаемость при ЭНХЛ желудка и кишечника составила 76%(22 пациента) и 30%(3 пациента) соответственно, что обусловлено исходной распространенностью опухолевого процесса при ЭНХЛ кишечника.

Из 22 пациентов ЭНХЛ желудка, которые находятся в ремиссии, 19 было проведено оперативное вмешательство до проведения химиотерапии или после 4–6 курсов, что по нашим наблюдениям улучшает результаты лечения и общую выживаемость данной категории больных.

Заключение. Таким образом, при первичных ЭНХЛ желудочно-кишечного тракта по нашим наблюдениям при лимфомах желудка чаще диагностируются локализованные стадии, в то время как при ЭНХЛ кишечника в основном наблюдалась IV стадия процесса, что определяет более агрессивное течение процесса. Проведение оперативного вмешательства при ЭНХЛ желудка не ухудшало течение основного процесса и определяло более длительную выживаемость данной категории пациентов.

Проточная цитометрия в прогнозировании течения злокачественных лимфом

Новикова И. А., Новосёлова К. А., Лысенко И. Б., Владимирова Л. Ю., Тихановская Н. М., Агиева А. А., Снежко Т. А.

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

e-mail: rnioi@list.ru

Поиск дополнительных критериев прогнозирования опухолевой прогрессии неразрывно связан с изучением плоидности и кинетики жизненного цикла клетки (КЦ).

Цель. Определить прогностическую роль показателей плоидности и кинетики КЦ мононуклеаров костного мозга больных злокачественными лимфомами с поражением костного мозга методом проточной цитометрии.

Материалы и методы. Методом проточной цитометрии проведен иммунофенотипический анализ, охарактеризованы плоидность и кинетика клеточного цикла мононуклеаров костного мозга 34 больных неходжкинскими В – клеточными лимфомами (ВНХЛ) с поражением костного мозга на этапах установления диагноза или рецидива (прогрессирования) заболевания.

Результаты. ДНК цитометрия мононуклеаров костного мозга выявила тенденцию к увеличению доли гистограмм с содержанием ДНК, отличным от 1,0 у пациентов с прогрессированием заболевания. Средний возраст пациентов с рецидивом (прогрессированием) ВНХЛ с наличием анеуплоидии в костномозговом пунктате был выше чем у пациентов с отсутствием анеуплоидии. У больных с поражением костного мозга в обеих клинических группах отмечено увеличение доли анеуплоидных ДНК-гистограмм с 10% до 35% (в I группе) и с 11,54% до 50% (во II группе).

Достоверной разницы показателей среднего содержания анеуплоидных клеток в костном мозге в группах исследования нами не получено. Поражение костного мозга как при первич-

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

ном процессе, так и на этапах прогрессирования заболевания характеризовалось увеличением доли клеток, экспрессирующих Bcl2, клеток в фазах G0–1 (%), G2M (%) и S (%) КЦ, доли клеток пролиферативного пула (S+G2M) (%), а так же достоверным повышением цитокинетического индекса (G2M+S)/G0–1x 100% ($p \leq 0,006$), отражающего не только процент клеток клона, вступивших в пролиферативные стадии, но и позволяющего косвенно судить о количестве клеток, находящихся в неактивной фазе КЦ (G0).

Данное обстоятельство свидетельствовало об активности опухолевого процесса. Однако стоит отметить, что при прогрессировании заболевания количество клеток в фазе – G2M (%) КЦ было ниже, чем у первичных пациентов, так же отмечалось уменьшение отношения пролиферации и полиплоидизации ((G2M)/S x 100%).

Приведенный результат подтверждает факт о более частом выявлении анеуплоидии при активации патологического процесса. Рецидив (прогрессирование) заболевания с поражением костного мозга достоверно отличался от первичного процесса с лейкемизацией лишь повышением уровня экспрессии маркера блока апоптоза Bcl2 при $p \leq 0,001$. Сопоставление маркеров апоптоза и пролиферативной активности, плоидности и кинетики КЦ мононуклеаров пораженного костного мозга с клиническими данными, данными анализа периферической крови с помощью корреляционного статистического анализа выявило ряд закономерностей ($p \leq 0,05$): наличие анеуплоидного клона у первичных пациентов прямо коррелировало с повышением процентного содержания бластных клеток более 5% в периферической крови (0,657) и костном мозге (0,966), с повышением процента клеток, экспрессирующих Bcl2 (0,710); на этапах прогрессирования заболевания – с показателем отношения пролиферации и полиплоидизации ((G2M)/S x 100% – 0,550), было сопряжено с повышением уровня ЛДГ крови ≥ 500 Е/л (0,577) и СОЭ ≥ 30 мм/ч (0,577), а так же прямо высоко коррелировала с возрастом больного (0,851) – таким образом факт наличия анеуплоидии отражал активность процесса и величину опухолевого клона; повышение экспрессии маркера блока апоптоза Bcl2 у первичных больных коррелировало с повышением процентного содержания бластных клеток в костном мозге (0,702) и периферической крови (0,759), а также с повышением лейкоцитов в периферической крови более 15×10^9 /л ($p \leq 0,05$); у больных с рецидивом заболевания – прямо коррелировало с параметрами КЦ, характеризующими пролиферацию S (%) 0,821, (S+G2M) (%) 0,833, цитокинетический индекс (G2M+S)/G0–1x 100% 0,825 и соответственно с повышением экспрессии Ki 67 (0,815) – таким образом, экспрессия маркера блока апоптоза отражала злокачественный потенциал образования; повышение показателя отношения пролиферации и полиплоидизации ((G2M)/S x 100%) сопровождалось наличием у пациентов симптомов опухолевой интоксикации (В-симптомов $p \leq 0,05$) (0,615), при прогрессировании ассоциировалось с наличием анеуплоидии в костном мозге (0,550), повышением уровня ЛДГ крови ≥ 500 Е/л (0,717) и СОЭ ≥ 30 мм/ч (0,645) и в большей степени было характерно для лиц женского пола – таким образом данный показатель также отражал активность опухолевого процесса и являлся числовым выражением нарушения процессов пролиферации и полиплоидизации.

Для установления взаимосвязи основных показателей апоптоза и кинетики КЦ с показателями выживаемости

больных, а также характера этой взаимосвязи, проведен регрессионный анализ по Коксу. Результаты анализа позволили выявить параметры и их пограничные значения, превышение которых с высокой степенью достоверности отражалось на цифрах беспрогрессивной и общей выживаемости больных.

Так при повышении экспрессии Bcl2 $\geq 28\%$, Ki67 $\geq 5,21\%$, повышении показателей (S+G2M)/G0–1x100% $\geq 5,8\%$, (S+G2M) $\geq 2\%$, клеток в фазе S $\geq 4,7\%$ и снижении параметра (G2M)/S x 100% $\leq 42\%$ отмечалось достоверное ($p \leq 0,05$) снижение показателей не только беспрогрессивной, но и общей выживаемости пациентов. Наличие анеуплоидии, бластно-лимфоидного типа поражения КМ, БК в периферической крови $\geq 5\%$ и лейкоцитоза $\geq 15 \times 10^9$ /л так же достоверно снижало показатели беспрогрессивной и общей выживаемости больных ($p \leq 0,05$).

Заключение. Таким образом параметры апоптотической и пролиферативной активности клеточного цикла и плоидности при злокачественных лимфомах являются важными и универсальными маркерами степени злокачественности заболевания, а также имеют прогностическое значение для оценки общей и беспрогрессивной выживаемости больных.

Клиническая значимость исследования типа секретлируемого парапротеина при множественной миеломе

Гуськова Н.К., Лысенко И.Б., Ноздричева А.С., Гришакова Ю.Н.
Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону
e-mail: rnioi@list.ru

Цель исследования. Оценить клиническую значимость исследования уровня и типа секретлируемого парапротеина сыворотки крови в диагностике и мониторинге больных множественной миеломой.

Материалы и методы. В исследование включены 25 пациентов множественной миеломой (ММ), поступивших на лечение в отделение гематологии Ростовского научно-исследовательского онкологического института за период с 08.2014 г. по 03.2015 г. Больные были в возрасте 47–76 лет, возрастная медиана составила 57 лет. Максимальное число больных находилось в возрастной группе 60–69 лет – 68% и 50–59 – 24%, 8% составили больные в возрасте 40–49 лет. В составе обследуемых 14 (56%) мужчин и 11 (44%) женщин. Диагноз заболевания устанавливали по стандартным критериям, также проводили иммунофенотипирование клеток костного мозга для определения плазматических клеток с аберрантным иммунофенотипом.

Концентрацию и тип парапротеина (ПП) в сыворотке крови исследовали методом капиллярного электрофореза на анализаторе Helena Bioscience V8 (Великобритания), ряд биохимических показателей определяли на аналитической системе Vitros 5600 (США), общеклиническое исследование крови проводили на гематологическом анализаторе Sysmex XE 2100 (Япония). Исследования проводились до- и на этапах проведения курсов полихимиотерапии.

Результаты. Патологический парапротеин (ПП) был выявлен в сыворотке крови 22 больных (88%), у 3 (12%) пациентов секрета моноклонального ПП отсутствовала (несекретиру-

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

еяма ММ). Согласно полученным данным IgG класс ПП был установлен у 14 (63,6%) пациентов, значительно реже встречается IgA класс – у 8 (36,4%). Отмечены различия в частоте повышения продукции иммуноглобулина IgG у мужчин (75,0%) и женщин (50,0%). ПП IgA типа, напротив, в два раза чаще регистрировали у женщин – в 50%, и в 25% наблюдений у мужчин.

Анализ распространенности изотипов каппа (κ) и лямбда (λ) легких цепей у больных ММ показал увеличение частоты обнаружения свободных легких цепей каппа как при секреции ПП IgG типа (75,0%), так и при IgG типе (57,1%). В группах мужчин и женщин обнаружение увеличения концентрации легких цепей каппа было примерно одинаковым и составило 66,7% и 60,0% соответственно.

Больные с ММ характеризовались обнаружением в крови моноклонального белка, образующего в 81,8% наблюдений гамма-М-пика и в 18,2% – бета-М-пика. Уровень секретируемого ПП, регистрируемого в гамма-зоне электрофорграммы, составил $66,22 \pm 5,24$ г/л и превышал концентрацию ПП, мигрирующего в бета-зону глобулинов – $35,89 \pm 4,64$ г/л. Соответственно отмечены различия и в уровне общего белка, составившие при обнаружении моноклонального компонента в гамма-зоне $101,5 \pm 8,44$ г/л и $85,3 \pm 6,56$ г/л – в бета-зоне.

Моноклональный компонент гамма-М-пика чаще представлен тяжелыми цепями IgG типа: у женщин в 71,4% случаев, у мужчин – в 81,8%. Значительно реже встречался IgA тип – в 28,6% и 18,2% случаев соответственно. При секреции ПП IgG типа частота обнаружения легких цепей κ и λ составила у женщин 40% и 60%, у мужчин – 66,7% и 33,3% соответственно.

При секреции парапротеина IgA типа у всех больных ММ, независимо от пола обнаружены только каппа легкие цепи. Бета-М-пик у всех больных был представлен только тяжелыми цепями IgA, связанными у женщин в 66,7% случаев с легкими цепями κ , и в 33,3% – с легкими цепями λ (соотношение $\kappa/\lambda=2$). В группе мужчин моноклональный белок IgA типа был связан исключительно с легкими цепями лямбда.

В результате проведенной полихимиотерапии достижение полной ремиссии отмечено только в группе больных с ММ-IgG типа, частичная ремиссия получена при ММ-IgG типа у 14,5%, при ММ-IgA – у 12,5% больных, стабилизация – у 57,1% и 62,5%, прогрессирование заболевания и резистентность к лечению регистрировались у 7,1% и у 12,5% больных соответственно, то есть большую чувствительность к проводимой терапии продемонстрировали пациенты с ММ-IgG типа. У больных с эффектом от лечения (ремиссия) отмечалось снижение уровня моноклонального белка параллельно с уменьшением симптомов болезни (редукция костных болей, разрешение анемии и т.д.).

Заключение. Таким образом, исследование моноклонального компонента в крови и установление типа парапротеинемии чрезвычайно важны в диагностике и мониторинге множественной миеломы. Противоопухолевый эффект следует оценивать по снижению уровня моноклонального компонента. Типы секретируемого парапротеина могут быть использованы в качестве предикторов чувствительности множественной миеломы к специфической терапии.

Корреляционная модель прогнозирования лимфомы Ходжкина у молодых взрослых

Карицкий А.П.¹, Кулева С.А.^{1,2}, Иванова С.В.¹

Место работы: 1. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ; 2. ГБОУ ВПО «СПбГПМУ» МЗ РФ

e-mail: 9515321@mail.ru

Молодые взрослые представляют собой уникальную когорту населения с достаточно высоким уровнем онкологической заболеваемости. Лимфома Ходжкина составляет около 12% всех злокачественных опухолей у 19–29-летних пациентов. Группа молодых взрослых исследована недостаточно, лечение в ней проводится разрозненно, понятие адаптированной к факторам риска лечебной программы в этой группе не используется.

Цель исследования. Выявление прогностически неблагоприятных факторов у молодых взрослых с лимфомой Ходжкина.

Материалы и методы. В исследование были включены сведения о пациентах в возрасте от 19 до 29 лет. Число больных составило 87. Средний возраст 24 ± 4 года. Мужчин – 34 (39,1%), женщин – 53 (60,9%), соотношение по полу 1: 1,6. Распределение по стадиям было практически одинаковым: у 47 пациентов (54%) диагностированы локализованные формы заболевания (I–II стадии заболевания), у 40 больных (46%) – генерализованное заболевание (III–IV стадии заболевания). Экстранодальное поражение выявлено у 37 больных (42,5%). Более половины пациентов (47 или 54%) имели В-стадию злокачественного процесса.

У большинства (76 или 87,4%) гистологическое заключение звучало как нодулярный склероз, у 2 больных (2,3%) выявлено лимфоидное преобладание и у 5 (5,7%) – смешанноклеточный вариант, в 4 случаях (4,6%) морфологический тип не диагностирован. Все пациенты получали от 2 до 11 циклов первичной полихимиотерапии (в среднем 4 цикла) по схемам ABVD (48 больных или 55,2%), BEACOPP (36 или 41,4%), MOPP (2 или 2,3%) и COPP (один больной).

Пятидесяти семи больным (65,5%) лекарственное лечение дополнено облучением в различных режимах. Лучевая терапия по методике вовлеченных зон проведена 15 пациентам (17,2%), расширенных зон – 16 больным (18,4%), радикальную программу (субтотальное и тотальное облучение) получили 14 пациентов (16,1%), в остальных случаях сведений о режиме лучевой терапии не было. Доза облучения варьировала от 20 до 51 Гр.

Результаты. Построению уравнения парной регрессии и расчету показателей корреляции подверглись 35 факторов. Существенное влияние на показатели общей и бессобытийной выживаемости оказывали IV стадия заболевания ($\bar{y} = 0,031915 + 0,218085x[\text{IV стадия}], p = 0,035813$), экстранодальное поражение ($\bar{y} = 0,210526 + 0,330014x[\text{E}], p = 0,002746$), вовлечение перикарда ($\bar{y} = 0,341463 + 0,458537x[\text{перикард}], p = 0,039394$), значение СОЭ более 35 мм/ч ($\bar{y} = -0,169697 + 0,351515x[\text{СОЭ}], p = 0,012357$), уровень лейкоцитов более $11,5 \times 10^9/\text{л}$ ($\bar{y} = -0,117647 + 0,294118x[\text{лей}], p = 0,026490$), уровень лимфоцитов менее 9% ($\bar{y} = 0,954545 - 0,454545x[\text{лимф}], p = 0,001053$), значение фибриногена более 7,5 г/л ($\bar{y} = -0,150000 + 0,275000x[\text{фибриноген}], p = 0,048856$),

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

эффективность терапии
 $(\bar{y} = -0,189521 + 0,479376x[\text{«-» эффект}], p=0,000789)$
 и объем опухолевого поражения более $210 \text{ см}^3/\text{м}^2$
 $(\bar{y} = 0,1166667 - 0,227273x[\text{объем}], p=0,017734)$.

Заключение. Выявленные неблагоприятные факторы прогноза можно преобразовать в прогностический индекс, что позволит стратифицировать пациентов на группы риска и определять для них объем лечебной программы.

Многофакторный анализ предикторов неблагоприятного прогноза лимфомы Ходжкина у молодых взрослых

Карицкий А.П.¹, Кулева С.А.^{1,2}, Иванова С.В.¹

Место работы: 1. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ; 2. ГБОУ ВПО «СПбГПМУ» МЗ РФ
e-mail: 9515321@mail.ru

Цель исследования. Построение многокомпонентной корреляционной матрицы факторов, неблагоприятных в отношении прогноза лимфомы Ходжкина у молодых взрослых.

Материалы и методы. Восемьдесят семь пациентов в возрасте от 19 до 29 лет (средний возраст 24 ± 4 года) включены в исследование. Мужчин было 34 (39,1%), женщин – 53 (60,9%). Сорок семь пациентов (54%) имели локализованные формы заболевания (I–II стадии заболевания), 40 больных (46%) – генерализованное заболевание (III–IV стадии заболевания). Экстранодальное поражение выявлено у 37 больных (42,5%). В 47 случаях (54%) имела место В-стадия злокачественного процесса. Большинство больных (76 или 87,4%) имели гистологическое заключение нодулярного склероза, у 2 больных (2,3%) выявлено лимфоидное преобладание и у 5 (5,7%) – смешанноклеточный вариант, в 4 случаях (4,6%) морфологический тип не диагностирован. Все пациенты получали от 2 до 11 циклов первичной полихимиотерапии (в среднем 4 цикла) по схемам ABVD (48 больных или 55,2%), BEACOPP (36 или 41,4%), MOPP (2 или 2,3%) и COPP (один больной). Пятидесяти семи больным (65,5%) проведено облучение в различных режимах в суммарных очаговых дозах 20–51 Гр.

Результаты. В многофакторный анализ были включены детерминанты, значимо влияющие на прогноз заболевания, однако, некоторые из них обладали мультиколлинеарностью и были интеркоррелированы (например, объем опухоли и уровень фибриногена, объем опухоли и отсутствие эффективности лечения) и были исключены из окончательного анализа.

Многокомпонентная корреляционная матрица, содержащая коэффициенты корреляции выживаемости и коэффициенты корреляции каждого из анализируемых факторов, а также коэффициенты, оценивающие степень тесноты связи между факторами, составила лишь 5 значимых детерминант (объем опухолевого поражения, IV стадия заболевания, E-поражение, ускорение СОЭ, лейкоцитоз). Уравнение множественной регрессии предстало в следующем виде:
 $\bar{y} = 0,054097 - 0,231436x1[\text{объем}] + 0,118813x2[\text{IV стадия}] - 0,133359x3[\text{E}] - 0,253969x4[\text{СОЭ}] - 0,147299x5[\text{Лей}]; R^2=0,11094850$.

Часть коэффициентов в уравнении множественной регрессии оказалась статистически не значима ($t_{расч} < t_{табл}$). Поэтому следующим этапом анализа стало построение корреляционной матрицы с целью обоснованного отбора факторов для включения в уравнение, в которой содержались парные ко-

эффициенты корреляции общей выживаемости и каждого из факторов, а также коэффициенты, оценивающие степень тесноты связи между ними. Оказалось, что на признак-результат влияет только объем опухолевого поражения (коэффициент корреляции 0,2570, $p=0,026$).

Новое уравнение представлено в следующем виде:
 $\bar{y} = 0,166667 - 0,227273x[\text{объем}]; R^2=0,0643674507$.

Заключение. Полученное уравнение позволяет по заданным значениям фактора «объем опухолевого поражения» иметь теоретические значения результативного признака (выживаемости), подставляя в него фактические значения фактора.

Оптимальное место схемы ABVD в лечении распространенных стадий лимфомы Ходжкина: опыт МРНЦ применительно к предложениям Российских клинических рекомендаций по диагностике и лечению лимфомы Ходжкина (2014 г.)

Богатырева Т.И., Павлов В.В.

Место работы: Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, г. Обнинск

e-mail: bogatyreva@mrrc.obninsk.ru

Единого мнения относительно оптимальной схемы индукции ремиссии для больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) III–IV стадий нет, выбор полихимиотерапии первой линии определяется исторически сложившимися предпочтениями: схему ABVD (доксорубин, блеомицин, винбластин, дакарбазин) используют в Северной Америке, Италии, Великобритании, схему BEACOPP (блеомицин, этопозид, доксорубин, циклофосфан, винкрестин, натулан, преднизолон) назначают в Германии и ряде других стран Европы. Ятрогенные осложнения лечения наблюдаются реже у больных, получающих ABVD. Сравнение этих конкурирующих схем в рандомизированных исследованиях показало преимущество сочетания 4 BEACOPP Эск и 4 BEACOPP баз по критерию выживаемости без прогрессирования, но достоверных различий со стороны общей выживаемости не наблюдали, поскольку при неудачах лечения в группе ABVD достижению стойкой повторной ремиссии способствовала высокодозная химиотерапия. В России в 2013 году выпущены первые Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению ЛХ, составленные при участии экспертов Национальной всеобщей раковой сети США (NCCN), в которых с целью снижения токсичности индукционной химиотерапии при распространенных стадиях ЛХ предложено выбирать схему ПХТ в зависимости от числа баллов по Международному прогностическому индексу (МПИ, [Hasenclever D. et al., 1998]): при МПИ 0–2 и подстадии А рекомендуется ABVD, при МПИ 3–7 – BEACOPP-14. Отделение лучевой и лекарственной терапии МРНЦ им. А.Ф. Цыба располагает 15-летним опытом дифференцированного подхода к использованию схем ABVD и BEACOPP в лечении ЛХ III–IV. Распределение на прогностические группы способствовало обоснованному снижению токсичности лечения при сохранении должной эффективности.

Цель работы состояла в оценке потенциального выигрыша от подразделения больных лимфомой Ходжкина III–IV стадий на прогностические группы с учетом градаций МПИ, предложенных Российскими клиническими рекомендациями 2014 г. **Материал и методы.** В анализ включены 399 больных ЛХ III–IV стадии, обследованных и пролеченных в отделении лучевой

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК (ХИРУРГИЯ)

и лекарственной терапии гемобластозов МРНЦ им. А. Ф. Цыба в период с 1998 по 2012 гг. со сроком прослеженности не менее 24 мес. В соответствии с прогностической моделью МРНЦ, больные ЛХ III–IV стадий получали химиотерапию на основе схемы ABVD или BEACOPP-21 в зависимости от принадлежности к группе благоприятного или неблагоприятного прогноза. В основу подразделения были положены ранее выявленные факторы риска раннего прогрессирования (ФРП): а) нодулярный склероз II типа или лимфоидное истощение, б) специфический перикардит, в) поражение костей/костного мозга. В 2006 г. прогностическая модель МРНЦ была дополнена двумя дополнительными факторами неблагоприятного прогноза, а именно, МПИ ≥ 4 баллов и/или абсолютная лимфоцитопения в периферической крови ($< 0,6 \times 10^9/\text{л}$) у больных с МПИ 0–3. В подобных случаях больным, не имевшим ФРП, вместо ABVD назначали BEACOPP-21, а больным с ФРП вместо BEACOPP-21 назначали BEACOPP-14.

Распределение факторов неблагоприятного прогноза МРНЦ было оценено в группах, сформированных из 399 больных с учетом Российских клинических рекомендаций: МПИ 0–2 + подстадия А и МПИ 3–7.

Результаты. Использование прогностической модели МРНЦ позволяло подразделить больных ЛХ III–IV на три лечебные группы. Группу пациентов без любого из факторов риска, подлежащих лечению по схеме ABVD, составили 148 из 399 (37%) больных. К группе с максимальным риском ранней прогрессии были отнесены 90 (23%) больных с МПИ ≥ 4 и абсолютной лимфоцитопенией. Остальные больные ЛХ III–IV стадий (161 чел, 40%) имели факторы риска ранней прогрессии в сочетании с МПИ 0–3, что позволяло с эффектом проводить лечение на основе схемы BEACOPP-21.

При формировании лечебных групп в соответствии с Российскими клиническими рекомендациями в группу благоприятного прогноза, способную получать лечение по схеме ABVD (МПИ 0–2 + подстадия А, 1 гр.) вошли 145 (36%) из 399 пациентов. В группу неблагоприятного прогноза, подлежащую лечению по схеме BEACOPP-14 (МПИ 3–7, 2 гр.), попали 159 (40%) из 399 пациентов. К отдельной (3-й) группе были отнесены 95 (24%) пациентов, которые при МПИ 0–2 имели Б-симптомы; принципы лечения подобных пациентов в рекомендациях 2014 г. не оговорены.

Выяснилось, что ABVD получили 84 (60%) больных вновь сформированной 1-й группы, 24 (15%) 2-й группы и 31 больной (32%) 3-й группы, что отражало неравномерное распределение факторов риска ранней прогрессии в группах с различным МПИ. Следует отметить, что даже в благоприятной 1-й группе (МПИ 0–2+подстадия А) доля больных с факторами риска ранней прогрессии была существенной – до 40% – и все они получали BEACOPP.

Анализ отдаленных результатов лечения с учетом перегруппировки показал, что 10-летняя выживаемость, связанная с заболеванием (BC3) у больных с МПИ=0–2+А (1-я гр.) и МПИ=3–7 (2-я гр.) составила, соответственно, 94% и 83% ($P=0.005$), выживаемость без прогрессирования (ВБП) 89% и 67% ($P=0.000$), а OS93% и 76% ($P=0.000$). При этом внутри каждой из групп показатели выживаемости больных, получавших ABVD или BEACOPP, достоверно не отличались, поскольку больные с ФРП получали более агрессивную ПХТ.

Заключение. Проведенный анализ подтверждает прогностическую неоднородность больных ЛХ III–IV стадий и целесообразность использования схемы ABVD по меньшей мере

у 30–40% больных с поздней стадией ЛХ. Вместе с тем, результаты лечения благоприятной прогностической группы, сформированной в соответствии с Российскими рекомендациями (МПИ 0–2+ подстадия А), были заведомо улучшены тем, что 40% больных получали BEACOPP в связи с наличием факторов риска МРНЦ. Таким образом, назначение схемы ABVD всем пациентам с МПИ 0–2+ подстадия А не вполне гарантирует благоприятный исход лечения.

Показания к парааортальной лимфаденэктомии при раке прямой кишки

Дудка А.С., Александров И.И., Коньков Р.В., Сичинава Д.Д., Семёнова А.А., Собчук М.А.

Место работы: Краснодарский краевой онкологический диспансер № 1, г. Краснодар, Россия

e-mail: Dudok@rambler.ru

Обоснованность парааортальной лимфодиссекции при операциях по поводу рака прямой кишки и определение показаний к этому травматичному и сложному этапу операции до сих пор является дискуссионной.

Цель работы. Изучение результатов и определение показаний к проведению парааортальных лимфодиссекций при раке прямой кишки.

Материалы и методы. В отделении колопроктологии Краснодарского онкологического диспансера за период с 2009 г по 2015 г было произведено 999 операций по поводу рака прямой кишки. В предоперационном периоде всем пациентам проводилось КТ, УЗИ органов брюшной полости и малого таза, за брюшинного пространства. В 576 случаях выявлены увеличенные лимфоузлы устья ниже-брыжеечных сосудов (сторожевые), с проведением их экспресс-биопсии. В этой группе мужчин было 294, женщин 282, средний возраст составлял 65 лет.

Полученные результаты. При раке прямой кишки, не выходящем за пределы висцеральной фасции (Т 1-Т 3) в 29,1% (168 пациентов) наблюдений были выявлены метастазы в лимфатических узлах параректальной клетчатки, в 11,9% (69 случаев) – в ниже-брыжеечной группе и в 2,1% (12 случаев) – поражение узлов по восходящему пути. При раке прямой кишки, выходящем за пределы висцеральной фасции (Т 4) в 79,3%(457) наблюдений были выявлены метастазы в лимфатических узлах параректальной клетчатки, в 41,8%(241) – ниже-брыжеечной группе и в 23,9%(138) – поражение узлов по восходящему пути. В 94,3%(543) по гистологической структуре пришлось на аденокарциному различной степени дифференцировки, 4,9%(28) – слизееобразующую аденокарциному, 0,8%(5) на перстневидно-клеточный, плоскоклеточный рак, а также менее часто встречающиеся виды опухолей.

При наличии непораженных сторожевых лимфоузлов в парааортальной клетчатке метастазов не было обнаружено ни в одном случае. Частота местных рецидивов составила 12,8% (74 больных). Кровопотеря во время операции в среднем на уровне 400 ± 40 мл, среднее время операции 2ч. 47 ± 22 мин. Спаечная кишечная непроходимость в развилась в 29 случаях (5%).

Выводы. Необходимость дополнения тотальной мезоректумэктомии выполнением расширенной аорто-подвздошно-тазовой лимфаденэктомией существует только при наличии опухоли, выходящей за пределы стенки кишки (Т 4) и при наличии видимых измененных лимфоузлов парааортальной клетчатки, подтвержденных методом экспресс-биопсии.

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК (ХИРУРГИЯ)

Результаты лечения пациентов страдающих колоректальным раком, осложненным кровотечением, методом селективной химиоэмболизации

Шелехов А.В.^{1,2}, Дворниченко В.В.^{1,2}, Мункуев А.В.¹, Расулов Р.И.^{1,2}, Новопашинов А.М.¹, Жуков П.В.¹, Минакин Н.И.¹, Медведников А.А.¹

Место работы: 1. ГБУЗ «Иркутский областной онкологический диспансер»; 2. Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, г. Иркутск
e-mail: avshirkru@yandex.ru

Цель работы. Анализ результатов ангиографического гемостаза у пациентов со злокачественными новообразованиями ободочной и прямой кишки, осложненными кровотечениями
Материалы и методы. Работа выполнена на базе ГБУЗ Иркутский областной онкологический диспансер (главный врач доктор медицинских наук, профессор В.В. Дворниченко), в период с 2011 год по 2014 год.

В исследование включено 23 пациента (14 женщин, 9 мужчин). Средний возраст пациентов составил 60,8±12,7. В 16 случаях пациентам был установлен диагноз рак прямой кишки, в 5 случаях рак ректосигмоидного отдела толстой кишки, в 2 случаях рак сигмовидной кишки.

При радикальном лечении рака прямой кишки после проведенной селективной эмболизации выполнялось лечение злокачественного новообразования по комбинированному варианту: предоперационная лучевая терапия и далее хирургическое вмешательство. Данная схема лечения выполнена у 12 пациентов.

При паллиативном лечении после проведенной селективной эмболизации выполнялось хирургическое лечение пациентов с диагнозом рак прямой кишки: в 1 случае при 4 стадии процесса и у 1 пациента при рецидиве рака прямой кишки (2 стадия 4 клиническая группа).

В остальных 9 случаях при раке прямой кишки, ректосигмоидного отдела толстой кишки, сигмовидной кишки ангиографическая окклюзия использована с симптоматической целью как самостоятельный метод лечения без дальнейшего удаления опухолевого процесса.

Для проведения ангиографии применялась чрезбедренная катетеризация по Сельдингеру и стандартные катетеры SIM34–5F, Cobra24–5F, Roberts (Balton Ltd., USA) на рентгенохирургическом комплексе «GE INNOVA 4100» (General Electric, USA) и «SHIMADSU» (Shimadzu Corporation, Japan), с использованием контрастного вещества Ультравист 300 (Шеринг АО, Германия) в количестве 100–150 мл. После диагностической нижней мезентерикографии и ангиографии правой и левой внутренних подвздошных артерий с возвратной портографии оценивали возможность селективной катетеризации задней и передней ветвей внутренней подвздошной артерии, верхней, средних и нижних прямокишечных артерий. При локализации опухолевого процесса в ректосигмоидном отделе толстой кишки и прямой кишке выполняли селективную катетеризацию верхней прямокишечной артерии.

При планировании проведения в последующем радикального комбинированного или паллиативного хирургического вмешательства, на следующем этапе ангиографии проводили болюсную инфузию в бассейн верхней прямокишечной артерии химиопрепарата цисплатин в дозировке 20–40 мг в течение 5 минут с последующей эмболизацией мелкими частицами гемостатической губки до появления признаков окклюзии в указанном сосудистом бассейне.

После этого осуществляли селективную катетеризацию средних прямокишечных артерий, являющихся ветвью системы внутренних подвздошных артерий (передняя ветвь). Аналогичным образом выполняли химиоэмболизацию средних прямокишечных артерий в дозировке цисплатин 50 мг на обе стороны. Далее выполняли химиоэмболизацию нижних прямокишечных артерий с использованием цисплатина в дозировке 50 мг на обе стороны. Учитывая характер местного распространения процесса, а так же различные анатомические варианты отхождения средних и нижних прямокишечных артерий в большинстве случаев после диагностической ангиографии устанавливали катетер в переднюю ветвь внутренней подвздошной артерии дистальнее задней ветви, а именно устья отхождения верхней ягодичной артерии, и с данной позиции выполняли химиоэмболизацию аналогичным способом с использованием цисплатин в дозировке 100 мг на обе стороны.

При наличии неоперабельного опухолевого процесса или его рецидива с распространением на ткани малого таза, крестца, наличии опухолевой инвазии в мочевой пузырь, шейку матки, заднюю стенку влагалища выполняли ангиоокклюзию внутренних подвздошных сосудов проксимальнее уровня бифуркации на переднюю и заднюю ветви данных сосудов. Гемостатическая повязка накладывалась в месте пункции на 6 часов.

Превентивно во время процедуры выполнялось однократное обезболивание наркотическими анальгетиками (фентанил)

Результаты. После проведенной процедуры в 1 случае диагностировано осложнение в виде некроза сегмента нижней трети сигмовидной кишки, потребовавшее экстренного оперативного вмешательства в объеме резекции сигмовидной кишки, передней резекции прямой кишки.

При клиническом осмотре и выполнении фиброколоноскопии в послеоперационном периоде признаков продолжающегося кровотечения из просвета ободочной и прямой кишки, выявлено не было.

После проведенной инфузионной и гематологической коррекции 12 пациентам с диагнозом рак прямой кишки, проведена предоперационная дистанционная лучевая терапия и далее выполнена низкая передняя резекция прямой кишки. Двум пациентам с диагнозом рак прямой кишки при 4 стадии процесса и рецидиве опухоли выполнено хирургическое вмешательство. В остальных 9 случаях при раке прямой кишки, ректосигмоидного отдела толстой кишки, сигмовидной кишки ангиографическая окклюзия использована с симптоматической целью как самостоятельный метод лечения без дальнейшего удаления опухолевого процесса.

Заключение. Метод селективной химиоэмболизации позволяет достоверно остановить внутри просветное толстокишечное и прямокишечное кровотечение, выполнить в дальнейшем комбинированное радикальное или паллиативное вмешательство. При распространенном неоперабельном опухолевом поражении данное вмешательство носит явный положительный симптоматический эффект.

Возможности брахитерапии в лучевом лечении неоперабельного рака прямой кишки

Мошуров И.П., Коротких Н.В., Знаткова Н.А., Куликова И.Н., Мещерякова Л.С., Каменев Д.Ю.,

Место работы: БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»

e-mail: kornat78@mail.ru

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК (ХИРУРГИЯ)

Целью настоящего исследования являлось повышение клинической эффективности лучевого лечения неоперабельного рака прямой кишки в условиях применения высокодозной адаптивной брахитерапии.

Материалы и методы. После проведения курса конформной лучевой терапии на линейном ускорителе «ELEKTA», проводилась адаптивная брахитерапия на остаточную опухоль прямой кишки в разовой дозе 3 Гр, 7 фракций, до суммарной дозы 21 Гр. Пролечено 25 пациентов неоперабельным раком прямой кишки.

Технология метода. Первый этап, включает в себя прохождение ряда диагностических процедур, для определения размеров, локализации остаточной опухоли. Вторым этапом – компьютерная топометрия с введенным аппликатором, проводилась с целью получения точных визуальных данных для планирования адаптивной лучевой терапии. Во время этой процедуры пациент фиксируется в одном положении, в прямую кишку вводится аппликатор Сargi, выполненный из мягкого синтетического материала с 13 гибкими каналами.

Аппликатор принимает индивидуальную форму, благодаря конструктивным возможностям. Регулирование объема корпуса осуществляется через порт. Аппликатор заполняется воздухом или раствором хлорида натрия, что обеспечивает легкость установки, комфорт для пациента и оптимальной стабилизацией в прямой кишке. Тринадцать катетеров для облучения обеспечивают конформность изодозы, возможность индивидуального планирования.

Четвертый этап – дозиметрическое планирование с формированием облучаемого объема. Расчет дозы выполнялся на трехмерной планирующей системе Brachytherapy Planning. Для оценки распределения дозы внутри объема мишени оценивались параметры гистограммы доза-объем: D95% (доза, которую получает 95% объема), объем низкой дозы (объем, получающий менее 90% предписанной дозы), объем высокой дозы (объем, получающий более 150% дозы) и D50%. Многоканальный аппликатор Сargi (13 внутриспросветных катетеров) позволяет уменьшить дозу в зоне критических органов и вытянуть (более 0,5 см) в сторону РТВ.

Результаты исследования. Применение адаптивной высокодозной брахитерапии позволило повысить результаты лечения больных. В однолетний период наблюдения все пациенты живы без признаков прогрессирования заболевания.

Таким образом, применение высокодозной адаптивной брахитерапии в лучевом лечении неоперабельного рака прямой кишки создает возможность локального подведения дозы, необходимой для полной регрессии опухоли, не превышающей толерантности здоровых тканей. Высокодозная брахитерапия хорошо переносится пожилыми пациентами, имеющими соматические противопоказания к хирургическому лечению.

Мультидисциплинарная комиссия при лечении рака прямой кишки

Манихас Г.М., Фридман М.Х.

Место работы: Городской клинический онкологический диспансер, г. Санкт-Петербург

e-mail: mfridman_50@mail.ru

Цель. Показать целесообразность создания в онкологических учреждениях мультидисциплинарные комиссии для оптимизации планирования комплексного лечения Рака прямой кишки и анального канала.

Материалы и методы. В нашем учреждении с 2012 г. работает мультидисциплинарная комиссия (МДК), в состав которой входят хирург, радиолог, химиотерапевт и рентгенолог отделения МРТ. Рассмотрено 389 случаев РПК и рака анального канала (РАК); кратность посещений составляло от 1 до 6 раз. Пациентам выполняли МРТ таза на аппарате Magnetom ESPREE с контрастированием при первичной диагностике и через 4–5 недель после завершения неoadъювантной химиолучевой терапии (ХЛТ) При первом исследовании оценивали глубину прорастания опухоли стенки кишки и фасции и поражение лимфатических узлов (Л.У.), расстояние от анального отверстия до нижней границы опухоли, протяженность опухоли.

При повторном исследовании определяли степень регресса опухоли и пораженных Л.У, после чего планировалось оперативное лечение, либо продолжение ХЛТ. В дальнейшем МРТ входит в стандарт наблюдения за пациентами. Результаты лечения сравнивались с данными 432 пациентов в период до создания МДК и внедрения МРТ.

Результаты. Важно, что средний срок начала ХЛТ составил 12 дней после заседания МДК. Одновременно пациенты (76%) начинали принимать кселоду или фторафур. В контрольной группе ЛТ в среднем начиналось через 21 день, а число пациентов, получавших радиосенсибилизаторы, составляло 27%. При оценке результатов ХЛТ основной группы полный регресс опухоли составил 8% при РПК и 31% при РАК, частичный регресс в 64% при РПК и 57,% при РАК, стабилизация в 21% при РПК и в 10% при РАК, прогрессирование в 7% при РПК и 2% при РАК.

В период до внедрения МРТ и создания МДК этих данных не было. При повторных МДК решается вопрос о тактике, возможности выполнения операции и её виде.

Заключение. Работа МДК при лечении РПК и РАК позволяет правильно стадировать процесс, быстрее назначать ХЛТ, по ее завершении оценивать эффективность неoadъювантной терапии и планировать оперативное лечение или продолжение ХЛТ.

Мобилизация прямой кишки с помощью аппарата для сварки мягких тканей

Башеев В.Х., Бондаренко Н.В., Ковальчук А.И., Совпель И.В., Кияшко А.Ю., Мутык М.Г., Зыков Д.С.

Место работы: Донецкий государственный медицинский университет им. профессора Г.В. Бондаря, г. Донецк
e-mail: dimaco1986@gmail.com

Цель. Улучшить непосредственные результаты брюшно-анальной резекции прямой кишки с использованием аппарата сварки мягких тканей.

Материалы и методы. В исследование вошли 404 больных раком прямой кишки II–III стадии, которые получили хирургическое лечение на базе проктологического отдела в период в 2011 и 2014 г.г. Все хирургические вмешательства выполнялись в объеме брюшно-анальной резекции прямой кишки с демукозацией анального канала, и по методике разработанной в клинике наданальной резекции прямой кишки. Исследуемую группу составили 227 пациентов, которым мобилизация прямой кишки во время операции проводилось с помощью высокочастотного электросварочного комплекса EK-300M1, разработанного в институте электросварки им. Е.А. Патона НАН Украины. Контрольную группу составили 177 пациентов, которым мобилизация прямой кишки выпол-

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК (ХИРУРГИЯ)

нялась традиционным способом (острым путем с лигированием крупных кровеносных сосудов).

Результаты. Оценка состава исследуемой и контрольной групп больных показало их полную идентичность по основным прогностическим признакам. Использование высокочастотного электросварочного комплекса при выполнении резекции прямой кишки позволило уменьшить время выполнения хирургического вмешательства с 138 ± 12 минут в контрольной группе до 104 ± 11 минут. В исследуемой группе средний объем кровопотери составил $271,5 \pm 20$ мл, в сравнении с контрольной группой, где данный показатель составил 384 ± 27 мл.

В исследуемой группе, послеоперационные осложнения отмечены в 28 ($12,3 \pm 2,1$) случаях, в контрольной группе, пациентам которой мобилизация прямой кишки выполнялась традиционным способом, послеоперационные осложнения отмечены в 30 ($17,1 \pm 2,6\%$) случаях. В структуре послеоперационных осложнений гнойно-септические осложнения в исследуемой группе отмечены в 12 ($5,3 \pm 3,1\%$) случаях, в контрольной – в 11 ($10,1 \pm 2,6\%$) случаях.

Абсцедирование в малом тазу в исследуемой группе возникло в 6 ($3,5 \pm 2,6$) случаях. В контрольной группе, это осложнение было отмечено в 8 ($7,3 \pm 2,7$) случаях. В исследуемой группе зафиксирован 1 летальный исход ($0,4 \pm 0,4\%$), причиной смерти явилась массивная тромбозомболия легочной артерии, в контрольной группе летального исхода не было.

Заключение. Таким образом, использование электросварочного комплекса при выполнении брюшно-анальной резекций прямой кишки позволяет сократить время оперативного вмешательства на 31 минуту, кровопотерю на 113 мл ($29,4\%$), снизить частоту послеоперационных осложнений на $4,8\%$, в том числе гнойно-септических осложнений почти в 2 раза.

Мультимодальный подход в тактике местно-распространенного рака прямой кишки

Гордийчук П.^{1,2}, Кошель К.², Ключов А.^{1,2}, Гордийчук Н.¹, Гринчук С.¹

Место работы: 1. Национальная медицинская академия последипломного образования им. П.Л. Шупика; 2. Киевский городской клинический онкологический центр. г. Киев, Украина
e-mail: P_Gordijchuk@ukr.net

Местно-распространенный рак прямой кишки довольно часто ($22-49\%$) диагностируемая форма рака прямой кишки, однако, в существующих дискуссиях нет единого мнения о самом определении понятия местно-распространенного рака, выборе диагностической и лечебной тактики, оценке результатов лечения.

Цель. Улучшить результаты лечения путем индивидуализации выбора диагностической и лечебной тактики.

Материалы и методы. За период с 2008 по 2014 гг. в абдоминальном отделении Киевского городского клинического онкологического центра прооперировано 1603 больных на рак прямой кишки, среди которых с местно-распространенным раком оперировано – 291 ($18,15\%$). Всем больным выполнен комплекс стандартного обследования в соответствии к нозологии, больным с подозрением на местно-распространенный рак обязательно выполняли МРТ органом малого таза, по возможности ПЭТ-КТ.

Характеристика 291 больного на местно-распространенный рак была следующей: средний возраст составил $62,67 \pm$

$5,64$ года; достоверное преимущество женского пола на мужским ($59,1\%$ к $40,9\%$); опухоль преимущественно ($60,82\%$) поражала средние и нижнеампулярные отделы прямой кишки; за данными морфологического исследования в более трети больных верифицирована слизь продуцирующая аденокарцинома.

Осложнения местного процесса диагностированы в 159 ($54,64\%$) больных, среди которых: – в 57 больных паратуморозный инфильтрат, в том числе с абсцедированием в 19 больных; – 39 больных гнойно-деструктивный процесс (ректовезикальный свищ в 23 пациентов и ректовагинальный – 16); – субкомпенсированная кишечная непроходимость диагностирована в 63 больных.

Результаты. На основании проведенных исследований, проведения консервативных и медикаментозных мероприятий больные распределены на три группы. I-я составила 175 ($60,14\%$) больных без гнойно-деструктивных осложнений с компенсированной функцией органов малого таза. Больным на первом этапе комплексного лечения выполнена неoadъювантная химиолучевая терапия: пероральные фторпиримидины (фторафур или капецетабин) + лучевая терапия за классическим фракционированием с разовой дозой от 1,8 до 2,2 Гр к суммарной $44,8-49,7$ Гр с последующем, через 6–8 недель проведением хирургического лечения. II-я – 89 ($30,58\%$) больных с гнойно-деструктивными осложнениями, не разрешенной кишечной непроходимостью с нарушениями функции органов малого таза.

На первом этапе этим больным выполнялось хирургическое лечение. III-я группа составила 27 ($9,28\%$) пациентов в которых выявлен распространенный опухолевый процесс (T4N0–1–2M1 (her et pulm)), больным проведена предоперационная подготовка, выполнено симптоматическое хирургическое лечение, медиана выживаемости среди пациентов данной группы составила $7,86 \pm 3,12$ месяца. Используя мультимодальный подход, при необходимости, включая в состав операционных бригад онкоуролога, онкогинеколога или сосудистого хирурга дало возможность добиться резектабельности $86,85\%$ среди больных первой группы и $75,28\%$ во второй, с показателем резекций R0 соответственно $85,14\%$ и $65,19\%$. Преимущественно оперативные вмешательства выполнялись в комбинированном объеме, среди больных первой группы они составили $73,03\%$, во второй – $86,56\%$. Наиболее часто производилась резекция мочевого пузыря в 41 ($18,72\%$) больного, надвлагалищная ампутация матки с придатками в 36 ($16,44\%$) и в сочетании вышеперечисленных вмешательств – 28 ($12,78\%$) больных. Оперативные вмешательства с первичным восстановлением непрерывности толстой кишки чаще выполнялись в больных первой группы и составили – $67,43\%$, тогда как в больных второй группы лишь $49,44\%$.

Послеоперационные осложнения среди больных первой группы возникли в $16,57\%$, во второй – $21,35\%$, а послеоперационная летальность соответственно – $2,86\%$ и $6,74\%$. Адъювантное лечение было проведено в 223 ($84,47\%$) больных первой и второй групп, из них за схемами: – Мауо пролечено – $39,46\%$ пациентов; – FOLFOX-6 – $31,84\%$; – CAPOX – $23,76\%$ и в $4,93\%$ была использована методика «сэндвич» (2 курса ПХТ +ХЛТ+2курса ПХТ). Локорегионарные рецидивы в больных первой группы возникли в 8 ($5,26\%$) случаях, генерализация процесса в 7 ($4,60\%$) больных, а среди больных второй группы соответственно – $10,44\%$ и $7,46\%$. Отдаленные результаты лечения изучаются.

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК (ХИРУРГИЯ)

Заключение. Таким образом, местно-распространенный рак прямой кишки – это неподвижная опухоль, которая поражает два и больше отделов прямой кишки, прорастает за пределы органа и собственного ректального фасциального пространства с распространением в окружающие органы и ткани, в более половины случаев осложненная гнойно-деструктивным процессом с нарушением функции органов малого таза. Распределение по группам больных данной категории дало возможность индивидуализировать подход в выборе этапности комплексного лечения и получить неплохие результаты.

Результаты хирургического лечения больших колоректальных раков

Козлов С. В., Каганов О. И., Савельев В. Н., Фролов С. А., Ткачев М. В., Козлов А. М., Швец Д. С., Ткачева В. М.

Место работы: Самарский областной клинический онкологический диспансер

e-mail: m9277477577@mail.ru

Актуальность. За последние десятилетия произошли качественные изменения в подходе к лечению больных колоректальным раком. Это стало возможным благодаря достижениям современной медицины – улучшению качества диагностики и внедрению современных методов лечения. Широкие возможности применения методов лучевой терапии, химиотерапии, а в последние годы появления лекарственных препаратов для таргетной терапии, обуславливают стремления онкологов к максимальному удалению опухолевой массы путем выполнения паллиативных операций.

Цель работы. Изучение непосредственных результатов паллиативных операций у больных при колоректальном раке.

Материалы и методы. С 2009 по 2012 года в отделение абдоминальной онкологии Самарского областного клинического онкологического диспансера выполнено 741 операций по поводу колоректального рака. Из них 43 носили паллиативный характер: гемиколэктомия справа – 20, гемиколэктомия слева – 17, резекция сигмовидной кишки – 4, передняя резекция прямой кишки – 2. У 2 больных дополнительно проводилась радиочастотная абляция метастазов печени, 2 больным выполнялись симультанные операции, дополненные с резекциями печени. Также имеется группа больных, которым резекции печени по поводу метастазов выполнялись отсрочено. Таким образом, за последние годы удельный вес паллиативных операций вырос с 1,6% до 2,3%.

Полученные результаты. В послеоперационном периоде осложнения возникли у 5 больных (11,6%): гнойные осложнения – 1, несостоятельность анастомоза – 1, тромбоз легочной артерии – 1, острое нарушение мозгового кровообращения – 1, перфорация язвы желудка – 1. Умерло 3 больных, причина смерти: тромбоз легочной артерии – 1, перфорация хронической язвы желудка – 1, острое нарушение мозгового кровообращения – 1. послеоперационная летальность составила – 4,6%.

Выводы. Таким образом, низкий уровень послеоперационных осложнений и летальности после паллиативных операций свидетельствует о возможности и целесообразности их выполнения у больных с метастатическим колоректальным раком.

Безопасность методики лимфодиссекции D3 и тотальной мезоколэктомии у пациентов со злокачественными опухолями правого отдела ободочной кишки

Павленко А. Н., Шостка К. Г., Сахаров А. А., Градусов А. А., Привалова К. В.

Место работы: ГБУЗ, Ленинградский областной онкологический диспансер, г. Санкт-Петербург, Россия.

e-mail: andrewpavlenko@yandex.ru

Ключевые слова. Тотальная мезоколэктомия, правосторонняя гемиколэктомия, лимфодиссекция D3.

Введение. В настоящее время требующей изучения темой является необходимость выполнения правосторонней гемиколэктомии с тотальной мезоколэктомией («complete mesocolic excision») и лимфодиссекцией D3 при выполнении правосторонней гемиколэктомии. Данная техника операции подразумевает центральную перевязку питающих сосудов у их основания, с моноблочным удалением апикальных лимфатических узлов и иссечением брыжейки ободочной кишки у места прикрепления.

Цель исследования. Изучение непосредственных результатов метода тотальной мезоколэктомии и лимфодиссекции D3 при выполнении правосторонней гемиколэктомии.

Материалы и методы исследования. С 2010 года в 1 хирургическом отделении ЛООД выполняется правосторонняя гемиколэктомия с лимфодиссекцией D3 и тотальной мезоколэктомией пациентам со злокачественными опухолями правых отделов ободочной кишки. Нами проведено ретроспективное исследование по оценке безопасности и онкологической эффективности данного метода. В исследование были включены пациенты, оперированные с 2012 по 2015 г. (пациенты, оперированные с 2010 по 2011 гг. в исследовании, как время, необходимое для отработки методики оперативного вмешательства).

Для анализа результатов лечения была составлена карта кодирования историй болезни основанная на 91 признаке. Для статистической обработки информации использован пакет прикладных программ Statistica 10.0 for Windows.

Результаты. С 2012 по август 2015 гг. выполнено 58 операций с выполнением тотальной мезоколэктомии и лимфодиссекции D3, эти пациенты составили контрольную группу (D3). У 105 пациентов выполнена правосторонняя гемиколэктомия по стандартной методике с лимфодиссекцией D2, эти пациенты вошли в группу сравнения (D2). Средний возраст, сопутствующая патология и индекс массы тела в обеих группах достоверно не отличались.

Послеоперационные осложнения развились у 6 пациентов (10,4%) в контрольной группе (D3) и у 13 пациентов (12,4%) в группе сравнения (D2). Летальность в группе сравнения (D2) составила 2,9%, умерло 3 пациента.

В контрольной группе (D3) летальных исходов не было.

Выводы. Методика правосторонней гемиколэктомии с выполнением тотальной мезоколэктомии и лимфодиссекции D3 является безопасной и не отличается от традиционной методики операции по частоте послеоперационных осложнений.

МЕЛАНОМА

Возможности улучшения организации лечения рака кожи в России на примере клинического случаяБелова И.¹, Бройнингер Х.²

Место работы: 1. Д.э.н., кафедра менеджмента здравоохранения университета им. Эрнста Морица Арндта г. Грайфсвальда, ФРГ, Lehrstuhl für ABWL und Gesundheitsmanagement der Universität Greifswald, Friedrich-Loeffler-Strasse 70, Raum 215, 17487 Greifswald, Germany; 2. Проф. д.м.н., Дерматологическая клиника университета г. Тюбингена, ФРГ, Universitäts-Hautklinik Tübingen, Liebermeisterstr. 25, 72076 Tübingen, Germany

e-mail: Belova-Irina@mail.ru;

Helmut.Breuninger@med.uni-tuebingen.de

Цель. Анализ показывает значительные различия в медицинском обеспечении пациентов с раком кожи в России и Германии [1]. Рассматриваемый клинический случай призван на примере продемонстрировать различия.

Проанализированы данные амбулаторной карты №. 25484/2014, эпикризов №. 64502/2014 и №. ИБ 2944/2015 85-летнего пациента со следующими предболезнями: базальноклеточным (ВСС) и плоскоклеточным (ССС) раками кожи. В начале ноября 2014 г. у него были обнаружены два новых подозрительных новообразования шириной 1,5 см каждое. Лечение проводилось в университетской клинической больнице (УКБ) № 1 Первого МГМУ им. И. М. Сеченова.

Результаты. На поиски в Москве врача, умеющего обращаться с дерматоскопом для осмотра пациента, потребовалось 2 недели.

Простейшие лечебные методы были названы высокотехнологичной медицинской помощью. На всех этапах пациенту было сложно получить полагающееся ему бесплатное медицинское обслуживание (для оформления акта с обоснованием необходимости операции, состоящего из двух абзацев, клинике потребовалось 12 дней, промежуточное согласование с Департаментом здравоохранения Правительства Москвы заняло следующие 12 дней, гистологическое исследование удалённой ткани заняло дополнительные 17 дней).

В Москве с момента постановки диагноза лечение длилось 3 месяца с двумя пребываниями пациента в больнице в целом в течение 31 дня, и было проведено без защиты от рецидивов и метастазов, а также без подробного документирования и указания вертикальной толщины удалённых опухолей, являющейся важнейшим прогностическим фактором. Обширная резекция на спине (шов длиной 9 см), удаление сторожевых лимфоузлов и второе облучение рентгеновскими лучами были необоснованными, ненужными и вредными.

В Германии при таком же случае опухоли были бы надёжно удалены с помощью микроскопически контролируемой хирургии (МКС) с беспробельным гистологическим контролем краёв резекции (3-D-гистологией), при подозрении на меланому – с предварительной биопсией. Лечение немеланоцитарных раков кожи заняло бы с средним 5,7 дней [2, 1]. При наличии показаний при высокорисковых опухолях для биопсии сторожевых лимфоузлов потребовалось бы два дополнительных дня пребывания в больнице.

Заключение. Организация лечения пациента со злокачественными новообразованиями кожи в Москве была чрезвычайно неэффективной. На приведённом примере видно, что для ресурсосбережения и повышения эффективности российского здравоохранения необходимо чаще использовать возможности предоперационной диагностики, широко вне-

дирать МКС с 3-D-гистологией для минимизации локальных рецидивов и улучшить российские медицинские стандарты с учётом передового зарубежного опыта, а также укрепить или оптимизировать российскую патологоанатомическую службу для создания возможности проведения гистологических исследований в сжатые сроки.

Некоторые аспекты ультраструктуры и секреторной активности апудоцитов при нейроэндокринном раке кожи.

Сеидага И.А.

Место работы: Кафедра Онкологии Азербайджанского Медицинского Университета, г. Баку, Азербайджан.

e-mail: ayhanismanli@gmail.com

Карцинома Меркеля, или нейроэндокринный рак кожи, является редкой, но высокоагрессивной опухолью, диагностика которой возможна лишь с применением специальных гистологических методов исследования (гистохимические реакции, электронная микроскопия).

Цель исследования. Изучение структурно-функциональных особенностей клеток Меркеля и изменения этих показателей при неопластическом перерождении.

Материалы и методы. Использованы морфологические препараты 86 больных с подтверждённым диагнозом карциномы Меркеля (нейроэндокринного рака кожи). Были применены гистохимические методы окрашивания (реакция Гримелиуса, Мэсон-Гамперля и др.), а также электронно-микроскопическое исследование срезов.

Результаты исследования. Нами было выявлено наличие двух популяций клеток Меркеля, определяющихся в неповреждённой коже и при карциноме Меркеля и различающихся как микроскопически, так и ультраструктурно. Было установлено, что обнаруженные клетки отличаются локализацией, формой, размерами, гистохимической и секреторной активностью. Клетки Меркеля I типа локализируются обычно в нижней трети дермы. Чаще всего они связаны с базальной мембраной, реже располагаются без видимой связи с ней. Часть клетки Меркеля сообщается с просветом клеток, другие такой связи лишены. Диаметр клеток в норме составляет 20–25 мкм, визуально они крайне разнообразны: встречаются треугольные, грушевидные, ракеткообразные клетки Меркеля.

Многие из этих клеток снабжены отростками, число отростков варьирует от 1 до 3–4. Ядра светлые, с краевым расположением гетерохроматина. Установлено, что клетки Меркеля I типа аргирофильны, но не аргентаффины. Количество их на площади 1 мм² среза составляет 3,5±0,5. Продукт гистохимических реакций распределяется в цитоплазме в виде мелко-гранулярных и мелко-глыбчатых отложений. Его визуальное содержание крайне вариабельно и колеблется от 1,0 до 3,0 баллов. Специфическим электронно-микроскопическим признаком клеток Меркеля является наличие в их цитоплазме секреторных гранул.

Клетки Меркеля II типа локализируются на базальной мембране. Связь с просветом клеток устанавливается только у отдельных апудоцитов. Форму они имеют характерную «бутылеобразную» или треугольную, но при этом, как правило, лишены отростков. Ядра светлые, округлые, с краевым расположением гетерохроматина. Цитоплазма частично вакуолизована, в её составе присутствуют аргентаффины

МЕЛАНОМА

секреторные гранулы. Гранулы локализованы в перинуклеарной зоне и в базальной части цитоплазмы апудоцитов.

При постановке реакции Массон-Амперля клетки Меркеля окрашиваются в чёрный или тёмно-коричневый цвет на светло-жёлтом фоне эпителия, проявляя при этом выраженную аргентаффинность. При морфологическом исследовании установлено, что у 49% апудоцитов интенсивность гистохимической реакции оценивалась в 3 балла, у 37% – 2 балла и у 14% – 1 балл. У здоровых людей клетки Меркеля II типа распространены в коже сравнительно равномерно: на 1 мм² их количество составляет 9,0±0,34. При морфометрическом изучении секреторных гранул клетки Меркеля в нормальном эпителии кожи нами обнаружено 46% электронно-плотных, 33% наполовину заполненных и 21% электронно-прозрачных гранул.

Установлено, что у больных I группы количество клеток Меркеля по сравнению с этим показателем у здоровых лиц достоверно увеличено от 18,42±0,20 до 28,85±0,22 апудоцитов на 1 мм² гистологического среза. Обращает внимание, что особенно много клеток Меркеля I типа в составе вокруг неопластического дефекта. При этом только 48% гранул содержат электронно-плотный матрикс, 27% – заполнены секретом наполовину и 25% – лишены осмиофильной субстанции.

В отличие от клеток Меркеля I типа, в клетках II типа только 42% гранул содержат электронно-плотный матрикс, 25% гранул заполнены секретом наполовину и 33% гранул лишены осмиофильной субстанции.

Заключение. Таким образом, в результате проведённого исследования были обнаружены определённые различия качественных и количественных показателей клеток Меркеля в норме и при патологии, выявлены два функционально дифференцируемых подкласса этих клеток.

Лечение меланомы кожи в Краснодарском крае

Яргунин С.А., Семенихин Е.В.

Место работы: ГБУЗ КОД № 1, г. Краснодар

e-mail: sdocer@rambler.ru

Меланома кожи относится к чрезвычайно злокачественным опухолям и составляет около 13% в структуре онкологических заболеваний кожи. Еще 30–40 лет назад была сравнительно редким заболеванием в большинстве стран мира. Среднегодовой темп прироста заболеваемости этой опухолью в мире составляет 5% (в США – 4%, в России – 3,9%) и может считаться одним из самых высоких среди злокачественных опухолей, кроме рака легкого.

Диагностика и лечение меланомы кожи были и остаются сложной проблемой онкологии. К началу лечения у 75% больных уже имеет место регионарно распространенный процесс, а 5-летняя выживаемость больных не превышает 50%.

Из-за высокой потенции местного роста, регионарного метастазирования, способности к диссеминации по коже, к множественному отдаленному метастазированию меланому кожи относят к одной из самых агрессивных опухолей с непредсказуемым прогнозом.

Эпидемиология меланомы характеризуется следующими особенностями: заболеваемость выше на юге, чаще болеют люди со светлой кожей (1–2 фототип). Меланома встречается чаще у женщин в возрасте 30–39 лет.

В связи с этим очень важным моментом является своевременное и адекватное обследование пациентов с подозрением на данную патологию.

Цель. Изучить структуру поступающих с меланомой кожи пациентов, особенности лечения данной нозологической формы в 2012 году.

Материалы и методы. 315 пациентов с меланомой кожи, обратившихся в поликлинику КОД в 2012 году.

Результаты. В 2011 году в поликлинику ГБУЗ КОД № 1 ДЗ КК обратилось 315 человек. Из них мужчин 108 (34,3%) человек, женщин – 207 (65,7%). Пик заболеваемости пришелся на лиц трудоспособного возраста (40–65 лет).

16 человек (5%) были направлены для проведения химиотерапии на 1 этапе лечения, 2 человека (0,6%) отказались от предложенного лечения.

287 (88,2%) пациентов были направлены в хирургическое отделение ГБУЗ КОД № 1 для проведения оперативного лечения. Им были проведены следующие операции: иссечение с первичной кожной пластикой (257 пациентов), иссечение с регионарной лимфаденэктомией (19 пациентов), экзартикуляция (1), паллиативное иссечение (3), открытая биопсия (4) с целью верификации диагноза. Так же были выполнены широкие иссечения послеоперационных рубцов после нерадикального оперативного лечения по месту жительства (3 человека). На все случаи нерадикального лечения заполнялись дефектурные листы.

Осложнений после выполненных вмешательств не зарегистрировано ни в одном случае. Средний койко-день составил 7, 4. Наибольшее количество пациентов было с III–IV стадией, тогда как на I–II приходилось всего 41,5% больных, что говорит о поздней обращаемости пациентов к врачам периферического звена, а, порой, недостаточной онкологической настроженностью районных дерматологов.

После оперативных вмешательств на иммунотерапию было направлено 118 больных, на химиотерапию – 15 пациентов.

10 пациентов (3,2%) не подлежали специальным методам лечения ввиду распространенности заболевания или тяжести общего состояния и были направлены по решению ВК для симптоматического лечения под наблюдение онколога по месту жительства.

Заключение. Несмотря на хорошие результаты хирургического лечения первичной и распространенной меланомы кожи, более половины пациентов поступают в запущенной (III–IV) стадии (49,5%), что является неблагоприятным прогностическим признаком продолжительности жизни пациента, говорит о низкой онкологической настроженности врачей периферического звена, онкологической безграмотности населения. Это дает право усиливать мероприятия первичной профилактики меланомы, пропаганде здорового образа жизни, культуре получения солнечного загара.

Особенности эпидемиологии меланомы кожи в Краснодарском крае

Яргунин С.А., Казанцева М.В.

Место работы: ГБУЗ Клинический онкологический диспансер № 1 МЗ, г. Краснодар

e-mail: sdocer@rambler.ru

В России меланома кожи (МК) занимает 11 место в структуре онкологической заболеваемости. Во всем мире, заболеваемость МК неуклонно растет, что заставляет онкологов искать современные пути ранней диагностики и адекватной помощи пациентам с этим грозным заболеванием.

Цель исследования. Провести анализ заболеваемости МК населения Краснодарского края за последние 15 лет.

МЕЛАНОМА

Материалы и методы исследования. Данные о заболеваемости МК в крае за последние 15 лет получены из базы Популяционного ракового регистра Краснодарского края с населением 5 млн. 229 тыс. жителей. Заболеваемость МК в 1998 г. составила 5,1 на 100 тыс. населения края. В последующие годы отмечен устойчивый рост заболеваемости: в 2012 г. она достигла 8,2 на 100 тыс. населения. Отмечен рост заболеваемости МК как среди женского, так и мужского населения края. С января по декабрь 2012 года на базе 6 онкологического отделения Клинического онкологического диспансера № 1 Краснодарского края нами были обследованы 268 пациентов с первичной МК, прошедших хирургическое и комбинированное лечение. Проведен анализ клинических характеристик, методов хирургического лечения и данных послеоперационного гистологического исследования.

Результаты По данным Популяционного ракового регистра Краснодарского края, за последние 15 лет отмечена стойкая тенденция к увеличению количества впервые выявленных пациентов с МК.

Нами проведен сравнительный анализ основных статистических показателей МК за 15-летний период и отмечен прирост показателей заболеваемости и смертности, в то время как годовичная летальность и запущенность заметно снизились, что объясняется более ранней диагностикой, широким охватом населения профосмотрами, а также проводимой средствами массовой информации широкой разъяснительной работой по онкологической настороженности среди жителей Кубани.

Наибольшее количество заболевших за 15-летний период – это женщины, причем, за последние 15 лет их доля заметно увеличилась по сравнению с мужчинами (4,6 мужчин и 5,3 женщин – в 1998 году и 7,1 и 9,0 – в 2012 г. соответственно).

В 6-м онкологическом отделении нашего учреждения в 2012 году прошли лечение 268 пациентов с МК. Средний возраст пациентов составил $56,65 \pm 23,05$ года. Женщин было 170 (средний возраст $58,64 \pm 24,5$ лет), мужчин – 98 (средний возраст $56,67 \pm 21,6$).

В большинстве случаев исходно выявлена II стадия заболевания – 149 пациентов (55,5%), 1 стадия выявлена у 77 (28,7%) больных, 3 стадия – у 21 (24,4%), 4 – у 4 (1,5%). Исходя из этих данных, запущенность составила 25,9%. Из общего количества больных радикальные операции выполнены 98% больным, паллиативные – 2% (Таблица 3). Средняя толщина опухоли (СТО) равнялась 4,87 мм. Лечение пациентов назначалось с учетом рекомендаций Европейского общества медицинских онкологов (ESMO), включающее хирургическое, химио – и иммунотерапию. Всем больным, начиная со IIВ ст. назначалась адъювантная иммунотерапия.

На фоне устойчивого роста заболеваемости МК в Краснодарском крае за 15 лет нет существенного сдвига в сторону увеличения смертности на фоне волнообразного течения запущенности в сторону существенного снижения с 35,4% до 20,5% на 100 тыс. населения. По данным Популяционного ракового регистра Краснодарского края, МК чаще заболевают женщины ($p < 0,05$), соотношение женщин к мужчинам равно 1,73.

Заболеваемость МК в Краснодарском крае выше общероссийских показателей (8,2 и 6,1 на 100 тыс. населения соответственно) в силу географических особенностей, наличия приморских районов с устойчивой избыточной инсоляцией, получаемой населением. Однако, смертность не выходит из статистически значимой разницы от общероссийских показате-

телей (2,2 на 100 тыс. населения в крае и 2,4 – среднероссийский показатель на 100 тыс. населения).

Полученные результаты свидетельствуют об определенных закономерностях возникновения МК в зависимости от географической местности с определенным типом инсоляции и пола. Запущенность и выживаемость напрямую зависят от ранней диагностики болезни. В последние 3 года в Краснодарском крае действует диспансеризационная программа «Онкопатруль», благодаря которой плановому диспансерному осмотру онкологами подвергается подавляющее количество населения края; все онкодерматологи пользуются методом дерматоскопии, позволяющем «не пропустить МК», выявить заболевание на ранней стадии.

Заключение.

1. За период с 1998 по 2012 г. отмечается устойчивая тенденция к росту заболеваемости от МК среди населения Краснодарского края.
2. Женщины заболевают МК в 1,7 раз чаще мужчин.
3. Заболеваемость МК на территории Краснодарского края выше, чем в среднем по стране в связи с наличием повышенного уровня инсоляции.
4. Снижение показателей запущенности и, как итог, смертности, говорит об усилении мероприятий по борьбе с МК, повышению качества ранней диагностики заболевания.

Состояние системы активации плазминогена в окружающих тканях базальноклеточного рака

Пржедецкий Ю.В., Франциянц Е.М., Комарова Е.Ф., Позднякова В.В., Шарай Е.А., Черярина Н.Д.

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

e-mail: rnioi@list.ru

Цель. Изучение активности и содержания активаторов плазминогена и их ингибитора PAI-1 в тканях перифокальной зоны опухоли у больных базальноклеточным раком различных клинических форм.

Материалы и методы. В 10% цитозольных фракциях ткани опухоли, ее перифокальной зоны – ПЗ (образцы на расстоянии 1 см от видимого края опухоли) базальноклеточного рака (БКР) T1–3N0M0 солидного ($n=20$), язвенно-инфильтративного ($n=16$) и поверхностного вариантов ($n=10$), а также в ткани рецидивов ($n=22$) методом ИФА определяли содержание и активность активатора плазминогена урокиназного типа (uPA), тканевого типа (tPA), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1). В качестве контроля использовали здоровую кожу, полученную при оперативном лечении пациентов без онкопатологии ($n=20$).

Результаты. Активность tPA в ткани ПЗ первичных опухолей БКР была повышена независимо от клинической формы в среднем в 2 раза относительно контрольных показателей. Содержание tPA изменялось неравномерно: при солидных опухолях – снижено в 1,6 раза, при язвенно-инфильтративных не отличалось от контроля, при поверхностном – повышено в 1,5 раза. При этом содержание tPA в ткани ПЗ как первичных так и рецидивных опухолей было статистически значимо ниже, чем в соответствующих опухолевых тканях. В ткани ПЗ рецидивных опухолей активность tPA аналогична контролю, а содержание находилось на уровне опухолевой ткани, превышая контрольные значения в 1,3 раза.

МЕЛАНОМА

Уровень и активность uPA достоверно не отличалось от контроля в перифокальных тканях первичных опухолей. В тканях рецидивной опухоли обнаружено повышение уровня показателя в 1,8 раза соответственно, активность uPA – оставалось на уровне контроля.

При язвенно-инфильтративной и поверхностной форме уровень PAI-1 был повышен в среднем в 1,7 раз, а его активность снижена в 2,2 и 1,7 раза соответственно. В ткани ПЗ солидной формы БКР содержание и активность PAI-1 оставалось на уровне контрольных значений, как и в случае рецидивной опухоли. «

В тканях ПЗ базалиом коэффициент соотношения tPA акт / tPA сод только при солидной и язвенно-инфильтративной форме БКР превышает в 2,9 и 2,2 раза соответствующий показатель в опухолевой ткани. При этом uPA акт / uPA сод в ПЗ всех первичных и рецидивных опухолей статистически значимо не отличался от здоровой кожи.

Коэффициент соотношения содержания uPA/tPA в тканях ПЗ первичных и рецидивных опухолей БКР достоверно не отличаются от такового в здоровой коже. Коэффициент соотношения uPA/tPA при первичных процессах достоверно снижен относительно нормы в среднем в 1,7 раза. В перифокальной ткани рецидивной опухоли, напротив, активность урокиназного активатора выше, поскольку отмечено увеличение uPAакт/ tPAакт в 1,5 раза по сравнению с данным показателем здоровой кожи.

Заключение. В тканях перифокальных зон как при первичном, так и при рецидивном БКРК значения большинства исследованных компонентов системы активации плазминогена снижены относительно ткани самой опухоли. Однако относительно показателей в здоровой коже ткани перифокальных зон первичных опухолей БКРК характеризуются повышенной активностью тканевого активатора плазминогена на фоне неизменного уровня и активности урокиназы. При этом содержание tPA и PAI-1, а также активность последнего в окружающих тканях первичных опухолей неодинаково.

По сравнению с нормой, показано снижение активности PAI-1 и повышение его содержания при язвенно-инфильтративных и поверхностных клинических формах БКР, а также снижение синтеза tPA при солидных и повышение при поверхностных опухолях. В ткани перифокальных зон рецидивных опухолей, напротив, выявлено усиление синтеза и активности урокиназного активатора, не сбалансированное ни выработкой ингибитора, ни активностью тканевого активатора.

Таким образом, показатели изученной системы в тканях перифокальных зон сходны по направленности изменений как с опухолевыми тканями (активность tPA, содержание PAI-1) так и со здоровой кожей (активность и содержание урокиназы при первичном росте), а также имеют свойственные только тканям перифокальных зон изменения, характеризующие нарушения в функционировании изученной системы.

Первичная меланома двенадцатиперстной кишки – два клинических случая

Роман Л. Д., Шостка К. Г., Павленко А. Н., Сахаров А. А.

Место работы: ГБУЗ, Ленинградский областной онкологический диспансер, г. Санкт-Петербург, Россия

e-mail: andrewpavlenko@yandex.ru

Первичная меланома тонкого кишечника и, в частности, первичная меланома двенадцатиперстной кишки – исключи-

тельно редкое заболевание. В найденных нами источниках, опубликованных в сети Интернет (в том числе на ресурсе PubMed), сообщается лишь о единичных случаях первичной меланомы двенадцатиперстной кишки.

Нами представлены истории наблюдения двух пациентов, получавших лечение в нашем онкологическом диспансере, с первичной меланомой двенадцатиперстной кишки.

Представленные случаи. Пациент 1, женщина 55 лет, поступила с жалобами на периодическую боль в левом подреберье, мезогастральной области в течение 5 месяцев. По данным СКТ органов брюшной полости с контрастированием – в левой мезогастральной области определяется округлое образование с четкими бугристыми контурами, неравномерно накапливающее контрастное вещество, размером 86x70x89 мм. По данным ФГДС – слизистая желудка и двенадцатиперстной кишки без патологических изменений. По данным рентгеноскопии желудка и ДПК выявлены косвенные данные за опухоль нижней горизонтальной ветви ДПК, без признаков стеноза. С диагнозом: Внеорганный опухоль брюшной полости 24.04.2014 г. направлена на хирургическое лечение. При интраоперационной ревизии в брюшной полости выявлена опухоль, исходящая из нижней горизонтальной ветви двенадцатиперстной кишки, распространяющаяся на проксимальную часть тощей кишки, селезеночный изгиб ободочной кишки.

Гиперплазии лимфоузлов, признаков метастатического поражения не выявлено. Была выполнена расширенная комбинированная резекция нижнегоризонтальной ветви двенадцатиперстной кишки, тощей кишки, с левосторонней гемиколэктомией с лимфодиссекцией корня брыжейки тонкой кишки. По данным гистологического заключения – в препаратах из опухоли двенадцатиперстной кишки определяется злокачественная эпителиоидная со слабым меланиногенезом меланома. В толстой кишке, лимфатических узлах – без онкологической патологии.

После получения результатов иммуногистохимического исследования – диагноз меланома подтвержден (интенсивная экспрессия Vimentin, S100 протеина, HMB45, MelanA, с высоким индексом пролиферативной активности, Ki67 в 30% опухолевых клеток). Послеоперационный период протекал без осложнений. Пациентка выписана на 12-е сутки. В настоящее время период наблюдения составляет 17 месяцев с момента операции, данных за прогрессирование заболевания не получено.

Пациент 2, мужчина 57 лет, при поступлении предъявлял жалобы на общую слабость, тошноту, периодическую рвоту съеденной пищей. В анамнезе у пациента В-клеточная лимфоцитарная лимфома, комбинированное лечение в течение 2 лет, ремиссия с 2005 года. Пальпаторно опухоль в брюшной полости не определялась. По данным ФЭГДС в нижнегоризонтальной ветви ДПК выявлена блюдцеобразной формы опухоль циркулярно суживающая просвет, контактно кровоточит.

По данным СКТ органов брюшной полости и грудной клетки – органы грудной клетки без патологии, гиперплазии медиастинальных и внутригрудных лимфоузлов нет, печень без очаговых изменений, забрюшинные лимфоузлы не увеличены. По данным рентгеноскопии желудка и ДПК – нижнегоризонтальный отдел ДПК сужен до 0,7 см и деформирован на протяжении 5 см, дуоденоеюнальный изгиб без особенностей. Гистологическое исследование с ИГХ – гистологическое строение соответствует беспигментной меланоме. 14.03.2008 г.

САРКОМЫ

выполнено хирургическое вмешательство – расширенная гастропанкреатодуоденальная резекция.

По данным гистологического исследование операционного материала – беспигментный вариант меланомы двенадцатиперстной кишки с инвазией на уровне мышечной оболочки (с выраженной паратуморозной лимфоидно-клеточной реакцией). Все группы лимфоузлов, ткань желудка, поджелудочной железы – без признаков опухолевого роста (исследовано 17 лимфоузлов). Течение послеоперационного течения неосложненное. Адьювантное лечение не проводилось. Через 5 лет – прогрессирование В-клеточной лимфоцитарной лимфомы. В настоящее время пациент получает полихимиотерапию. Период наблюдения составляет 8 лет – прогрессирования меланомы не зарегистрировано.

Выводы. Первичная меланома двенадцатиперстной кишки – крайне редкая опухоль желудочно-кишечного тракта. Единичные наблюдения первичной меланомы двенадцатиперстной кишки не позволяют выработать общих стандартов в лечении данного заболевания. Однако, учитывая наши наблюдения и данные публикаций о случаях первичной меланомы тонкой кишки, оперативное лечение представляется целесообразным.

Применение новых технологий в условиях специализированного отделения остеонкологии

Кожевников А.Б.¹, Дворниченко В.В.^{1,2}, Борисенко Е.Г.¹, Зарубин С.С.¹, В. Шелехов А.^{1,2}

Место работы: 1. ГБУЗ «Иркутский областной онкологический диспансер»; 2. Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования г. Иркутск
e-mail: avshirkru@yandex.ru

Цель работы. Анализ результатов лечения пациентов, страдающих злокачественными новообразованиями скелета в условиях специализированного отделения онкологической клиники.

Материалы и методы. Специализированное отделение хирургических методов лечения новообразований кожи, мягких и костных тканей существует на базе иркутского областного онкологического диспансера с 2007 года. Основная задача отделения – это оказание хирургической помощи пациентам, страдающим от новообразований кожи и опорно-двигательного аппарата. Ежегодно в отделении выполняется более 600 операций.

Результаты. За период с 2004 по 2014 гг на базе отделения прооперировано 167 пациентов с саркомами опорно-двигательного аппарата. Из них 23% пациентов составили больные, имеющие IV стадию заболевания.

Виды лечения распределялись согласно следующей последовательности: комплексное лечение (сочетание предоперационной химиотерапии и хирургии) составило 61%, хирургическое – 37%, комбинированное (сочетание предоперационной лучевой терапии и хирургии) – 2%.

Злокачественное поражение скелета возникло в 33,6% случаев за счет вторичного метастатического поражения, плазмоцитомы – 18%, хондросаркома – 18,1%, остеосаркома – 7,2%, саркома Юинга – 7,2%, лимфома 9%.

Опухолевое поражение костной ткани определяли в 37% случаев при доброкачественных образованиях; остеохондрома зарегистрирована в 37% случаев, аневризмальная костная

киста определена у 29,5% пациентов, остеобластокластома в 6,6% случаев, хондрома у 8,6% пациентов, фиброзная дисплазия в 5,1% случаев.

Благодаря внедрению комплексного подхода продолжительность жизни пациентов со злокачественными новообразованиями костей скелета при IV стадии процесса увеличилась с 11 мес. (1999–2004) до 19 мес (2005–2014).

Органосохранные операции 2004–2005 гг выполнены 36 пациентам, ампутации и экзартикуляции 11 пациентов (30,5%). За период 2011–2013 гг. органосохранные операции выполнены 112 пациентам, ампутации и экзартикуляции в 8 случаях, что составило 7,1%. Таким образом, имеется достоверное снижение процента инвалидирующих операций в 4 раза.

На базе отделения в плане хирургического лечения выполняются следующие операции: эндопротезирование костей и суставов (диафизарные протезы, эндопротезы голеностопных, коленных, тазобедренных, лучезапястных, локтевых, плечевых суставов, мелких суставов и костей стопы и кисти), эндопротезирование лопатки грудины костей таза, сегментарные резекции конечностей (по Богоразу).

Получила распространение миниинвазивная хирургия: остеопластика дефектов костей в том числе пункционная чрезкожная остеопластика под компьютерной рентген навигацией. На базе отделения выполняются рентген эндваскулярные вмешательства, видеоэндоскопические операции.

Заключение. Опыт работы отделения остеонкологии демонстрирует широкие возможности применения современных хирургических технологий, комплексного метода лечения, позволяющие достоверно увеличить продолжительность жизни пациентов с одновременным снижением количества инвалидирующих операций.

Возможности цветного доплеровского картирования в диагностике сарком матки

Макимова Н.А., Неродо Г.А., Черникова Н.В., Порываев Ю.А.

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону
e-mail: rnioi@list.ru

Цель. Изучить информативность УЗИ с применением цветного доплеровского картирования для диагностики сарком тела матки.

Материалы и методы. В исследование были включены 24 пациентки, проходивших обследование и лечение в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте по поводу предполагаемой саркомы матки. Нами был использован метод комплексного ультразвукового исследования с трансабдоминальным и трансвагинальным доступами, а также, цветное доплеровское картирование и энергетическое кодирование.

Результат. Самой молодой пациентке был 21 год, самой старшей 72 года. Средний возраст – 43 года. В результате исследований, было установлено, что изолированное применение В-режима при трансабдоминальном и трансвагинальном доступах визуализации является недостаточно информативным в предоперационной диагностике сарком матки. Так, из 24 обследованных пациенток только одной в предоперационном периоде был поставлен ультразвуковой диагноз саркомы матки. Данное исследование выполнялось в предоперационном периоде на ультразвуковом сканере HDI 1500 (ALT, USA), с по-

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

следующим сопоставлением морфологической структуры. Методика была использована при обследовании 24 пациенток, из них у 20 на основании полученных данных доплерографии и доплерометрии, был поставлен диагноз эндометриальной стромальной саркомы матки.

У 4 женщин были получены ложноотрицательные результаты в двух случаях – клинически миома матки в последствии гистологическое заключение – эмбриональная карциносаркома с инвазией опухоли в миометрий; у оставшейся больной – клинически миома матки, киста левого яичника, в послеоперационном периоде получен гистологический ответ: лейомиосаркома низкой степени злокачественности с инвазией в миометрий. На основании нашего исследования, наиболее информативным ультразвуковое исследование с применением цветного доплеровского картирования оказалось при эндометриальной стромальной саркоме.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности доплерографических технологий в диагностике сарком матки. Разнообразие морфологической структуры, неспецифическая клиника и ультразвуковое изображение обуславливают необходимость дальнейших исследований в этом направлении.

Организационно-методические подходы оказания медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями

М. Ю. Рыков, Т. Х. Мень, В. Г. Поляков

Место работы: НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»
e-mail: wordex2006@rambler.ru

Цель. Высокий уровень заболеваемости и смертности от онкологических заболеваний, трудности диагностики, сложное и дорогостоящее лечение с неудовлетворительными результатами ставят перед врачами сложные задачи, решение которых возможно только в рамках государственных мероприятий. В связи с этим необходим анализ современного состояния и организации онкологической службы РФ на основании изучения действующих нормативных правовых актов и официальных статистических материалов.

Материалы и методы. Онкологическая служба – система медицинских организаций, состоящая из первичных онкологических кабинетов, областных, краевых, республиканских онкологических диспансеров, федеральных медицинских организаций онкологического и радиологического профиля. Структура службы и ее задачи регламентированы приказом МЗ РФ от 15.11.2012 г. № 915н, которым утвержден Порядок оказания медицинской помощи населению по профилю «онкология», а также приказом МЗ РФ от 31.10.2012 г. № 560н, которым утвержден Порядок оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология» Медицинская помощь детям с онкологическими заболеваниями может оказываться амбулаторно, в дневном стационаре, а также стационарно.

Результаты. Показатель заболеваемости в 2008–2013 гг. составил 125 на 1 млн. населения, наибольшая заболеваемость отмечена в возрастной группе 0–4 года (159 на 1 млн). В 1989–2013 гг. наблюдался достоверный рост заболеваемости детей (0–14 лет): среднегодовое процентное изменение составило 1,6%. Рост заболеваемости отмечался для опухо-

лей мягких тканей (3,7%), печени (3,6%), ЦНС (2,9%), почки (2,1%), рака щитовидной железы (3,7%) и лейкозов (1,9%). Противоположная тенденция наблюдалась для лимфомы Ходжкина (–1,6%) и неходжкинских лимфом (–1,4%). Смертность детей от ЗНО за 2008–2012 гг. составила 40 на 1 млн. населения, наибольшая смертность наблюдалась у детей до 1 года: 52,3 на 1 млн. С 1989 по 2012 гг. уровень смертности детей снизился с 70 до 37 на 1 млн. (ежегодное снижение составило –2,8%), максимально быстро снижалась смертность от лимфом (–6,9%).

Выводы. Несмотря на общее снижение, уровни смертности детей от ЗНО остаются высокими, что требует дальнейшего совершенствования организации онкологической службы и рационального использования имеющихся ресурсов.

Клинико-экономический анализ использования подключичных катетеров и имплантируемых венозных порт-систем у детей с онкологическими заболеваниями

М. Ю. Рыков, В. Г. Поляков

Место работы: НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»
e-mail: wordex2006@rambler.ru

Цель. Снижение осложнений при лечении детей с онкологическими заболеваниями, а также оптимизация затрат на лечение.

Материалы и методы. В анализ вошли 3502 пациента с онкологическими заболеваниями в возрасте от 2 мес. до 17 лет, которым в НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» в период с 2010 по 2014 гг. были установлены различные системы центрального венозного доступа: 3339 детям (95,4%) – 3930 подключичных катетеров и 163 (4,6%) – 163 имплантируемых венозных порт-систем.

Результаты. Осложнения при установке ПК отмечались в 11,8%, а технические трудности – в 72,9%. При этом лишь в 55,8% технические трудности удалось скорректировать интраоперационно. Суммируя эти результаты, лишь в 15,3% ПК были установлены с первой попытки, без технических трудностей и развития осложнений. Общее количество осложнений при эксплуатации ПК составило 61,7%, в 44% осложнения привели к замене ПК. Осложнения при имплантации ИВПС были отмечены у 4,3% пациентов, а технические трудности – у 29,4%, но были скорректированы интраоперационно. Осложнения эксплуатации ИВПС отмечались у 15,9% пациентов, однако к удалению привели лишь у 2,4%.

Общая стоимость обеспечения венозного доступа в 2010–2014 гг. составила 68434000 руб. по ценам «Временного прейскуранта платных медицинских услуг ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» и 19067635,82 руб. по тарифам ОМС. По ценам «Временного прейскуранта» на установку 3930 ПК было затрачено 62991000 руб., 163 ИВПС – 8476000 руб., Если для расчета взять стоимость по прейскуранту ОМС, то затраты составили 14780258,4 руб. и 4251332,76 руб., соответственно.

Заключение. Массовое внедрение ИВПС позволит сократить не только ежегодные расходы, но и количество общих анестезий, рентгенологических исследований, а также нагрузку на медицинский персонал. Поскольку количество ежегодно выявляемых первичных детей с онкологическими заболеваниями составляет в среднем 3000 человек, соглас-

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

но ценам «Временного прейскуранта», на установку каждому из них за период лечения пяти ПК необходимо затратить 227250000 руб., а на имплантацию ИВПС – 156 млн. руб. Таким образом, экономия при использовании ИВПС составляет 71250000 руб.

При использовании для расчетов тарифом ОМС эти цифры составят 56413200 руб. и 75019740 руб., соответственно. Таким образом, в этом случае использование ПК более выгодно, но менее целесообразно, поскольку не учитывается стоимость лечения осложнений. Однако, если предположить, что каждому пациенту ПК устанавливается 10 раз за период лечения, что вполне реально, поскольку, как мы уже отмечали, ПК не должен эксплуатироваться более 1 мес. и пациент не должен выписываться с внешним центральным венозным катетером из стационара, то затраты на использования ПК составят 112826400 руб. и выгода от внедрения ИВПС составит 37806660 руб. Такая экономия позволит в короткие сроки окупить затраты на закупку С-дуг, необходимых для имплантации венозных порт-систем.

Эпидемиология злокачественных новообразований у детей в России

Мень Т.Х., Рыков М.Ю., Поляков В.Г.

Место работы: НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»
e-mail: wordex2006@rambler.ru

Цель исследования. Изучение заболеваемости и смертности детей (0–17 лет) со злокачественными новообразованиями в России и их временные вариации.

Материалы и методы. На основе ежегодных данных Министерства здравоохранения РФ и Федерального государственного комитета по статистике по числу заболевших, численности населения и числу умерших вычислены показатели заболеваемости и смертности за 5 летний период 2008–2012 гг. и временные изменения между 1989 и 2014 гг. по полу, возрасту и диагнозу. Показатели были стандартизованы по мировому стандарту населения, для оценки временных трендов использовалась линейная регрессия.

Результаты. Стандартизованный по возрасту показатель заболеваемости в 2008–2014 гг. составил 125 на 1 млн. населения, при этом наибольшая заболеваемость (159 на 1 млн.) отмечена в возрастной группе 0–4 года. За период 1989–2014 гг. наблюдался достоверный рост заболеваемости детей (0–14 лет): среднегодовое процентное изменение составило 1,6% с 95% доверительным интервалом [1,5; 1,6]. Статистически значимый рост заболеваемости отмечался для опухолей мягких тканей (3,7% [3,2; 4,2]), опухолей печени (3,6% [2,6; 4,6]), рака щитовидной железы (3,7% [3,2; 4,2]), опухолей ЦНС (2,9% [2,6; 3,1]), лейкозов (1,9% [1,7; 2,1]) и опухолей почки (2,1% [1,7; 2,5]). Противоположный тренд наблюдался для лимфомы Ходжкина (–1,6% [–2,1; –1,2]) и неходжкинских лимфом (–1,4% [–1,8; –1,0]). Смертность детей от ЗНО за 2008–2014 гг. составила 40 на 1 млн. населения, при этом наибольшая смертность наблюдалась у детей до 1 года: 52,3 на 1 млн. С 1989 по 2014 гг. уровень смертности детей моложе 15 лет снизился с 70 до 37 на 1 млн. (ежегодное снижение составило –2,8% [–3,0; –6,3]), при этом максимально быстро снижалась смертность от лимфом (–6,9% [–7,3; –6,4]). Среднегодовое снижение смертности детей от опухолей костей за 1999 по 2014 гг. составило –5,9% [–7,4; –4,3], от опухолей почек –2,9% [–4,8; –1,1], и опухолей ЦНС –1,1% [–1,9; –0,3]. Противоположный тренд наблюдался

для опухолей мягких тканей: среднегодовой рост смертности составил 3,2% [1,8; 4,7].

Заключение. За изучаемый период выявлены существенные временные изменения заболеваемости и смертности детей со злокачественными опухолями в России. Несмотря на общее снижение, уровень смертности детей от злокачественных новообразований остается очень высоким.

Клинико-экономический анализ эксплуатации имплантируемых венозных порт-систем в детской онкологии

Рыков М.Ю.¹, Сузулева Н.А.¹, Поляков В.Г.^{1,2}

Место работы: 1. НИИ ДОГ ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», г. Москва; 2. ГОУ ДПО «РМАПО» МЗ РФ, г. Москва
e-mail: wordex2006@rambler.ru

Цель. Оптимизация расходов на создание венозного доступа и минимизация рисков развития осложнений.

Материалы и методы. В 2010–2014 гг. 2262 пациентам, получавшим лечение в НИИ ДОГ, было установлено 3930 подключичных катетеров (ПК) и 163 имплантируемых венозных порт-систем (ИВПС). Рассчитаем стоимость установки ПК и ИВПС на основании «Прейскуранта платных медицинских услуг ФГБНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», а также на основании тарифов ОМС. Исходя из «Прейскуранта», стоимость установки ПК составляет 15150 руб. Стоимость имплантации венозного порта составляет 52000 руб. Согласно тарифам ОМС, эти цифры составляют 3760,88 руб. и 25006,58 руб., соответственно, без учета стоимости лечения осложнений.

Результаты. Общие затраты на обеспечение венозного доступа в НИИ ДОГ в 2010–2014 гг. составили 68434000 руб. по ценам «Прейскуранта» и 19067635,82 руб. по тарифам ОМС. Проанализируем затраты, сделав предположение, что всем пациентам, которым было показано химиотерапевтическое лечение, были бы установлены ИВПС. Таковых в 2010–2014 гг. было 2262, из которых 1398 – первичных. На установку ИВПС всем пациентам по ценам «Прейскуранта» было бы затрачено 117624000 руб., первичным – 72696000 руб. По тарифам ОМС – 56564883,96 руб. и 34959198,84 руб., соответственно.

Однако практически всегда имело место превышение допустимых сроков эксплуатации ПК. В случае соблюдения этих сроков, каждый курс ХТ требовал бы установки нового ПК и выгода от внедрения ИВПС была бы очевидна. В самом деле, предположим, что каждому пациенту проводится в среднем 10 курсов ХТ, что требует установки 10 ПК. Затраты на венозный доступ 1398 первичным пациентам НИИ ДОГ в 2010–2014 гг. составили бы по ценам «Прейскуранта» 211797000 руб. при использовании ВЦВК и 72696000 руб. при использовании ИВПС. При использовании в расчетах тарифов ОМС эти цифры составили бы 52577102,4 руб. и 34959198,8 руб. То есть выгода составила бы 139101000 руб. и 17617904 руб. соответственно.

Учитывая, что каждому пациенту ПК устанавливается в среднем пять раз, затраты на обеспечение венозного доступа по ценам «Прейскуранта» составляют 75750 руб. без учета стоимости лечения осложнений. Таким образом, экономия бюджетных средств при лечении одного пациента с использованием ИВПС составляет не менее 23750 руб.

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Массовое внедрение ИВПС позволит сократить не только ежегодные расходы, но и количество общих анестезий, рентгенологических исследований, а также нагрузку на медицинский персонал. Поскольку количество ежегодно выявляемых первичных детей с онкологическими заболеваниями составляет в среднем 3000 человек, согласно ценам «Временного прейскуранта», на установку каждому из них за период лечения пяти ПК необходимо затратить 227250000 руб., а на имплантацию ИВПС – 156 млн. руб. Таким образом, экономия при использовании ИВПС составляет 71250000 руб.

При использовании для расчетов тарифом ОМС эти цифры составят 56413200 руб. и 75019740 руб., соответственно. Таким образом, в этом случае использование ПК более выгодно, но менее целесообразно, поскольку не учитывается стоимость лечения осложнений. Однако, если предположить, что каждому пациенту ПК устанавливается 10 раз за период лечения, что вполне реально, поскольку, как мы уже отмечали, ПК не должен эксплуатироваться более 1 мес. и пациент не должен выписываться с внешним центральным венозным катетером из стационара, то затраты на использования ПК составят 112826400 руб. и выгода от внедрения ИВПС составит 37806660 руб. Такая экономия позволит в короткие сроки окупить затраты на закупку С-дуг, необходимых для имплантации венозных порт-систем.

Заключение. В условиях настоящих экономических реалий немаловажным аспектом является обоснованность материальных затрат на ту или иную манипуляцию или медицинскую услугу. Как показало наше исследование, не всегда дорогостоящие технологии являются затратными. Во многих случаях они, в конечном итоге, позволяют экономить бюджетные средства.

Взгляд на венозный доступ через призму детской онкологии

Туманян С.В., Козель Ю.Ю., Семилеткина Е.Ю., Кузнецов С.А., Старжецкая М.В., Мкртчян Г.А.

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

e-mail: rnoi@list.ru

Цель. Выбор оптимального варианта венозного доступа для лечения детей с онкологической патологией.

Современные методы лечения и арсенал лекарственных средств, применяемых в детской онкологии, требуют обеспечения долгосрочного, надежного, безопасного и простого в эксплуатации венозного доступа.

Материалы и методы. Проведен ретроспективного анализа различных вариантов венозного доступа, выполненных 532 больным в возрасте от 1 месяца до 17 лет, находившимся на лечении в отделении детской онкологии ФГБУ «РНИОИ». Больные были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 473 ребенка, которым выполнена катетеризация подключичной или бедренной вены. Во вторую – 21 ребенок, которым был имплантирован венозный порт. Третью – 38 детей, которым катетер в центральную вену был имплантирован через периферический доступ (РІСС). Во всех группах была проанализирована частота возникновения и тип осложнений, развившихся после эксплуатации вышеперечисленных устройств, установленных через различные варианты венозного доступа.

Результаты. Осложнения, связанные с постановкой и эксплуатацией внешних центральных венозных катетеров (ЦВК), были зафиксированы в 32,9% случаев. Осложнения, связанные с эксплуатацией портов, отмечены у детей в 66,5% случаев. Основную массу составили инфекционные осложнения, потребовавшие назначения антибактериальной терапии, проведения повторной операции и срочного удаления порта. Из 21 имплантированного венозного порта, 14 были удалены по экстренным показаниям.

С 2013 года нами установлено 38 периферически имплантируемых катетеров типа РІСС. Осложнения, возникшие при установке и эксплуатации этих катетеров, составили 18,2%. Только в одном случае катетер был удален в связи с подозрением на инфицирование. У 2 пациентов была нарушена целостность катетера из-за несоблюдения правил эксплуатации. 3 ребенка удалили катетеры самостоятельно. У одного из детей отмечена гематома в нижней трети плеча, что было связано с исходной тромбоцитопенией. Ни одного нарушения проходимости катетера из-за его тромбирования зарегистрировано не было.

Таким образом, по данным проведенных нами исследований, использование периферического венозного доступа для имплантации ЦВК типа РІСС по сравнению с катетеризацией центральных вен и порт-системами имеет ряд неоспоримых преимуществ:

- а) имплантация катетера через периферический венозный доступ является безопасной и малоинвазивной процедурой;
- б) сроки эксплуатации катетера через периферический венозный доступ варьируют от 6 дней до 1 года;
- в) наличие на конце катетера специального клапана «Грошонг» делает его безопасным в отношении развития кровотечения и воздушной эмболии;
- г) наличие тромбоцитопении и гиперплазии подкрыльцовых, подключичных и внутригрудных лимфоузлов не является абсолютным противопоказанием к постановке катетера через периферический венозный доступ;
- д) имплантация катетера через периферический венозный доступ не доставляет неудобств пациентам, не ограничивает их физическую активность;
- е) при необходимости через периферический венозный доступ катетер может быть извлечен из вены в любом медицинском учреждении или в домашних условиях;
- ж) эксплуатация катетера через периферический венозный доступ абсолютно безболезненна;
- з) никогда не наблюдается перетирание и отрыв катетера, введенного через периферический венозный доступ;
- и) имплантация катетера через вену плеча способствует уменьшению частоты развития инфекционных осложнений, т.к. бактериальная обсемененность на квадратный сантиметр кожи в области плеча ниже, чем в области шеи и грудной клетки;

Заключение. Из всех рассмотренных вариантов венозного доступа периферический, используемый для имплантации РІСС-катетеров, является наименее инвазивным, абсолютно безопасным, надежным, долгосрочным и простым в эксплуатации. Данный вид венозного доступа предпочтителен для использования в детской онкологической практике.

ОНКОУРОЛОГИЯ

Интраоперационное использование контрастного вещества SonoVue при резекции мелких опухолей почки

Маджугин М.Л., Гурицкой Р.А., Болоцков А.С.

Место работы: НУЗ Дорожная клиническая больница на ст. Ростов-Гл. ОАО «РЖД»

e-mail: doctormi1982@gmail.com

Введение. Постепенно возрастающая частота выявления клинически локализованных форм рака почки привела к повышению доли органсберегающих операций, что было рекомендовано Европейской ассоциацией урологов как «золотой стандарт». Однако при опухолях размером менее 2 см возникают трудности локализации опухоли во время операции, в особенности при расположении опухоли вблизи почечного синуса.

В связи с участвовавшими случаями непальпируемой опухоли, мы предложили использование интраоперационного ультразвукового исследования с внутривенным усилением контрастным веществом SonoVue. В основе действия контрастного вещества лежат ультразвукиндуцированные резонансные колебания микропузырьков контраста, что приводит к усилению ультразвукового сигнала примерно на 30дБ, что соответствует 1000-кратному усилению, что в свою очередь улучшает визуализацию, позволяя более точно оценить границы опухоли и ангиоархитектонику почки.

Цель. Показать возможности уменьшения объема удаляемой здоровой ткани почки с соблюдением стандартов абластики, антибластики. А также уменьшения объема кровопотери, ишемии паренхимы почки и времени операции, за счет четкой локализации опухоли и визуализации крупных сосудов.

Материалы и методы. Критерием выбора пациентов был размер опухоли до 2 см в диаметре и интрапаренхиматозное расположение опухоли. Оборудование операционной включало в себя стандартный набор инструментов для резекции почки, ультразвуковой аппарат Aixplorer с линейным датчиком частотой 8МГц и контрастное вещество SonoVue.

Предоперационное обследование включало в УЗИ и КТ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, по данным которых оценивали размер опухоли, ее расположение, отношение к почечным сосудам и чашечно-лоханочной системе.

Операция выполнялась трансперитонеальным доступом. После выделения почки из забрюшинной клетчатки и выделения почечных сосудов выполнялось интраоперационное ультразвуковое исследование почки в нативе и после внутривенного введения SonoVue.

При УЗИ почки в нативе определялась локализация опухолевого узла, его структура и взаимное расположение с крупными сосудами. Затем выполнялась инъекция контрастного вещества SonoVue в рекомендованной дозе 2,4 мл готового раствора. После чего выполнялось повторное УЗИ. При контрастировании усиливался сосудистый рисунок и появлялась возможность более точно определить границы опухоли и распространение ее на сосуды. Под контролем УЗИ выполнялась маркировка границ опухоли инъекционными иглами 21G x1/2». После определения границ опухоли создавалась ишемия путем наложения зажимов на сосуды почки и выполнялась резекция опухоли по маркированным границам. После резекции выполнялась визуальная ревизия раны и проводился гемостаз при помощи монополярной или лазерной коагуляции.

Затем выполняли ушивание паренхимы почки, при вскрытии чашечно-лоханочной системы также выполняли ее ушивание. После завершения ушивания почечной паренхимы проверяли надежность гемостаза и затем снимали сосудистый зажим.

Результаты. В урологическом отделении Дорожной клинической больницы на г. Ростова-на-Дону в период с 2014 по 2015 г. выполнено 17 резекций почки с интраоперационным УЗИ с применением контраста SonoVue. Средний размер опухоли составил 1,6 см ±0,5 см, все опухоли имели внутриорганный характер, эти пациенты вошли в основную группу. Так же нами были исследованы две контрольные группы пациентов: 1 группа 18 человек с аналогичными размерами и расположением опухоли (средний размер опухоли 1,9 см ±0,6 см), которым выполнялась резекция почки с интраоперационным УЗИ без контрастирования; 2 группа из 15 человек (средний размер опухоли 1,8 см ±0,5 см), которым выполнялась резекция почки без применения УЗИ.

При сравнении групп по основным характеристикам выявлены статистически достоверные различия по основным показателям. Так по объему кровопотери в основной группе 100 мл (50–600 мл), против 400 мл (1000–2100 мл) в первой группе и 650 мл (1500–2600 мл) во второй группе соответственно (p=0,001). Также была отмечена тенденция к сокращению времени ишемии почки во время резекции: в основной группе 12 мин, 16 минут в первой группе и 18 мин во второй группе, что связано с четкой локализацией сосудов до начала резекции. По данным планового гистологического исследования в результате всех 50 оперативных вмешательств опухоль была удалена в пределах здоровых тканей, – «хирургический край отрицательный». Время наблюдения в основной группе составило от 1 до 12 месяцев, в первой группе от 12 до 37 месяцев, в третьей группе от 13 до 49 месяцев. За время наблюдения местных рецидивов и прогрессирования опухоли выявлено не было, в настоящее время все пациенты живы, функция почек сохранена. Однако по результатам морфологии расстояние отступа от края опухоли во 2 группе доходило до 1,5 см (1,0 см ±0,5 см), в то время как в 1 группе максимальное расстояние отступа составило 0,9 см (0,5 ±0,4 см), а в основной группе отступ от края опухоли составил 0,5 см (0,3 ±0,2 см).

Выводы. Сравнительный анализ стандартной резекции почки и при помощи УЗИ и внутривенного усиления, показал достоверные преимущества лучевого контроля с внутривенным усилением. К основным достоинствам предложенной методики относится уменьшение времени ишемии паренхимы почки и уменьшение объема кровопотери, за счет четкой визуализации крупных сосудов и маркировки нефротомического разреза; а также уменьшение объема удаленной здоровой ткани почки.

Мониторинг иммунорегуляторных молекул на фоне адоптивной иммунотерапии активированными НК-клетками больных почечно-клеточным раком (клинический случай)

Абакушина Е.В., Маризина Ю.В., Пасова И.А., Попов А.М., Карякин О.Б., Каприн А.Д.

Место работы: МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

e-mail: julia_marizina@mail.ru

ОНКОУРОЛОГИЯ

Адьювантных режимов лечения почечно-клеточного рака (ПКР) и каких-либо специфических маркеров использующихся для мониторинга течения заболевания после хирургического лечения на сегодняшний день нет. В настоящее время, имеется высокая потребность в эффективных методах системного контроля течения заболевания, поиске адьювантных режимов лечения и молекулярных маркеров для оценки эффективности терапии. Одним из перспективных направлений современной онкоиммунологии является адоптивная иммунотерапия, а также изучение механизмов противоопухолевого иммунного ответа.

Цель. Определение значимости мониторинга молекул МІСА, цитокинов: ФНО-альфа, ИФН-альфа и ИЛ-10 в сыворотке крови больных, а также количества НК-клеток и экспрессии CD314 для динамического наблюдения на этапах лечения.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие двое больных ПКР, которым была проведена адоптивная иммунотерапия активированными клетками естественными киллерами (НК-клетки). До хирургического лечения и через 1 и 4 месяца после иммунотерапии с помощью метода проточной цитофлуориметрии было оценено количество НК-клеток, NKT- и T-рег., маркеры активации лимфоцитов (CD314), а также определен уровень иммунорегуляторных молекул МІСА и цитокинов: ФНО-альфа, ИФН-альфа и ИЛ-10 с помощью иммуноферментного анализа.

Результаты. У больного Ш. до лечения уровень молекул МІСА в сыворотке крови был повышен до 2271 пг/мл, также повышено содержание ИФН-альфа и T-рег. Экспрессия рецептора NKG2D (CD314) на НК-клетках снижена, возможно, за счет ингибирования растворимыми формами молекул МІСА. Через месяц после лечения сохранился повышенный уровень молекул МІСА, не изменилось содержание ФНО-альфа и T-рег, увеличилось содержание NKT-клеток с 2% до 9%, НК-клеток с 8% до 22%, CD314 с 29% до 54% и CD314 на НК-клетках с 3% до 11%. Увеличилось содержание в сыворотке ИФН-альфа за счет приема реаферона и незначительно снизился уровень ИЛ-10. Через 4 месяца после лечения уровень экспрессии активационных маркеров на лимфоцитах несколько снизился, также незначительно уменьшилась концентрация ФНО-альфа, ИФН-альфа и ИЛ-10. В данный момент наблюдается прогрессирование заболевания, которое возможно связано с ослаблением противоопухолевого иммунного ответа, краткосрочным действием адоптивной иммунотерапии и повышенным уровнем иммуносупрессивных молекул МІСА.

У больного Л. молекулы МІСА не выявлены, наблюдалось повышение уровня НК-клеток и экспрессии CD314, уровень ФНО-альфа, ИФН-альфа и ИЛ-10 был в пределах нормы. Через месяц и 4 месяца после адоптивной иммунотерапии экспрессия активационных маркеров и количество НК-клеток повысилась и сохранилась на высоком уровне до настоящего времени. Молекулы МІСА и ИЛ-10 в сыворотке крови не обнаруживались. В данный момент наблюдается стабилизация процесса.

Заключение. Обнаружение и мониторинг молекул МІСА, ФНО-альфа, ИФН-альфа и ИЛ-10, а также количества НК-клеток и экспрессии CD314 могут помочь в динамическом наблюдении за течением основного заболевания.

Результаты исследования TRIP-2: Российское многоцентровое наблюдательное исследование применения доцетаксела (Таксотер®) у пациентов с метастатическим Каstrationно-Резистентным Раком предстательной железы (МКРРПЖ)

¹Шевченко А.Н., ²Родыгин Л.М., ³Короткова С.В., ⁴Широкоград В.И., ⁵Канищева Н.В., ⁶Полякова Н.А., ⁷Яблокова А.С., ⁸Иванов Ю.В., ⁹Карлов П.А., ¹⁰Клецев Е.О. и другие исследователи TRIP-2

Место работы: 1. Ростовский Научно-Исследовательский Онкологический Институт, г. Ростов-на-Дону; 2. ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург; 3. Центральный клинический военный госпиталь Федеральной службы безопасности Российской Федерации, г. Москва; 4. Московская городская онкологическая больница № 62, г. Москва; 5. Нижегородский областной онкологический диспансер, г. Нижний Новгород; 6. Ивановский областной онкологический диспансер, г. Иваново; 7. Самарский областной клинический онкологический диспансер, г. Самара; 8. Главный военный клинический госпиталь имени академика Н.Н. Бурденко, г. Москва; 9. Городской клинический онкологический диспансер, г. Санкт-Петербург; 10. Московский областной онкологический диспансер, г. Электросталь»

e-mail: Dheepak.Kanagavel@Sanofi.com

Актуальность исследования. Средний возраст больных с впервые в жизни установленным диагнозом рака предстательной железы в России составляет 70 лет. Токсичность доцетаксел – содержащей химиотерапии у пациентов в возрасте ≥ 65 лет всегда вызывала озабоченность врачей при лечении МКРРПЖ. Целью создания данного наблюдательного исследования было обосновать безопасность применения доцетаксела при МКРРПЖ у пациентов в возрасте < 65 лет и ≥ 65 лет, получающих терапию доцетакселом в реальной клинической практике.

Пациенты и методы исследования. В данном Российском проспективном многоцентровом наблюдательном исследовании планировалось включить 250 пациентов, получающих химиотерапию доцетакселом в качестве первой линии терапии МКРРПЖ. Главной целью было провести мониторинг безопасности химиотерапии на основе доцетаксела у пациентов в возрасте < 65 лет и ≥ 65 лет. Дополнительные задачи включали анализ применяемых режимов лечения и эффективности терапии. Выбор режима терапии оставался за лечащим врачом. Все нежелательные явления (НЯ) классифицировались в соответствии с Общими терминологическими критериями для нежелательных явлений Национального института рака США (NCI CTCAE), версия 4.02. Применение доцетаксела прекращалось в случае прогрессирования заболевания или развития неприемлемого уровня токсичности.

При контроле заболевания, планировалось проведение, как минимум, шести обязательных циклов терапии. В рамках настоящего исследования эффективность терапии оценивалась по ПСА ответу, объективному ответу опухоли на лечение (в случае измеримых новообразований), а также изменениям индекса боли по критериям ВОЗ.

Результаты. Вследствие медленного набора пациентов, исследование включило меньше пациентов, чем было запланирова-

ОНКОУРОЛОГИЯ

но. За период с сентября 2011 по июнь 2013 года было набрано 211 пациентов, медиана возраста которых составила 60 лет (минимум-максимум: 36–64 лет) и 72 года (минимум-максимум: 65–84 лет), в группах пациентов <65 лет (n=86, 40,8%) и ≥ 65 лет (n=125, 59,2%), соответственно. В течение периода исследования всего было зарегистрировано 24 НЯ у 12/211 (5,7%) пациентов. Зарегистрированные НЯ приведены в таблице № 1. По данным исследования, НЯ были отмечены у 19 из 24 (79%) в группе пациентов моложе 65 лет и у 5 из 24 (21%) в группе пациентов в возрасте 65 лет и старше. У 5 из 24 (20,8%) зарегистрированных НЯ, эти нежелательные явления были расценены как серьезные (СНЯ). Летальных исходов, возникших на фоне лечения, не наблюдалось. Случаев развития фебрильной нейтропении отмечено не было. В целом профиль безопасности доцетаксела у пациентов в возрасте 65 лет и старше был не хуже, чем у пациентов <65 лет.

Почти все: (210/211; 99,5%) пациенты получали доцетаксел в дозе 75 мг/м² каждые 3 недели в комбинации с 2 преднизолоном в дозе 10 мг. Как минимум, 6 циклов терапии было пройдено 143/211 (67,7%) пациентами. Наиболее частыми причинами отсрочки терапии были: нерабочие дни, отсутствие препарата в клинике, а также нарушение пациентами режима запланированных визитов. Причинами прекращения лечения у пациентов были: радиологическое прогрессирование – у 14/66 (42,4%); нарастание уровня ПСА – у 8/66 (18,2%); отказ от дальнейшего лечения – у 5/66 (7,4%); а также клиническое прогрессирование – у 2/66 (3,0%) и отсутствие препарата доцетаксел – у одного пациента (1,5%). Из анализируемой группы пациентов, полный ответ был отмечен у 21/205 (10,2%); частичный ответ – у 73/205 (35,6%), стабилизация заболевания – у 55/205 (26,8%); невозможность оценить ответ на лечение – у 4/205 (2,0%), прогрессирование заболевания – у 52/205 (25,4%) пациентов. ПСА ответ наблюдался у 106/192 (55,2%) из проанализированной группы пациентов. Общее состояние пациентов при включении в исследование с критериями ВОЗ составило: 0–39/211 (18,5%); 1–113/211 (53,6%); 2 и более составило – 59/211 (26,9%). У 13,5% пациентов общее состояние в соответствии с критериями ВОЗ улучшилось. Оценка боли: было отмечено уменьшение (с 27,1% до 10,8%) числа пациентов, принимавших ненаркотические анальгетики, и увеличение (с 25,2% до 54,7%) числа пациентов, которым обезболивающие препараты не требовались. Медиана времени до прогрессирования заболевания составила 3 (1–6) месяцев.

Выводы: Проанализированные данные из настоящего наблюдательного исследования свидетельствуют о безопасности применения доцетаксела у пациентов (как <65 и ≥65 лет) получающих терапию в реальных условиях, что соответствует профилю токсичности и эффективности данного препарата при лечении больных с мКРПЖ.

Лучевая терапия рака предстательной железы после простатэктомии

Чуприк-Малиновская Т.П., Малофиевская Е.В., Матякин
Место работы: ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, г. Москва
e-mail: ctp@cch.pmc.ru

Цель исследования. Оценить возможности лучевой терапии у больных раком предстательной железы после радикальной простатэктомии (РПЭ) в различные сроки.

Материалы и методы. В период с 2010–2014г в отделении лучевой терапии ЦКБ с поликлиникой УДП РФ проведено ле-

чение 48 больных раком предстательной железы. Всем больным выполнена радикальная простатэктомия в различных вариациях (роботассистированная, лапароскопическая, позадилоная). У 34 больных отмечены признаки, свидетельствующие о высоком риске прогрессирования (экстрапростатическая инвазия, стадия заболевания Т 3–4, «положительный» край резекции, метастазы в лимфоузлы таза).

Биохимический рецидив (рост ПСА более 0.2нг/мл) – выявлен у 14 больных. Колебание уровня ПСА были от 0.2 до 26нг/мл. Рост опухоли в ложе удаленной простаты подтвержден результатами МРТ у 26 больных, у 6 – диагноз верифицирован данными биопсии. У 5 больных определялись изменения в лимфоузлах малого таза.

Всем больным выполнена КТ разметка объема облучения, планирование облучения проводилось с учетом данных МРТ, включая исходную локализацию предстательной железы.

Суммарная доза составила 66Гр, при подтвержденном рецидиве – 70–72Гр. У 29 больных в объем облучения были включены регионарные лимфоузлы подвздошной группы с последующим локальным облучением ложа простаты. Использовались методики IMRT, многопольные программы с многолепестковым коллиматором.

Результаты. Все пациенты удовлетворительно перенесли лучевую терапию. Реактивные проявления со стороны мочевого пузыря и прямой кишки (1–2 степени) отмечены у 60% и 40% соответственно, полностью купированы спустя 3–4 недели после облучения. Срок наблюдения за больными составил от 4 до 48мес. Все больные живы, у 3 пациентов в сроки от 3 до 36 мес отмечен рост ПСА, у одного – развились метастазы в кости (через 16 мес после окончания облучения). У остальных уровень ПСА колебался от 0.005 до 0.2нг/мл.

Заключение. Конформная лучевая терапия может быть с успехом применена у пациентов с биохимическим рецидивом и/или рецидивом после операции радикальной простатэктомии. Эффективность лучевой терапии выше при признаках биохимического рецидива в сравнении с истинным рецидивом. Результаты лечения зависят как от исходной распространенности процесса (признаки высокого риска прогрессирования), так и сроков начала терапии. Лучевая терапия улучшает качество жизни больных, позволяя отказаться от гормонотерапии.

Выбор метода органосохраняющего лечения при локализованном раке почки

Никитин Р.В., Сосновский И.Б.

Место работы: Россия, г. Краснодар, ГБУЗ КОД № 1 ДЗ КК
e-mail: nikitinrv@mail.ru

Цель исследования. Оценка безопасности и эффективности резекций почки, выполненных открытым и лапароскопическим методами.

Материалы и методы. Органосохраняющее лечение локализованного рака почки считается в настоящее время «золотым» стандартом» выбора методики операции при соблюдении определенных условий. Остается множество вопросов, связанных с выбором стадии, размера и локализации опухоли, методик ишемии и гемостаза.

Нами проведен сравнительный анализ 184 больных, которым выполнена резекция почки в период с 2009 по 2014 г. Больные были разделены на 2 группы: 126 человек, которым операция выполнена открыто и 58 пациентов, проопериро-

ОНКОУРОЛОГИЯ

ванных лапароскопически. Мужчин в первой группе было 72 (57,2%), женщин – 54 (42,8%), во второй группе 31 (53,4%) и 27 (46,6%) соответственно. Сторона поражения при открытых операциях: справа 61 (48,4%), слева 65 (51,6%) / В группе лапароскопического доступа 27 (46,6%) и 31 (53,4%).

Двусторонне поражение имели 18 человек (14,3%) в первой группе и 4 (6,9%) во второй. Средний размер опухоли при открытой резекции составил 35мм (от 8 до 85мм), в группе ЛРП 32мм (15–60мм). Стадирование опухоли T1 во всех случаях лапароскопического доступа, в 1-й группе T1-T2. 4(3,2%) пациента из 1-й группы были прооперированы в 4-й стадии (MTS Pulm). Гистологически опухоли были разделены на светлоклеточный рак-59% в 1-й группе и 68% во второй, смешанная форма 24% и 23%, папиллярный-12% и 8%, хромофобный 5% и 1% соответственно. По степени дифференцировки РП был сопоставим в обеих группах. Высокодифференцированный (G1) вариант встречался чаще всего: 78% в 1-й, 84% во второй группах, умереннодифференцированный (G2) –18% и 9%, низкодифференцированный (G3) 4% и 7% (в 1-й и 2-й группах соответственно).

Результаты. Локализация опухоли: верхний полюс 45,7%, средний сегмент 24,4%, нижний полюс 29,9% в группе открытой резекции, во 2-й группе преобладало расположение в нижнем полюсе-58,1%, средний сегмент 18,5%, и верхний полюс составил 23,4%. Такое распределение в группе лапароскопического доступа было обусловлено направленным отбором пациентов для удобства выполнения операции на этапе освоения метода.

Визуальное констатирование вскрытия полостной системы (чашечки, лоханка) было отмечено в 38% случаев в 1-й группе и 14% во второй. Среднее время открытой резекции составило 158,6 мин, ЛРП-124,6 мин. Пережатие артерии при открытой операции осуществлялось в 100%, вены 23,8% случаев, в лапароскопической группе артерия пережималась в 89,7%, пережатия вены не осуществлялось, в оставшихся случаях обеспечение ишемии достигалось наложением глубокого П-образного шва под опухолью.

Среднее время ишемии составило 20,6мин в 1-й группе, 24,5мин во второй. Кровопотеря 213,2 мл в 1-й, 75,6мл- во 2-группе. Конверсия в нефрэктомии проведена в 12-ти случаях (9,5%) в группе открытых операций. В группе ЛРП конверсия в ЛНЭ в 2 случаях (3,4%), в 1(1,7%) случае конверсия в открытую НЭ. Осложнения раннего ПО периода: гематурия (4,7% в 1-й группе, 6,9%-во второй), забрюшинная гематома(12,7% и 3,4%), сердечно-сосудистая недостаточность(3,2% и 3,4%), ХПН (9,5% и 10,3% соответственно). Послеоперационная летальность зарегистрирована в 1-м случае (0,5% от общего числа операций).

Госпитализация 10,2 дня при открытых операциях, 6,4 при ЛРП. Применение обезболивания ННА 2,5 дня в 1-й, 1,2 дня во второй группе. Возвращение пациента к нормальной двигательной активности, нормализации работы кишечника достоверно отмечались чаще в группе ЛРП. Из чаще всего регистрируемых осложнений позднего послеоперационного периода образование п/о грыжи (19% в группе открытой РП) нарушение функции почки(16,7% в 1-й, 12,06% во второй), ХПН (6,3% и 3,4% соответственно). За время наблюдения (10–60 мес.) рецидив опухоли выявлен в 4(3,2%) в группе открытых операций, и 2(3,4%) в группе ЛРП. Прогрессирование процесса отмечено в 6(4,7%) в 1-й группе, 1(1,7%) во второй группе. Оценка одногодичной ОВ 98,2% в 2-й группе, 93,4%

в группе открытой резекции. Предстоит оценить 3-х и 5-летнюю ОВ.

Выводы. Отбор больных для органосохраняющего лечения должен быть расширен, так как известно, что и в настоящее время более часто в нашей практике необоснованно применяется метод нефрэктомии, как более простой и «надежный». Тем более, необходимо более часто использовать возможность лапароскопической хирургии. Выявление локализованного рака почки должно иметь «золотым стандартом» лечение метод лапароскопической резекции.

Полученные нами результаты показывают явное преимущество видеондоскопической хирургии над открытым доступом. Меньшая травматичность, косметический эффект, меньшая кровопотеря и время хирургического вмешательства позволяют более быстро и полноценно вернуться пациенту к обычной жизни без ущерба для здоровья. Показатели безрецидивного периода, общей и онкологической выживаемости сопоставимы, а зачастую и превышают общие показатели в группе лапароскопического доступа.

Генетические аспекты рака предстательной железы

Тарасенко Н.В.¹, Спирина Л.В.^{2,3}, Усынин Е.А.², Горбунов А.К.² Слонимская Е.М.^{2,3}

Место работы: 1. Научно-исследовательский институт медицинской генетики; 2. Томский научно-исследовательский институт онкологии; 3. ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ

e-mail: spirinalv@oncology.tomsk.ru

Цель. Провести анализ баз данных GWAS для выявления локусов, ассоциированных с развитием рака предстательной железы.

Материалы и методы. Проведение GWAS позволило выявить локусы, ассоциированные с развитием рака предстательной железы. Анализ онлайн-базы данных «A Catalog of Published Genome-Wide Association Studies» (www.genome.gov), содержащей полную информацию обо всех проведенных широко геномных ассоциативных исследованиях, в том числе 30 работ для рака предстательной железы, показал наличие ассоциаций для 159 однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в различных этнических группах (европеоиды, монголоиды, негроиды). Из них 86 SNPs располагаются в 77 генах, 73 SNPs имеют межгенную локализацию. Проведение GWAS у больных раком предстательной железы относящихся к европеоидам выявило ассоциации для 76 SNPs, расположенных в 72 генах и 65 SNPs в межгенных регионах. Однонуклеотидные полиморфизмы, имеющие внутри генную локализацию были распределены по местоположению следующим образом: подавляющее большинство SNPs – 84,1% располагались в интронах, на долю других локализаций приходится по 5,3% (в том числе миссенс замены, локализованные в экзонах, около 5'-UTR, ncRNA).

Результаты. Следует отметить, что в результате GWAS было определено 30 маркеров, которые подтвердили связь с заболеванием во всех этнических группах (европеоиды, монголоиды, негроиды). Из них 17 SNPs (rs10187424, rs6545977, rs7584330, rs10936632, rs651164, rs12155172, rs1512268, rs4242384, rs3123078, rs11199874, rs7127900, rs7130881, rs10875943, rs4775302, rs5759167, rs1327301, rs5919432) имели межгенную локализацию, 12 SNPs (rs1465618, rs12621278, rs17181170, rs6763931, rs17021918, rs12500426, rs7679673, rs2121875, rs2242652, rs6465657,

ОНКОУРОЛОГИЯ

rs7501939, rs1859962) располагались в интронах, 1 SNP (rs130067) в экзоне.

Наиболее нагруженный по количеству ассоциированных с раком предстательной железы маркеров по результатам GWAS является регион 8q24.21. Ассоциация с РПЖ в этом регионе получена для 17 SNPs. Из них межгенное расположение имеют 8 SNPs: SRRM1P1-CCAT1 (rs16901979, rs12682344, rs6983561, rs10505483) и CASC8-CASC11 (rs10090154, rs4242384, rs7837688, rs4242382). Внутри генную локализацию 9 SNPs: PRNCR1 (rs1016343, rs1456315, rs13254738, rs13252298), LOC101930033 (rs445114, rs16902094, rs10505477), CCAT2 (rs6983267), CASC8 (rs1447295). Ранее начало рака предстательной железы ассоциировано с 9 SNPs, 4 SNPs находятся внутри гена, 5 SNPs располагаются в межгенных регионах.

Интересным представляется тот факт, что из 9 SNPs 4 маркера локализованы в 11q13.3 (rs7127900, rs7126629, rs7931342, rs11228583). Из 9 SNPs 5 вариантов (rs6983267, rs10993994, rs7127900, rs7931342, rs17632542) показали ассоциацию как с ранним началом РПЖ, так и в общей группе больных раком предстательной железы. Связь с уровнем простатического специфического антигена (PSA) по результатам GWAS получена для 7 SNPs (rs16856139, rs12409639, rs10993994, rs3213764, rs1058205, rs1354774, rs2735839).

Из них только 1 SNP расположен в межгенном регионе (KLK3-KLK2 rs2735839), 6 SNPs имеют внутри генную локализацию (SLC45A3 rs16856139, rs12409639, MSMB rs10993994, ATF7I rs3213764, KLK3 rs1058205, KLK1 rs1354774). Из 7 SNPs 2 варианта (rs10993994, rs2735839) показали ассоциацию как с уровнем PSA, так и в общей группе больных раком предстательной железы. Полиморфный вариант rs10993994, расположенный около 5'-UTR гена MSMB, показал ассоциацию у больных РПЖ в разных исследованиях: больные РПЖ, больные с ранним началом РПЖ, с уровнем PSA.

Заключение. Таким образом, продолжает оставаться актуальным поиск генетических маркеров, которые позволяют формировать группы для наблюдения за пациентами с РПЖ, а также проводить адекватные специфические диагностические и лечебные мероприятия.

Прогностическая роль цистатина С и L-FABP при развитии острого почечного повреждения почек у больных локализованным раком почки после резекции почки в условиях длительной тепловой ишемии

Кит О.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н., Швырев Д.А., Гончаров С.И., Алавердян И.А.

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

e-mail: rnioi@list.ru

Введение. Распространение современной тенденции в лечении локализованного рака почки на основе использования органосохраняющих операций, в первую очередь, резекции почки ограничивается повреждающим воздействием длительной тепловой ишемии (ТИП) на почечную ткань. При проведении резекции почки по поводу сложной локализации опухоли с использованием длительной ТИП очень важно сохранить функцию не только оперируемой почки, но и минимизировать возможное повреждающее

влияние ишемии/реперфузии на функцию контралатеральной почки.

Целью настоящего исследования является идентификация биохимических факторов, являющихся прогностически важными индикаторами развития острого повреждения почек (ОПП) у больных раком почки, подвергнутых операции резекции почки в условиях тепловой ишемии.

Материалы и методы. Для участия в исследовании было отобрано 46 больных раком почки T1N0M0 и показателем R.E.N.A.L. в диапазоне 6–9 баллов (среднее значение показателя R.E.N.A.L. – $7,1 \pm 0,9$ баллов). Пациентам после введения их в наркоз выполняли уретроцистоскопию и катетеризацию обоих мочеточников. К каждому катетеру фиксировали пробирку, используемую для отдельного взятия проб мочи из полостных систем обеих почек. Пробы мочи от обеих почек забирали до выполнения разреза кожи в проекции оперируемой почки (после введения мочеточниковых катетеров).

В моче методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяли уровни содержания цистатина С (тест система Bio Vendor, Чехия) и L-FABP (тест-система Hycult biotech, Нидерланды). После завершения этапа катетеризации обоих мочеточников больного укладывали на бок для выполнения резекции почки, которую осуществляли лапароскопическим доступом в условиях ТИП. Средняя продолжительность ТИП составила $17,1 \pm 2,3$ минут (15–20 мин).

Пробы мочи от обеих почек забирали повторно через 20, 40 мин. от момента начала ТИП и через 1 сутки после операции для определения уровня содержания цистатина С и L-FABP. Затем катетеры удаляли. Критериями эффективности проведенного лечения считали отсутствие в раннем послеоперационном периоде осложнений, связанных с функцией почек – повышение содержания в сыворотке крови креатинина более чем на 50% от исходных значений.

В зависимости от этого критерия все больные были ретроспективно распределены в две группы: 1 группа (32 человека) – больные без осложнений; 2 группа (14 человек) – больные с осложнениями в раннем послеоперационном периоде. Статистическая обработка данных выполнена с применением пакета программ SPSS11.5 for Windows. Для оценки значимости различия показателей в группах предварительно определяли соответствие полученных выборок нормальному закону распределения. Использовали непараметрический критерий Манна–Уитни.

Результаты исследования. До начала ТИП уровень цистатина С был повышен у больных раком почки, что свидетельствовало о нарушении клубочковой фильтрации, причем в обеих почках. При этом имелись достоверные различия в уровне цистатина С в моче, оттекающей из пораженной злокачественным процессом почки в зависимости от развившихся в раннем послеоперационном периоде осложнений, связанных с функцией почек: уровень маркера у больных 2 группы был в 2,1 раза выше чем в аналогичном образце больных 1 группы.

Через 20 мин после полного восстановления кровотока в моче больных 1 группы уровень маркера увеличился: из резецированной почки – на 16,2% ($P < 0,05$), из контралатеральной – на 22,9% ($P < 0,05$). У больных 2 группы в указанный срок увеличение уровня маркера составило 23,2% и 39,4%, соответственно, относительно предыдущего срока исследования. Т.е. реперфузия почки способствовала нарастанию уровня цистатина С в моче больных обеих групп, причем это касалось как пораженной раком почки, так и контралатеральной.

ОНКОУРОЛОГИЯ

Через 40 мин после полного восстановления кровотока в моче, оттекающей из резецированной почки больных обеих групп, отмечен подъем уровня показателя: у больных 1 группы – резкий в 5 раз, у больных 2 группы – достоверно значимый в 1,3 раза ($P < 0,05$). При этом в моче из контралатеральной почки больных обеих групп статистически значимых изменений уровня цистатина С обнаружено не было. Так как цистатин С является маркером нарушения экскреторной функции почек, мы склонны рассматривать этот факт как проявление санационных механизмов после восстановления кровотока в резецированной почке, а не как усугубление нарушения клубочковой фильтрации, так как уже через 1 сутки показатели изменились.

Через 1 сутки в моче из резецированной и контралатеральной почек больных 1 группы уровень цистатина С был ниже исходных показателей в 1,5 раза ($P < 0,05$) и 3,5 раза соответственно. При этом в моче из контралатеральной почки содержание маркера не имело достоверных отличий от нормативных значений. В моче из резецированной и контралатеральной почек больных 1 группы в этот срок исследования уровень цистатина С снизился относительно предыдущего срока соответственно в 2,2 раза и 2,4 раза, и в контралатеральной почке достоверно не отличался от фоновых значений.

Установлено повышение в 3,1 раза и 2,6 раза соответственно содержания LFABP в моче, оттекающей от пораженной раком и контралатеральной почек больных 2 группы еще до начала ТИП. В динамике тепловой ишемии уровень маркера в моче, оттекающей из обеих почек больных 1 группы, достоверно не изменялся относительно фоновых величин. Через 20 мин после полного восстановления кровотока уровень LFABP в моче из почек больных 1 и 2 групп не имел достоверных изменений относительно предыдущего срока исследования и фоновых величин.

Через 40 мин после полного восстановления кровотока повышение содержания маркера относительно предыдущего срока исследования в моче больных обнаружено только из оперированной почки: в 1 группе – в 24,6 раза, во 2 группе – в 1,7 ($P < 0,05$) раза. Увеличение показателя в моче из контралатеральной почки больных обеих групп не найдено, напротив, у больных 1 группы уровень LFABP в моче из контралатеральной почки снизился в 1,6 ($P < 0,05$) раза.

Через 1 сутки после полного восстановления кровотока содержание LFABP в моче больных 1 группы резко снизилось относительно предыдущего срока исследования и было в пораженной почке выше нормативных показателей в 1,8 раза, а в контралатеральной почке – в 8,8 раза ниже. В этот срок в моче больных 2 группы уровень маркера оставался выше фоновых показателей в 3,8 раза и 2,1 раза соответственно в резецированной и контралатеральной почках.

Заключение. Полученные результаты позволяют полагать, что уровень цистатина С и LFABP адекватно отражают возможность развития осложнений после резекции почки, а высокая стабильность результатов и отсутствие интерференций позволяют использовать измерение указанных маркеров в качестве раннего биохимического теста для диагностики и мониторинга ОПП. Обращает особое внимание, что показатели маркеров в моче, оттекающей из контралатеральной почки, полностью отражают таковые в моче, оттекающей от пораженной и резецированной почки.

Экспрессия про- и антиапоптозных генов в тканях почек крыс через 48 часов после монолатеральной ишемии-реперфузии почки

Димитриади С.Н., Кит О.И., Водолажский Д.И., Кутилин Д.С., Тимошкина Н.Н., Гудуева Е.Н., Франциянц Е.М., Алавердян И.А.

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону
e-mail: rnoi@list.ru

Цель исследования. Развитие современной тенденции в лечении локализованного рака почки на основе использования органосохраняющих операций, в первую очередь, резекции почки ограничивается повреждающим воздействием длительной тепловой ишемии (ТИП) на почечную ткань.

При проведении резекции почки по поводу сложной локализации опухоли с использованием длительной ТИП очень важно сохранить функцию не только оперируемой почки, но и минимизировать возможное повреждающее влияние ишемии/реперфузии на функцию контралатеральной почки. Целью данного исследования является расширение представлений о вызываемых моделированием односторонней ишемии/реперфузии молекулярных процессах в ткани обеих почек на основе изучения ассоциированных с апоптозом транскриптомных маркеров.

Материалы и методы. Для исследования использовали ткани левой и правой почек 42 белых лабораторных крыс-самцов. Животные были разделены на две группы, в обеих группах использовался золотильный наркоз (30 мг\кг, внутримышечно). Вошедшим в контрольную группу животным проводилась «ложная» операция (лапаротомия, ушивание брюшной полости). Включенным в опытную группу животным после лапаротомии с целью моделирования ишемии/реперфузии на сосуды левой почки накладывали зажим на 20 мин. после чего кровотоки в почке восстанавливали путем снятия зажима. Через 48 часов после операции животных забивали методом декапитации. Определение относительной экспрессии 12 генетических локусов (MDM2, BAX, BCL2, p53, AIFM1, APAF1, CASP8, CASP3, CASP9, CASP7, CIAP1, XIAP, ICAD) проводили методом RT-qPCR. RT-qPCR амплификация проводилась на термоциклере Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, USA). В качестве референтного гена использовали ACTB. Дизайн праймеров осуществлен с использованием референтных последовательностей ДНК NCBI GenBank. Тотальную РНК из тканей левой и правой почек выделяли методом гуанидин-тиоционат-фенол-хлороформной экстракции. После чего проводили обработку ДНК-азой 1.

Перед проведением реакции обратной транскрипции для проверки качества выделенной РНК проводили электрофорез в 2% геле агарозы, содержащем 1xTBE буфер, по методу, описанному Masek T. et al. (2005). Для синтеза кДНК использовали набор реагентов «РЕВЕРТА-Л» («Интерлабсервис», Россия). Принцип метода заключается в анализе сигналов амплификации генов-мишеней и референтного гена в исследуемых пробах. Статистический анализ выполняли с использованием прикладных пакетов программ Microsoft Excel 2013 и STATISTICA 8.0. Оценку различий проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни для порогового уровня статистической значимости $p < 0,05$.

Результаты. Через 48 часов после восстановления кровотока в левой почке крыс в результате проведенной ише-

ОНКОУРОЛОГИЯ

мии/реперфузии, наблюдаются изменения транскрипционного профиля тканей как в левой, так и в правой почках относительно аналогичных показателей у контрольных животных. В левой почке крыс обнаружено достоверное ($p < 0,0005$) увеличение экспрессии про-апоптозных генов CASP8 в 5,5 раз, CASP7 в 2,3 раза, CASP9 в 2,2 раза, p53 в 14,6 раза, BAX в 6,6 раза, APAF1 в 12,7 раза, AIFM1 в 3,1 раза и анти-апоптозных генов MDM2 в 2,9 раза, CIAP1 в 4,9 раза, XIAP в 9,0 раз и ICAD в 8,8 раза по сравнению с контрольной группой.

При этом в правой почке крыс (не была подвержена ишемии/реперфузии) также обнаружено увеличение экспрессии про-апоптозных генов CASP8 в 10,3 раза, CASP7 в 3,3 раза, CASP9 в 2,7 раза, p53 в 18,9 раз, BAX в 6,4 раза, APAF1 в 9,3 раза, AIFM1 в 2,1 раза и анти-апоптозных генов MDM2 в 2,4 раза, CIAP1 в 2,2 раза, XIAP в 6,3 раза и ICAD в 6,4 раза по сравнению с контрольной группой.

Наблюдается активация генов как внешнего, так и митохондриального апоптозного пути, которая затрагивает ткани обеих почек. Причем в правой почке экспрессия про-апоптозных генов p53 и CASP8 превышает аналогичные показатели в левой почке на 30% и 87% соответственно, в то время как экспрессия анти-апоптозных генов в левой почке выше. Наиболее сильно увеличивается экспрессия генов p53, BAX, CASP8 и APAF1. Из генов, связанных с ингибированием апоптоза, наиболее сильно увеличивалась экспрессия XIAP и ICAD.

Также, согласно полученным данным, в соотношении транскрипционной активности таких пар генов как p53/MDM2 и BAX/BCL2 наблюдается дисбаланс с учётом контрольных показателей: p53/MDM2(левая почка) = 5, p53/MDM2(правая почка) = 8 и BAX/BCL2(левая почка) = 7, BAX/BCL2(правая почка) = 6. Это свидетельствует о ярко выраженной тенденции к многоуровневому преобладанию про-апоптозных процессов, как в левой (подвергавшейся непосредственному воздействию), так и в правой (интактной) почках крыс.

Заключение. В модельном эксперименте на крысах через 48 часов после монолатеральной ишемии-реперфузии левой почки обнаружена повышенная статистически достоверная транскрипция как про-апоптозных (CASP8, CASP7, CASP9, p53, BAX, APAF1, AIFM1), так и анти-апоптозных (MDM2, CIAP1, XIAP и ICAD) генов в тканях обеих почек. Это свидетельствует о вовлечении в патологический процесс контралатеральной почки при моделировании односторонней ишемии-реперфузии, что подтверждает тезис о системном воздействии на организм ишемии-реперфузии даже одной из почек, и о вероятности развития повреждения тканей в обеих почках. Важную роль в данном процессе играет баланс экспрессии про- и анти-апоптозных генов.

Литература

1. Shah K. A., Shurey S., Green C. J. Apoptosis after intestinal ischemia-reperfusion injury: a morphological study. *Transplantation*, 1997; 64 (10): 1393–1397.
2. Osifchin N. E., Jiang D., Ohtani-Fujita N., Fujita T., Carroza M., Kim S.-J., Sakai T., Robbins P. O. // *J. Biol. Chem.* 1994. V. 269. P. 6383–6389.
3. Masek T., Vopalensky V., Suchomelova P., Pospisek M. Denaturing RNA electrophoresis in TAE agarose gels. // *Anal Biochem.* 2005–336(1)- P. 46–50.

Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы

Мошуров И. П., Коротких Н. В., Каменев Д. Ю., Куликова И. Н., Мещерякова Л. С., Немцова Ж. В., Дружинина Е. Е.

Место работы: БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»

e-mail: kornat78@mail.ru

РПЖ представляет собой сложную проблему практического здравоохранения. В РФ в 2012 году выявлено 29082 новых случаев РПЖ, из них локализованные формы составили 48,4%, распространенные – 51,6%. В Воронежской области заболеваемость РПЖ стабильно выше чем по России и составила в 2013г 47,96 на 100 тыс населения (РФ 43,89).

Материалы и методы. С января 2013г по декабрь 2014г пролечено 98 пациентов с ацинарной аденокарциномой предстательной железы (I- 34; II- 64). Средний возраст пациентов составил $\pm 67,2$ лет. V железы не превышал 50 см³, индекс Глисона ≤ 7 , ПСА 0–20 нг/мл, максимальный поток мочеиспускания не менее 15 мл в секунду. Все пациенты получили сочетанное лучевое лечение. На первом этапе проводился сеанс брахитерапии на аппарате GammaMed iX plus (Ir192).

Технология брахитерапии РПЖ состоит из ряда этапов. На первом этапе при помощи трансректального ультразвукового сканирования получали ряд поперечных срезов простаты для оценки объема облучения. Далее проводилась имплантация игл с использованием шаблонной сетки. Иглы вводились через кожу промежности закрытым способом под спинномозговой анестезией.

На втором этапе выполнялось дозиметрическое планирование распределения дозы с использованием современной трехмерной планирующей системы Brachytherapy Planning. Для оценки распределения дозы внутри объема мишени оценивались параметры гистограммы доза-объем: предстательная железа D90% более 10,5 Гр, уретра V70 менее 5%, прямая кишка V80 менее 1 см³, мочевого пузырь V80 менее 2 см³. Третий этап – сеанс облучения.

После чего проводился курс конформной лучевой терапии СОД на весь объем малого таза с включением зон регионарного лимфатического коллектора 40 Гр, далее аналогичный сеанс брахитерапии. Планирование брахитерапии высокой мощности дозы в реальном масштабе времени позволило провести контактную лучевую терапию РПЖ в режиме трехмерной визуализации с максимальной точностью.

Результаты. Осложнений во время проведения сеанса брахитерапии не отмечалось. В ближайшем послеимплантационном периоде у 4% пациентов отмечалась гематурия, курирована консервативной гемостатической терапией. Ближайшие результаты лечения оценивались каждые 3 мес после лечения: уровень ПСА через 6 мес снизился и сохраняется на уровне 0–1 нг/мл. В период наблюдения все пациенты живы, без признаков биохимического рецидива, прогрессирования.

Таким образом, брахитерапия является высокоэффективным методом лечения рака РПЖ. Преимущество данного метода заключается в возможности подведения максимальных доз непосредственно на опухолевый очаг, при минимизации воздействия на критические органы и ткани.

ОНКОУРОЛОГИЯ

Опыт применения роботизированной радиохирургической системы «КиберНож» в лечении локализованного рака почки

Огнерубов Н.А.¹, Толстых Л.В.², Панова А.Ю.², Замятина В.И.², Петров В.В.², Черкасова И.И.³

Место работы: 1. ГОУ ВПО «Тамбовский государственный университет им. Г.Р. Державина»; 2. ООО «Межрегиональный медицинский центр ранней диагностики и лечения онкологических заболеваний», г. Воронеж; 3. ГОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет
e-mail: Anna01.03@mail.ru

Введение. Рак почки занимает 10 место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. Лечение рака почки является одной из актуальных проблем современной онкоурологии. Основным методом лечения является хирургическое лечение. Однако, несмотря на то, что современное развитие диагностических методов позволяет выявить опухоль на ранних стадиях, зачастую из-за наличия у пациентов тяжелой сопутствующей патологии, выполнить хирургическое лечение не представляется возможным.

В таких случаях альтернативой оперативному вмешательству может стать стереотаксическое лучевое лечение на системе «КиберНож», которая позволяет локально подводить канцерцидные дозы ионизирующего излучения.

Цель исследования. Изучить возможность применения применения стереотаксической роботизированной радиохирургической системы «КиберНож» для лечения ранних стадий рака почки.

Материалы и методы. В ходе отбора пациентов были отобраны случаи, когда радиохирургическое лечение не имело альтернативы. Лечение проведено 3 пациентам раком почки I стадии T1a. Диагноз верифицирован гистологически.

Возраст больных колебался от 57 до 72 лет, медиана – 66,6 года. За 7–10 дней до начала лучевой терапии больным под контролем УЗИ вводились 4 золотые метки – импланты в почку.

Выполнялась предлучевая подготовка, включающая: топометрическую МРТ органов брюшинного пространства и органов брюшной полости с контрастным усилением; изготовление индивидуального фиксирующего вакуумного матраса; КТ брюшинного пространства и брюшной полости в условиях фиксации вакуумным матрасом; совмещение топометрических КТ и МРТ; оконтуривание опухоли и критических структур; объемное планирование радиотерапевтического лечения в системе «Multiplan».

Для лечения всех больных использовалось гомогенное распределение дозы. Контуры опухоли принимали за GTV (gross tumort volume).

Для создания контура PTV (plannings target volume) делали отступ от края опухоли 0,3–0,5 см.

Лечение пациентов проводили ежедневно в течение 3 дней. Подводили дозу 10 Гр за 3 фракций (2 пациента) и 9 Гр за 3 фракций (1 пациент). Доза предписывалась на 70% изодозную кривую (70%-73%); покрытие мишени составляло 95%; средний индекс конформности –1,37 (1,08–1,55); средний индекс гомогенности 1,4; среднее время лечения составило 44 мин (23–61).

Результат и обсуждение. Оценка лучевых реакций проведена по шкале токсичности RTOG. У 2 больных наблюдались ранние лучевые реакции проявившиеся в виде тошноты 1 и 2 степени, которые не требовали медикаментозной коррекции.

Все больные наблюдались на протяжении от 7 до 12 мес., медиана составила 10 мес. Эффект терапии оценивали через 3, 6, 9 и 12 месяцев по окончании лечения с помощью МРТ. Локальный контроль составляет 100%. Признаков возврата заболевания не наблюдалось.

Выводы. Роботизированная радиохирургическая система «КиберНож» может применяться для лечения ранних стадий рака почки при наличии у пациентов абсолютных противопоказаний для хирургического вмешательства. Радиотерапевтическое лечение рака почки показано пациентам с ранними стадиями T 1a, при наличии противопоказаний к хирургическому лечению, а также при опухоли единственной почки и синхронном раке обеих почек. Кроме того, лучевое лечение возможно при рецидивах опухолей после проведения локорегионарного лечения.

Ввиду малого числа наблюдений, требуется дальнейший отбор пациентов с данной патологией, анализ полученных результатов позволит в будущем сделать окончательные достоверные выводы.

Влияние экспрессии апоптоз-регулирующих генов на развитие острой почечной недостаточности после кратковременной тепловой ишемии-реперфузии почки

Кит О.И., Водолажский Д.И., Франциянц Е.М., Димитриади С.Н., Кутилин Д.С., Тимошкина Н.Н., Гудуева Е.Н.

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ

e-mail: dvodolazhsky@gmail.com

Цель. Проблема острой почечной недостаточности (ОПН) – распространенного и чрезвычайно опасного состояния – является одной из самых актуальных при органосохраняющем хирургическом лечении с использованием тепловой ишемии у больных раком почки. Тенденция к более широкому применению органосохраняющих операций при раке почки привела, в частности, к выполнению резекций опухолей сложных локализаций, требующих использования более продолжительной тепловой ишемии. По данным ряда авторов, даже при использовании стандартной продолжительности тепловой ишемии (до 20 минут) в раннем послеоперационном периоде возникают осложнения в виде развития ОПН в 20–30% случаев. Анализ научной литературы показал, что до настоящего времени не описаны методы, позволяющие прогнозировать вероятность развития ОПН у пациентов после проведения резекции почки в условиях тепловой ишемии продолжительностью 15–20 минут. При проведении лапароскопической резекции почки в условиях тепловой ишемии в течение 15–20 минут определение риска развития ОПН и оценка степени тяжести повреждения может дать возможность проведения своевременной консервативной нефропротективной терапии или, при необходимости, ранней заместительной почечной терапии.

Целью настоящего исследования служило создание нового, простого в исполнении, не дорогостоящего и точного способа для определения вероятности развития ОПН после лапароскопической резекции почки в условиях тепловой ишемии продолжительностью 15–20 мин.

Материалы и методы. Во время проведения лапароскопической резекции почки с использованием тепловой ишемии,

ОНКОУРОЛОГИЯ

до остановки кровоснабжения в резецируемой почке с помощью пистолета Pro Mag Ultra иглой 16 G выполняли пункционную биопсию среднего сегмента резецируемой почки, забирая столбик ткани интактной паренхимы. Образцы для транспортировки в лабораторию и хранения замораживали в жидком азоте.

Фрагменты ткани измельчали и растирали в фарфоровых ступках в лизирующем растворе, содержащем 4 М гуанидин тиоцианат, 25 мМ цитрат натрия, 0,5% саркозил и 0,1 М 2-меркаптоэтанол. Дальнейшее выделение РНК из тканей проводили по методу по P. Chomczynski & N. Sacchi (2006) (Chomczynski P, Sacchi N., 2006). Полученные образцы суммарной РНК обрабатывали ДНКазой 1. Синтез кДНК проводили с использованием коммерческих наборов «Reverta-L» («Интерлабсервис», Россия).

Анализируемые последовательности генетических локусов амплифицировали в 25 мкл ПЦР-смеси, содержащей 12 нг кДНК, 0,25 мМ dNTPs, 2,5 мМ MgCl₂, 1х-ый ПЦР-буфер и 0,1 ед ДНК-полимеразы *Thermus aquaticus*, краситель EVA-Green и по 400 нМ прямого и обратного праймеров для референтного гена (актина, АСТВ) или гена-мишени. Количественную ПЦР-РВ амплификацию проводили на термоциклере CFX96 (Bio-Rad, USA). Относительную экспрессию генетического локуса (RE) рассчитывали по формуле $RE = 2^{-\Delta Ct}$.

Статистический анализ выполняли с использованием прикладных пакетов программ Microsoft Excel 2013 и STATISTICA 8.0. Оценку различий проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни для порогового уровня статистической значимости $p < 0.05$.

Результаты и обсуждение. Полученные нами данные продемонстрировали, что в группе с высокой вероятностью развития ОПН у пациентов после лапароскопической резекции почки с использованием тепловой ишемии продолжительностью 15–20 мин. наблюдались характерные медианы значений относительной экспрессии для генов-регуляторов апоптоза $CASP3 = 3,2 \times 10^{-2}$, $CASP8 = 6,1 \times 10^{-2}$ и $CASP9 = 4,4 \times 10^{-2}$.

В группе с низкой вероятностью развития ОПН у пациентов после лапароскопической резекции почки с использованием тепловой ишемии в течение 15–20 минут наблюдались медианы относительной экспрессии для генов $CASP3 = 6,1 \times 10^{-2}$, для гена $CASP8 = 15,9 \times 10^{-2}$ и для гена $CASP9 = 29,3 \times 10^{-2}$. Все наблюдаемые отличия носили характер статистически достоверных для уровня $p < 0,01$ при использовании непараметрических методов анализа (критерий Манна-Уитни).

Заключение. Полученные результаты наглядно демонстрируют значимость величины относительной экспрессии апоптоз-регулирующих генов при развитии ОПН после тепловой ишемии-реперфузии. У пациентов с низкой вероятностью осуществления ОПН исходный уровень относительной экспрессии гена $CASP3$ превышал аналогичный показатель для пациентов с высокой вероятностью ОПН приблизительно в 2 раза.

У пациентов с низкой вероятностью осуществления ОПН исходный уровень относительной экспрессии гена $CASP8$ превышал аналогичный показатель для пациентов с высокой вероятностью ОПН приблизительно в 2,5 раза и у пациентов с низкой вероятностью осуществления ОПН исходный уровень относительной экспрессии гена $CASP9$ превышал аналогичный показатель для пациентов с высокой вероятностью ОПН приблизительно в 7 раз. Полученные результаты позволяют прогнозировать вероятность развития ОПН в ран-

нем послеоперационном периоде после лапароскопической резекции почки в условиях тепловой ишемии длительностью 15–20 мин.

Окончательные результаты эффективности эверолимуса у больных метастатическим раком почки, ранее получавших бевацизумаб: проспективное многоцентровое исследование CRAD001LRU02T

Тимофеев И. В., Снеговой А. В., Варламов С. А., Сафина С. З., Варламов И. С., Гурина Л. И., Манзюк Л. В.

Место работы: Бюро по изучению рака почки, РОНЦ им. Н. Н. Блохина, Алтайский краевой онкологический диспансер, Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ Республики Татарстан, Приморский краевой онкологический диспансер

e-mail: tsimafeyeu@gmail.com

Цель. Эверолимус рекомендован для назначения больным метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР), у которых произошло прогрессирование заболевания на фоне терапии ингибиторами тирозинкиназы VEGFR.

Эффективность эверолимуса у пациентов с прогрессированием заболевания на фоне терапии бевацизумабом ± интерферон (ИФН) неизвестна. Задачей многоцентрового проспективного исследования было оценить эффективность эверолимуса в этой группе больных.

Материалы и методы. Пациенты со светлоклеточным мПКР и нефрэктомией в анамнезе, у которых произошло прогрессирование заболевания во время применения бевацизумаба с ИФН или без него, получали эверолимус по 10 мг 1 раз в сутки. Первичной конечной точкой эффективности являлась доля пациентов, у которых отсутствовало прогрессирование заболевания на протяжении 56 дней, при этом использовался 2-стадийный дизайн Simon Minimax (статистическая мощность 80%; $\alpha = 0,05$). Результаты первой стадии были доложены на Российском онкологическом конгрессе 2013.

Вторичные конечные точки включали частоту объективных ответов, выживаемость без прогрессирования (ВБП), общую выживаемость (ОВ) и токсичность. Данное исследование зарегистрировано в системе ClinicalTrials.gov под номером NCT02056587.

Результаты. С декабря 2011 по октябрь 2013 г. в исследование включено 37 пациентов (28 мужчин и 9 женщин). Медиана возраста была 60,5 года (с разбросом от 41 до 66 лет), у 11% больных статус по шкале ECOG был > 2, и 38/62% больных относились к группам благоприятного/промежуточного прогноза по шкале MSKCC. У 5 (14%) пациентов были зафиксированы частичные ответы на терапию и у 26 (70%) – стабилизация болезни. Медиана ВБП составила 11,5 мес (95% ДИ 8,8–14,2). Медиана ОВ составила 17,4 мес (95% ДИ, 13,5–21,3). У одного пациента отмечена гипергликемия 3 ст. токсичности, и у одного – диарея 3 ст. токсичности. Связанных с терапией проявлений токсичности 4 ст. на момент анализа не наблюдалось. Наиболее распространенными нежелательными явлениями 2 ст. были утомляемость (19%) и пневмонит (8%).

Выводы. Эверолимус продемонстрировал благоприятный профиль токсичности и многообещающую противоопухолевую активность в качестве терапии 2-й линии у больных светлоклеточным мПКР, ранее получавших бевацизумаб ± ИФН.

ОНКОУРОЛОГИЯ

Определение ДНК ВПЧ в ткани опухоли, здоровой слизистой и моче у больных раком мочевого пузыря

Зыкова Т.А., Шевченко А.Н., Богомолова О.А., Хомутенко И.А.

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

e-mail: rnoi@list.ru

Введение. Этиологическая роль вирусов папилломы человека высокого онкогенного риска в развитии плоскоклеточного рака шейки матки и гортани считается доказанной. Вместе с тем в литературе имеются разноречивые данные о роли ВПЧ в развитии рака мочевого пузыря.

Целью настоящего исследования было изучить частоту инфицирования ВПЧ больных раком мочевого пузыря.

Материалы и методы. Исследовали образцы ткани опухоли, здоровой слизистой оболочки мочевого пузыря и первую порцию утренней мочи. Для выделения вирусной ДНК из тканей использовали сорбцию на колонках, из мочи – сорбцию на частицах силикагеля. ДНК ВПЧ высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типов) и низкого (6 и 11 типы) онкогенного риска определяли методом ПЦР в реальном времени. Исследовано 69 образцов.

Результаты. В исследование было включено 23 пациента, в том числе 5 женщин и 18 муж-чин. У 17 пациентов (73,9%) был гистологически подтвержденный уротелиальный рак, в том числе у одного – папиллярный, у одного пациента (4,3%) – переходо-клеточный рак, у одного плоскоклеточная метаплазия уротелия, у одного – хронический цистит фон Брауна.

14 из 23 пациентов (60,9%) были инфицированы различными генотипами ВПЧ высокого онкогенного риска, у из 12 из них (85,7%) был уротелиальный рак. Из общего числа инфицированных инвазия в субэпителиальный слой была отмечена у 5 (35,7%), собственную пластинку МП у одного (7,1%), мышечный слой у двух (14,2%), клетчатку у одного (7,1%), без инвазии было 5 пациентов (35,7%). Хроническое воспаление было отмечено только у двух пациентов (14,2%). Из общего числа уротелиальных раков у ВПЧ-инфицированных пациентов 45,4% были высокодифференцированными, 27,3% умеренно-дифференцированными и 27,3% низкодифференцированными.

16 генотип вируса был обнаружен у 50,0% инфицированных пациентов, 18, 31 и 39 – у 14,3% по каждому генотипу, 33 52 и 59 генотипы у 7,7% соответственно. У 71,4% пациента был обнаружен только один тип вируса, у 28,6% – два типа. ДНК ВПЧ низкого онкогенного риска 6 и 11 типов не была обнаружена ни в одном образце.

У 7 пациентов 6 (30,4%) ДНК ВПЧ была обнаружена в ткани слизистой мочевого пузыря, в том числе у 3 (13,0%) только в ткани опухоли, у 2 (8,7%) только в здоровой слизистой, у 2 (8,7%) в здоровой и опухолевой ткани. В моче ДНК ВПЧ обнаружена у 11 (47,8%) больных. Одновременное определение ДНК ВПЧ в ткани слизистой мочевого пузыря и моче было обнаружено у 4 из 14 инфицированных пациентов (28,6%). Только в 2 случаях ДНК ВПЧ в моче была обнаружена в количестве более 3 Ig на 105 эпителиальных клеток.

В 3 случаях при инфицировании ткани опухоли был зарегистрирован низкодифференцированный рак, в одном – умеренно дифференцированный, в одном – плоскоклеточная метаплазия уротелия.

Заключение. Небольшое количество исследований не позволяет сделать окончательный вывод. Однако, уже сейчас можно говорить о возможном участии вирусов папилломы

человека в процессе онкогенеза при раке мочевого пузыря. Данные исследования будут про-должены, их результаты в дальнейшем могут быть полезны при проведении профилактических мероприятий и прогнозировании течения ВПЧ-ассоциированного РМП.

Личностные особенности больных раком предстательной железы

Вагайцева М.В., Чулкова В.А., Семиглазова Т.Ю., Карицкий А.П.

Место работы: ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург

e-mail: 7707170m@gmail.com

Сегодня во всем мире наблюдается тенденция роста заболеваемости злокачественными новообразованиями. Достижения в области фундаментальных исследований, направленных на изучение биологии опухолевого роста, позволяют использовать в лечении больных новые высокотехнологичные методы, что создает предпосылки для увеличения срока жизни пациентов. В то же время целью онкологии является не только продление жизни онкологических больных, но и повышение ее качества. В связи с этим актуальным является изучение социально-психологической адаптации онкологических больных к своему заболеванию, которая во многом определяется их отношением к болезни, зависящим, в свою очередь, от особенностей личности больного раком.

В ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России и в ГКУЗ «Хоспис № 1», Лахта, Санкт-Петербург проводилось исследование, в ходе которого изучалось отношение к болезни у больных раком предстательной железы (РПЖ) после хирургического лечения. Исследовано 107 пациентов в возрасте от 48 до 84 лет (средний возраст – 67 лет), подвергшихся хирургическому лечению и находившихся на этапах лечения, ремиссии и паллиативного лечения.

На отношение к болезни влияет структура личности пациента. Согласно теории Г. Аммона (G. Ammon), отношения как система являются важнейшей интегральной характеристикой личности, иначе говоря, структура личности отражается в процессе отношений. Для формирования представления о структуре личности участников исследования всем пациентам было предложено заполнить Я-структурный тест Г. Аммона. Результаты изучения структуры личности показывают, что у пациентов в выборке отсутствует выраженная дезадаптация в связи с заболеванием и его последствиями.

При этом анализ данных указывает на снижение общей сексуальной активности пациентов и самооценки, а также на то, что ведущей психологической защитой у пациентов является рационализация, свидетельствующая о склонности игнорировать свои переживания в пользу разумных объяснений происходящего.

Сочетание низких показателей самооценки и психической активности, проявляющееся в неумении постоять за себя, может выражаться в повышенной обидчивости пациентов. Чувство недооцененности у пациентов данной группы компенсируется выраженной рационализацией происходящего, что может создавать повышенное психоэмоциональное напряжение пациентов.

Одной из гипотез исследования являлось предположение, что на отношение к болезни у больных раком предстательной железы существенное влияние оказывает уровень психического здоровья. Для проверки данной гипотезы использовалась

ОНКОУРОЛОГИЯ

методика оценки психического здоровья (МОПЗ), созданная на основе теста Аммона. В данной методике под психическим здоровьем понимается достаточная для оптимального функционирования личности адаптация к среде, позволяющая в максимальной степени реализовывать имеющийся психический потенциал.

Результаты исследования показали, что треть выборки имеет вне нормативный индекс психического здоровья, который не достигает уровня дезадаптации в связи с заболеванием и его последствиями, но указывает на астенизацию и психоэмоциональное истощение пациентов. Пациенты группы с неблагоприятной картиной психического здоровья характеризуются относительной сохранностью «Я-функций» личности с достаточным уровнем компенсации психической активности.

Больные, с неблагоприятной картиной психического здоровья, более фиксированы на восстановлении половой функции как на приоритетно значимом смысле жизни, тогда как пациенты в нормативной группе психического здоровья рассматривают половую функцию как одну из набора жизненных ценностей.

Выявленные в ходе исследования особенности восприятия заболевания у мужчин с различной структурой личности и различным уровнем психического здоровья следует учитывать при взаимодействии с данной категорией пациентов в стационаре и при диспансерном наблюдении. Принятие во внимание таких особенностей является фактором выравнивания психоэмоционального фона у пациентов, а также фактором профилактики вторичной психической травматизации и эмоционального выгорания врачей при взаимодействии с больными раком предстательной железы.

Острые эрозивно-язвенные поражения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у больных с онкоурологической патологией после хирургического лечения

Севаков И.Е., Кудряшов А.Г., Мамисашвили З.С., Мотрий А.В., Чистяков Р.С.

Место работы: Республиканский онкологический центр им. Г.В. Бондаря, г. Донецк
e-mail: dimaco1986@gmail.com

Цель. Улучшить результаты лечения пациентов с онкоурологической патологией путем разработки комплексных профилактических мер направленных на снижение количества острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта и их осложнений.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 409 больных онкоурологическими заболеваниями, прооперированных за период с 2014 по 2015 гг. Пациенты находились на стационарном лечении в урологическом отделении республиканского онкологического центра. Возраст больных 25–85 лет. Из них мужчин – 277, женщин – 132. По объему оперативного пособия: резекции (типичные, атипичные) почки выполнялись – 39 больным, нефрэктомии – 152, трансуретральные резекции мочевого пузыря – 21, нефрадреналэктомии – 17, резекции мочевого пузыря 116, цистэктомии – 9, цистопростатэктомии – 13, трансуретральные резекции простаты – 34, простатэктомии позадилоновые нервосберегающие – 8. Все больные на догоспитальном этапе и в послеоперационном периоде с целью выявления поражений верхних

отделов желудочно-кишечного тракта осматривались эндоскопически.

Больные были разделены на 3 группы. В первую группу вошли 138 пациентов, у которых отсутствовал язвенный анамнез, больные не отмечали диспептических явлений и при эндоскопическом исследовании у них не было выявлено патологических изменений. Тем не менее, этим больным в периоперационном периоде назначали превентивную противоязвенную терапию.

Во вторую группу включены 135 больных, которым на догоспитальном этапе эндоскопически выявляли язвенную болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки. В этой группе пациентам назначали парентеральные формы ингибиторов протонной помпы, блокаторов H₂ рецепторов гистамина и после купирования проявлений язвенной болезни на фоне патогенетической терапии выполняли тот или иной вид оперативного вмешательства под «прикрытием» противоязвенной, антисекреторной терапии, которая продолжалась и в послеоперационном периоде.

В третью группу вошли 136 пациентов, у которых клинически и эндоскопически была исключена патология со стороны желудочно-кишечного тракта. В третьей группе больным комплексная профилактическая медикаментозная терапия не назначалась.

Результаты. При анализе эндоскопических исследований в послеоперационном периоде получены следующие результаты. В первой группе при послеоперационной эндоскопии эрозивно-язвенные поражения желудка выявляли в 35% случаев, в двенадцатиперстной кишке – 22% случаев, в пищеводе – 4% случаев. Различного вида гастропатии наблюдались у 39% больных. Острые эрозивно-язвенные поражения в послеоперационном периоде в виде кровотечений разной степени тяжести в просвет пищеварительного канала возникли у 11% больных. Кровотечения остановлены эндоскопически. Оперативных вмешательств по поводу осложнений и летальных исходов не было.

Во второй группе – эрозивно-язвенные поражения желудка встретились у 41% пациентов, в двенадцатиперстной кишке – 25%, в пищеводе – 6%. В 5% наблюдений отмечали синхронные поражения пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Гастропатии выявили у 23%. Осложнения в виде кровотечения в просвет пищеварительного канала возникли у 16% больных, перфорация у 3%. Кровотечения остановлены эндоскопически, все больные по поводу перфорации оперированы. В этой группе больных летальных исходов не отмечалось.

В третьей группе наиболее часто наблюдали эрозивно-язвенные поражения желудка у 47% больных, в двенадцатиперстной – 29%, в пищеводе – 5%. В 7% наблюдений отмечалось синхронные поражения пищевода, желудка и двенадцатиперстной кишки. Различного вида гастропатии наблюдались в 12%. Осложнения возникли у 37% больных из них 15% прооперированы, летальных исходов не было. Наиболее часто осложнения возникали на 3–5 сутки послеоперационного периода.

Заключение. Всем больным, страдающим онкоурологической патологией в предоперационном периоде следует выполнять эзофагогастродуоденоскопию несмотря на отсутствие каких либо клинических проявлений заболеваний желудочно-кишечного тракта. Одной из основных составляющих профилактики является превентивное введение парен-

ОНКОУРОЛОГИЯ

теральных форм: ингибиторов протонной помпы, блокаторов H₂ рецепторов гистамина в периоперационном периоде.

У пациентов с высоким риском развития острых эрозивно-язвенных поражений верхних отделов желудочно-кишечного тракта необходимо выполнить с диагностической (а в случаях осложнений лечебной) целью эзофагогастродуоденоскопию в послеоперационном периоде, преимущественно на 3–5 сутки после операции. Предлагаем включить эти профилактические мероприятия в клинические рекомендации по диагностике и лечению больных с онкоурологической патологией.

Применение метода высокочастотной биологической сварки тканей в органосохраняющей хирургии новообразований почечной паренхимы

Седаков И.Е., Кудряшов А.Г., Анищенко А.А., Чистяков Р.С., Башеев А.В.

Место работы: Республиканский онкологический центр им. проф. Г.В. Бондаря, г. Донецк
e-mail: dimaco1986@gmail.com

Цель. Повысить эффективность хирургического лечения больных с доброкачественными и злокачественными новообразованиями паренхимы почек путем применения высокочастотной биологической сварки тканей при выполнении нефронсберегающих операций.

Материалы и методы. В онкоурологическом отделе Донецкого противоопухолевого центра с 2006 г. по 2014 г. было выполнено 52 нефронсберегающих операции по поводу новообразований почечной паренхимы с использованием высокочастотной электросварочной технологии. Оперативные вмешательства выполнялись по следующей методике: отступив от края опухоли 4–8 мм производилась диссекция паренхимы почки с использованием ножниц электросварочного комплекса, опухоль почки отделялась от края нормальной паренхимы, кровотокающая поверхность и кровотокающие сосуды обрабатывались с помощью электросварочного зажима. Вскрытые структуры ЧЛС ушивались отдельно, при этом паренхима почки и ложе резецированного фрагмента гемостатическими швами не ушивались.

Результаты. За счет применения сварочной технологии удалось значительно сократить интраоперационную кровопотерю – в среднем она составила 164 мл±25 мл. При этом уменьшается продолжительность операции, значительно упрощается техника благодаря надежному гемостазу – время диссекции паренхимы с применением электросварочной технологии сократилось на 34% по сравнению со временем, которое тратится на диссекцию и гемостаз при «холодном» способе резекции почки. Интраоперационных осложнений не отмечено. Мочевой свищ, который закрылся после консервативной терапии, развился у 3 (6%±5.56%) пациентов.

Прогрессирования хронической почечной недостаточности, потребовавшего проведения программного гемодиализа, не отмечено. Отдаленные результаты прослежены у 36 больных, из них у 35 пациентов через 5 лет признаков продолжения заболевания не отмечено. Местный рецидив рака почки возник у 1 (2.78%±2.74%) пациента. Полученные нами результаты в целом соответствуют литературным данным, что свидетельствует об эффективности предложенного способа органосохраняющего лечения новообразований паренхимы почки.

Заключение. Применение метода высокочастотной биологической сварки тканей позволяет добиваться более эффективного гемостаза, мгновенного лимфостаза и герметичности обширной раневой поверхности. Морфологические исследования убедительно демонстрируют эффективность, надежность и безопасность создаваемого по краю раны паренхимы тонкого послеоперационного рубца, при этом минимально повреждается здоровая паренхима почки, что позволяет сохранять больше функционально активной ткани и уменьшает шанс развития хронической почечной недостаточности.

Распределение клеток по фазам клеточного цикла в опухолевой и неизменной ткани при поверхностном раке мочевого пузыря

Мазаев А.В.^{1,2}, Семенов Э.В.^{1,2}, Зуков Р.А.^{1,2}, Мошев А.В.², Якунина Е.Ю.², Слепов Е.В.²

Место работы: 1. ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск; 2. КГБУЗ КККОД им. А.И. Крыжановского, г. Красноярск
e-mail: mazaev@list.ru

Рак мочевого пузыря (РМП) является достаточно частой патологией: его встречаемость составляет 2–5% всех злокачественных новообразований. За последние 10 лет распространенность РМП выросла почти на 50%, а показатель активного выявления увеличился в 3 раза.

Клеточный цикл – это период жизни клетки от одного деления до другого или от деления до смерти. Благодаря регуляции клеточного цикла в норме осуществляется точный контроль за дубликацией ДНК и последующим делением клетки и предупреждается потеря генетической информации. Клеточный цикл имеет ряд контрольных точек, играющих важную роль в защите нормального генома от повреждения. В настоящий момент человечеством накоплено огромное количество данных о механизмах регуляции фаз клеточного цикла и о возможных их нарушениях. Нарушение регуляции фаз клеточного цикла является основополагающим явлением при развитии любой онкологической патологии.

Цель. Изучить клеточный цикл в опухолевой и неизменной ткани при поверхностном РМП.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 25 пациентов с поверхностным РМП (T1N0M0 или TisN0M0), получавших лечение на базе КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского». Материалом для исследования являлась ткань мочевого пузыря, полученная в результате трансуретральной резекции. В процессе резекции у пациентов забирался участок стенки мочевого пузыря, содержащий опухоль и участок, свободный от патологического процесса. Полученную ткань гомогенизировали в физиологическом растворе. Полученный гомогенат пропускали через фильтр с размером пор 50 мкм, и дважды отмывали в PBS.

Изучение клеточного цикла осуществляли с использованием метода флуоресцентного окрашивания ki-67 и йодидом пропидия. Выделенные клетки инкубировали в 96% этиловом спирте на холоде в течение 30 минут, затем дважды отмывали в PBS. В дальнейшем проводили окрашивание моноклональными антителами к ki-67 меченными FITC (максимум флуоресценции на 525 нм, Becton Dickinson, США). Также добавляли йодид пропидия (максимум флуоресценции на 610 нм,

ОНКОУРОЛОГИЯ

Sigma-Aldrich, США), после чего взвесь перемешивали и инкубировали в темноте 15 минут. Измерения флуоресценции проводили на проточном цитофлуориметре BD FACSCantoll (Becton Dickinson, США).

Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ «Statistica 7.0» (StatSoft, Inc., USA).

Результаты. При проведении исследования были получены данные по распределению выделенных клеток на скатерограммах, выдаваемых анализатором. Анализируя полученные данные, можно сделать следующие выводы. Основное количество зарегистрированных событий попало в область, с максимальной экспрессией ki-67 и низкой флуоресценцией по длине волны йодида пропидия. В эту область попали клетки, находящиеся в S-фазе клеточного цикла.

Клетки с высокой экспрессией ki-67 и интенсивной флуоресценцией по длине волны йодида пропидия находятся в фазе G2, когда генетический материал уже реплицирован и клетка готовится к делению. В этой фазе митоза происходит деление клеток с переходом от диплоидного к гаплоидному набору ДНК и отсутствием экспрессии ядерных белков.

После деления клетки переходят в фазу G1. В таких клетках начинается синтез макромолекул и подготовка к репликации генетического материала. В этой же области можно выделить небольшое облако событий, в которой отмечены клетки, находящиеся в фазе G0, фазе покоя, когда отсутствует синтетическая активность. При анализе полученных данных можно довольно точно соотнести показатели флуоресценции клеток с тем, в какой из фаз клеточного цикла они могут находиться. В результате проведенных исследований нами было показано что, большинство (61,33%) клеток здоровой ткани находятся в синтетической (S-) фазе клеточного цикла. Выстилающий изнутри полость мочевого пузыря переходный эпителий в норме проявляет умеренную синтетическую активность. Эта активность проявляется в выработке и выделении на поверхность клеток гликозаминогликанов, которые образуют тонкий защитный слой, препятствующий проникновению в стенку мочевого пузыря воды, различных факторов мочи и бактерий.

Поэтому, для поддержания функционального состояния органа необходимо, чтобы основная часть клеток находилась в тех фазах клеточного цикла, когда происходит цитоплазматический синтез макромолекул. Незначительная часть клеток находится в состоянии подготовки к делению, либо в самом процессе митоза (3,73%). Это требуется для непрерывного обновления эпителиального слоя.

Как и в здоровой ткани, в опухолевой ткани основная часть клеток находится в S-фазе клеточного цикла. В настоящий момент у нас недостаточно данных для проведения полноценного статистического анализа различий здоровой и опухолевой ткани при РМП, однако уже сейчас обращают на себя внимание некоторые различия. Так, например, количество клеток, находящихся в G0-фазе в ткани опухоли почти в 2 раза больше, чем в неизменной ткани (2,30% и 4,20% соответственно, $p < 0,01$).

В данной фазе клеточного цикла минимизируется внутриклеточная активность, в том числе, синтез белков. Фаза покоя характерна для высококодифференцированных клеток. Только после получения внешнего митогенного сигнала такая клетка способна вернуться в G1-фазу и проявить высокую метаболическую активность.

Так как в исследовании принимали участие пациенты с начальными стадиями РМП, доля патологически измененных клеток в общем объеме удаленной ткани невелика. Обнаруженный факт, что в опухолевой ткани число клеток, находящихся в состоянии покоя больше, чем в неизменной, свидетельствует о снижении клеточной активности. Уменьшается интенсивность обновления эпителиального слоя, что, в свою очередь, может являться дополнительным фактором, способствующим распространению злокачественной опухоли.

Заключение. Таким образом, отличия по фазам клеточного цикла между здоровой и опухолевой тканью, обнаруженные в ходе нашего исследования, позволяют предположить, что в начальной стадии РМП снижается интенсивность обновления эпителия слизистой. С использованием полученных данных о распределении клеток по фазам клеточного цикла, возможно построение модели, позволяющей прогнозировать пути дальнейшего развития заболевания.

Трансректальное ультразвуковое исследование для ранней диагностики аденокарциномы предстательной железы

Родович В.В., Кукурян Р.А.

Место работы: Луганский Республиканский клинический онкологический диспансер

e-mail: rodovichv@bk.ru

Цель исследования. На основании полученных данных, сделать анализ надежности применения новой техники для ультразвуковой оценки типичных поражений простаты, в дифференциации аденокарциномы от доброкачественных поражений.

Материалы и методы. За 2015 год, на базе Луганского республиканского клинического онкологического диспансера (ЛРКОД), 110 последовательных пациентов мужского пола от 45 до 80 лет ($\pm 55,4$ года) прошли трансректальное ультразвуковое исследование для раннего выявления рака предстательной железы.

При первичном осмотре, пальцевое ректальное исследование (ПРИ) показало увеличенный объем и асимметрию простаты, наличие затвердеваний у 100% пациентов.

Согласно алгоритмам диагностики и лечения больных злокачественными новообразованиями в объеме диагностических мероприятий при опухолях предстательной железы входят: лабораторные исследования, определения опухолевых маркеров (ПСА) и УЗИ простаты, дополнительное обследование органов брюшной полости и малого таза с целью исключения метастатического поражения.

Ультразвуковое исследование осуществляли аппаратом УЗИ «My Lab Bridge – 40» фирмы «Esaote» (Италия) с использованием трансабдоминальных конвексных (частота 2,5–5,0 МГц) и трансабитальных ЕС 123 (частота 3–9 МГц) датчиков. Исследование проводилось многопроеекционно: в продольном и поперечном трансректальном сканировании.

При обнаружении нами подозрительных гипоехогенных поражений в периферийных областях простаты, было применено умеренное давление на поражение с использованием ультразвукового датчика для оценки согласованности. На основании ответа поражения были классифицированы как деформируемые (форма изменялась от примерно сферической или овальной формы) и недеформируемые (оригинальная

ОНКОУРОЛОГИЯ

форма была сохранена). Все повреждения были диагностированы на основе тонкоигольной биопсии.

Результаты исследования. Периферийные гипозоногенные поражения простаты были сонографически определены у 75 из 110 пациентов (36,7%). В 40 случаях недеформируемых поражений, при последующем гистологическом исследовании ткани железы, аденокарциному подтвердили у 35 пациентов (92,6%). У больных данной группы эхографическими симптомами аденокарциномы простаты были единичные, четко очерченные фокусы сниженной эхогенности, множественные гипозоногенные участки с расплывчатыми границами, изо- и гиперэхогенные фокусы. У 15 пациентов, мы наблюдали прорастание опухоли за пределы капсулы предстательной железы (прорыв капсулы и гиперэхогенность жировой полоски, окружающей предстательную железу).

Из 75 пациентов с подтвержденной аденокарциномой ПЖ диагностирован также хронический простатит и/или аденоматозная гиперплазия в 5 случаях.

Из 20 деформируемых конкреций (79,5%) гистологическое исследование показало особенности гиперплазии и/или хронического воспаления. Остальные 16 узлов, которые по-казали более ограниченные изменения в форме во время сжатия, были характерны для гиперплазии с острыми воспалительными изменениями. В 5 случаях были также данные об аденокарциноме.

Выводы.

1. Ультразвук в сочетании с трансректальным ультразвуковым исследованием (ТРУЗИ) является мощным диагностическим средством и, весьма вероятно, лучшим инструментом экранирования сегодня (если отбор будет рассматриваться по мере возможности).
2. ТРУЗИ продолжает играть важную роль в оценке простаты, при подозрении на злокачественные образования. Так как оптимальный метод биопсии простаты является спорным, ультразвук имеет решающее значение в обеспечении точной выборки железы.
3. В целом прогностичность положительного результата при использовании только ТРУЗ не превышает 40–43%, поэтому обязательным является сочетание его с другими методами.

Применение аппарата Кибернож у пациентов с опухолью единственной почки

Воробьев Н. А.^{1,2,3}, Андреев Г. И.¹, Калесник А. М.¹, Любинский А. И.¹, Кубасов А. В.¹

Место работы: 1. ООО «ЛДЦ МИБС», г. Санкт-Петербург; 2. ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова», г. Санкт-Петербург; 3. ФГОУ ВПО «СПбГУ», г. Санкт-Петербург, Россия
e-mail: 4sparrows@mail.ru

Традиционно почечно-клеточный рак считается радиорезистентной опухолью. Стандартная лучевая терапия при использовании в режиме 2 Гр за фракцию оказывает минимальное влияние на течение заболевания. В тоже время доказана высокая эффективность метода стереотаксической радиохирургии при метастатическом поражении головного мозга у больных раком почки. В этом случае частота локального контроля над очагом поражения достигает 90%.

В последние годы, благодаря разработке нового оборудования, появилась возможность максимально точно подводить высокие дозы излучения не только к внутричерепным, но и к экстракраниальным опухолям, одновременно снизив

лучевую нагрузку на здоровые ткани. Этот метод получил название «стереотаксическая лучевая терапия» (СтЛТ). Эффективность облучения также удалось повысить благодаря использованию новых режимов фракционирования.

Цель исследования. оценка ранних показателей эффективности и токсичности СтЛТ при лечении пациентов с опухолью единственной почки в режиме гипофракционирования на аппарате Кибернож.

Материалы и методы. В исследование включено 5 пациентов, страдающих опухолью единственной почки и прошедших лечение в период с декабря 2011 г. по май 2015 г. Лечение осуществлялось с применением роботизированной системы Кибернож в режиме гипофракционирования (36–45 Гр за 3–5 фракций на протяжении 1–2 недель). На этапе предлучевой подготовки изготавливался индивидуальный фиксирующий матрас, выполнялись КТ и МРТ исследования. С целью слежения за смещениями почки при дыхании использовались рентгенконтрастные маркеры, имплантируемые в ткань почки за 14 дней до начала лечения. Эффективность СтЛТ оценивалась на основании данных рентгенологических исследований (КТ, МРТ), проводимых через 1 месяц после облучения и далее 1 раз в 3 месяца. С целью оценки токсичности осуществлялся контроль уровня креатинина в крови, оценка скорости клубочковой фильтрации, 1 раз в 6 месяцев выполнялась ангиофлюорография.

Результаты. Медиана наблюдения составила 24 месяца (от 10 до 42). Локальный контроль (стабилизация или уменьшение размеров опухоли по данным КТ/МРТ) отмечен у всех пациентов. Наиболее распространенным нежелательным явлением была астения, зафиксированная у 4 (80%) пациентов и сохранявшаяся на протяжении 3-х недель после лечения. Ранних и поздних нежелательных явлений III–IV степени отмечено не было. Повышение уровня креатинина после СтЛТ зафиксировано у 3 (60%) пациентов и во всех случаях составило <25% от исходного значения. Клинически значимого снижения фильтрационной функции почек не отмечено ни у одного пациента, гемодиализ не проводился. Признаков продолженного роста опухоли в зоне облучения на протяжении периода наблюдения отмечено не было.

Полученные результаты свидетельствуют о эффективности метода с точки зрения локального контроля над облучаемым очагом при хорошей переносимости и низкой частоте побочных эффектов.

Особенности патоморфологии высококодифференцированных уротелиальных опухолей верхних мочевых путей

Ищенко К. Б.

Место работы: Московский областной онкодиспансер, Московская область, г. Балашиха
e-mail: ishenkorv@rambler.ru

Цель. Привести комплексное морфологическое исследование высококодифференцированных уротелиальных опухолей верхних мочевыводящих путей для улучшения качества диагностики злокачественных опухолей.

Материалы и методы. Исследование включало в себя морфологический анализ гистологических препаратов 157 пациентов, у которых в истории болезни и/или в амбулаторных картах основной диагноз был указан как «карцинома лоханки

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

почки и/или мочеточника». Всем пациентам была выполнена тотальная нефруретероэктомия в условиях хирургического стационара в период между 2000 и 2013 годами.

Результаты. По результатам этого исследования установлено, что из 157 пациентов с опухолями верхних мочевыводящих путей, опухоль диагностирована у 103 мужчин (65,6%) и у 54 женщин (34,4%). Анализ возрастного состава пациентов с уротелиальными опухолями лоханки почек и мочеточников выявил, что возраст больных колебался от 28 до 72 лет, в среднем у мужчин составил $51 \pm 4,9$ лет, у женщин – $47 \pm 3,6$ лет (разница в среднегрупповых показателях не достоверна ($p \geq 0,005$), средний возраст пациентов составил $54,8 \pm 1,6$ года.

Проведенное исследование позволяет утверждать, что к морфологическим признакам высокодифференцированного уротелиального рака лоханки почки и мочеточников следует отнести:

- относительно не высокий уровень пролиферативной активности опухолевых клеток с потерей клеточных контактов, высокий средний показатель процента патологических митозов – до $2,4 \pm 0,3\%$, низкий процент ($6,3 \pm 4,65\%$) клеток с позитивной реакцией со специфическими антителами к Ki-67 (ядерному антигену пролиферации) с инвазией опухолевых клеток за пределы базальной мембраны;»

- имеет место синхронность и положительная корреляционная связь между нарастанием степени катаплазии, объемом пролиферирующего эпителия и удельным объемом сосудов микрогемодиализаторного русла, коэффициентом васкуляризации, изменениями коллагеновых волокон парабазальной зоны в виде мукоидного и фибриноидного набухания, мелко- и крупноочагового фибриноидного некроза с мелкоочаговой лимфо-макрофагальной реакцией, разрыхления, разволокнения и отека волокон;

- слабовыраженную противоопухолевую иммунную реакцию, которая морфологически характеризуется умеренной клеточной инфильтрацией преимущественно лимфоцитов ($92,18 \pm 2,16\%$), плазматических клеток ($3,51 \pm 1,07\%$) и макрофагов ($4,62 \pm 0,22\%$).

Заключение. Таким образом, проведенное нами комплексное морфологическое исследование высокодифференцированного уротелиального рака верхних мочевыводящих путей с применением комплекса общегистологических, морфометрических, гистохимических и иммуногистохимических методик позволяет сделать ряд обобщений, которые выделяют критерии диагностики

ционарном лечении в гинекологическом отделении ФГБНУ «Томский НИИ онкологии» в 2010–2015 годах. Все пациентки были разделены на 2 группы: 15 и 20 человек соответственно. В первой группе для визуализации «сторожевых» лимфатических узлов вводился радиоактивный $^{99m}\text{Tc-AI203}$ за сутки до операции во время процедуры в дозе 80 МВк. Инъекции РФП выполнялись в 4-х точках (в дозе 20 МВк в каждой инъекции) в подслизистое пространство вокруг опухоли. Второй группе пациентов вводился фитатный коллоид.

Всем больным выполнялось скинтиграфическое исследование на гамма-камере (E.CAM 180, Siemens) через 20 минут и 3 часа после введения радиоиндикатора в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) области таза. При проведении исследования в режиме ОЭКТ проводилась запись 16 проекций (каждая проекция по 30 сек) с использованием матрицы 64×64 пиксела без аппаратного увеличения. Полученные данные подвергались компьютерной обработке с использованием специализированной компьютерной системы E. Soft фирмы «Siemens» (Германия) с получением трехмерного изображения брюшной полости, сагиттальных, поперечных и коронарных срезов. Оценка томографических сканов проводилась визуально.

Поиск сторожевых лимфатических узлов интраоперационно осуществлялся при помощи гамма-зонда Gamma Finder II® (США), путем тщательного измерения уровня гамма-излучения во всех лимфатических коллекторах. Зарегистрированный уровень гамма-излучения отображается на дисплее числовыми значениями счетчика. Лимфатический узел рассматривался как сторожевой, если его радиоактивность как минимум втрое превышала радиоактивность узлов той же группы.

Результаты. В результате проведенного исследования в первой группе больных ($n=15$), которым вводился $^{99m}\text{Tc-AI203}$ при проведении ОЭКТ брюшной полости СЛУ выявлены у всех 15 пациентов в количестве 19 лимфоузлов, тогда как при интраоперационном радиометрическом исследовании всего выявлено 24 СЛУ.

Во второй группе больных ($n=20$), которым вводился фитатный коллоид, радиологически удалось выявить 23 сторожевых лимфатических узлов у 17 человек, а радиометрически СЛУ выявлено у 19 пациентов в количестве 27 СЛУ.

Заключение. При применении радиофармпрепарата $^{99m}\text{Tc-AI203}$ у больных РШМ сторожевые лимфатические узлы выявлены с чувствительностью и специфичностью 100%. При использовании фитатного коллоида сторожевые лимфатические узлы выявляются с чувствительностью 85% и специфичностью 100% соответственно.

Сравнительная оценка нанокolloида $^{99m}\text{Tc-AI203}$ и фитатного коллоида в диагностике сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении инвазивного рака шейки матки

Ляпунов А. Ю., Чернов В. И., Чернышова А. Л., Синилкин И. Г.
Место работы: «Томский НИИ онкологии», г. Томск
e-mail: Lyapunov1720.90@mail.ru

Цель. Сравнить и оценить возможности $^{99m}\text{Tc-AI203}$ и фитатного коллоида для диагностики состояния регионарных лимфатических узлов у больных с инвазивным раком шейки матки.

Материалы и методы. В исследование включено 35 больных раком шейки матки IA-IV стадий, находившихся на ста-

Оптимизация мониторинга фотодинамической терапии в клинике

Гамаюнов С. В.^{1,2}, Гребенкина Е. В.¹, Корчагина К. С.⁴, Турчин И. В.³, Кузнецов С. С.², Губарькова Е. В.², Каров В. А.¹, и Шахова Н. М.^{3,2}

Место работы: 1. Нижегородский областной онкологический диспансер, НООД

e-mail: Gamajnovs@mail.ru

Фотодинамическая терапия (ФДТ) современный, минимально инвазивный метод лечения, который может вызывать селективное многофакторное повреждение опухолевой ткани [1]. Зависимость эффективности процедуры от особенностей

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

кровоснабжения и степени оксигенации опухоли, индивидуальности внутритканевого биораспределения фотосенсибилизатора и кинетики light-drug and light-tissue interaction диктует необходимость перехода от использования разработанных на основе эмпирического подбора режимов воздействия к применению персонализированных подходов к лечению на основе объективного мониторинга различных компонентов ФДТ [1]. Наиболее перспективным представляется изучение и внедрение в практику различных вариантов неинвазивного оптического имиджинга: флуоресцентной визуализации [2,3], оптической когерентной томографии (ОКТ) [4], спектроскопических методов оценки оксигенации и концентрации фотосенсибилизатора [6].

Цель работы. Сравнить целесообразность и эффективность различных методов в качестве мониторинга ФДТ.

Материалы и методы. Работа выполнена на базе НООД, в исследовании приняли участие 950 пациентов, которым проводилась ФДТ по поводу опухолей кожи, шейки матки и вульвы. В качестве методов мониторинга использованы флуоресцентная визуализация, лазерная спектроскопия, ОКТ, ЛДФ. Параметры флуоресценции оценивались с помощью флуоресцентной визуализирующей системы (ООО «Аткус», г. С. Петербург), спектроскопия выполнялась с использованием лазерной электронно-спектральной установки ЛЭСА (ЗАО «Биоспек», г. Москва), для ОКТ применена установка ОКТ-1300У (ИПФ РАН, ООО «БиоМедТех», г. Н. Новгород), для ЛДФ – лазерный анализатор капиллярного кровотока ЛАКК-2 (ООО Лазма, г. Москва). Проведен сравнительный анализ данных, полученных с использованием перечисленных методов.

Результаты. При анализе полученных данных показано, что флуоресцентная диагностика и спектроскопия позволяют оценить накопление фотосенсибилизатора (ФС) и степень его выгорания, что может быть использовано для прогноза непосредственных и отдаленных результатов: в группе пациентов с хорошим накоплением ФС зарегистрировано 4,1% рецидивов против 9,5% в группе со слабым накоплением и отсутствием накопления препарата ($p=0,044$), отмечена тенденция к увеличению количества рецидивов при отсутствии выгорания ФС – 10,4%, против 4,4% при полном и частичном выгорании препарата ($p=0,051$), при сочетании хорошего накопления и полного выгорания количество полных ответов опухоли составило 94% при 3% рецидивов (сроки наблюдения до 38 месяцев).

ОКТ позволяет в реальном времени оценивать изменения структуры тканей в процессе ФДТ, что может быть использовано для раннего мониторинга эффективности выбранных режимов. ОКТ с анализом спеклов позволяет визуализировать сосудистое русло опухоли и его реакцию на ФДТ. Важно, что ни один из перечисленных методов не показал универсальности для оценки всех компонентов ФДТ, выявлены «слабые» стороны методов, предложены пути совершенствования методов мониторинга.

Для повышения эффективности флуоресцентной визуализации выполнено обновление аппаратной и программной базы диагностического оборудования. Разработана методика количественной оценки интегрального уровня флуоресценции по всей площади опухоли, что позволило учитывать гетерогенность опухолевой ткани. Разработана методика мониторинга фотобликинга в режиме реального времени непосредственно в процессе ФДТ, что в будущем позволит индивидуализировать параметры лазерного воздействия на

основании пороговых значений концентрации фотосенсибилизатора.

Начато использование усовершенствованной установки ОКТ. Выявлено, что кросс поляризационная ОКТ способна детектировать ключевые морфологические изменения в ходе ФДТ опухолей кожи и слизистой шейки матки (отек, некроз, восстановление структуры). Наиболее эффективно КП ОКТ может быть использована на поздних сроках наблюдения (через 30–35 дней после ФДТ) для оценки полноценности восстановления стромального компонента тканей. Перспективным представляется ОКТ мониторинг изменений сосудистого компонента опухоли в качестве раннего индикатора биологического ответа на проведение ФДТ.

Для оптимизации ФДТ перспективным выглядит применение нового класса ФС, которые позволяют реализовать принцип тераностики. Достаточно обширный класс красителей, называемых флуоресцентными молекулярными роторами, способны при возбуждении светом индуцировать образование синглетного кислорода и обладают сильной зависимостью параметров флуоресценции от вязкости среды. Это определяет возможность их использования в качестве фотосенсибилизатора для ФДТ, позволяющего наблюдать протекание фотодинамического процесса по изменению внутриклеточной вязкости [7]. В настоящее время можно говорить о целесообразности мультимодального подхода. Сравнительный анализ показал не конкурентность, а комплементарность исследованных методов и возможность их совместного использования для мониторинга различных аспектов ФДТ. Необходимо совершенствование технологий мониторинга и проведение дальнейших исследований по их применению для разработки алгоритма клинического использования и оптимизации параметров воздействия.

Благодарности. Работа выполнена в рамках комплексной программы развития и внедрения ФДТ при финансовой поддержке различных этапов исследования Российским фондом фундаментальных исследований (грант РФФИ № 14–02–00753/14) и Министерством образования и науки РФ (проект RFMEFI60414X0027, договор № 14. B25.31.0015). Авторы выражают благодарность руководству и персоналу НООД за возможность проведения клинических исследований.

Литература

1. P. Agostinis, K. Berg, K. A. Cengel, T. H. Foster, A. W. Girotti, S. O. Gollnick, et al. *CA Cancer J Clin.* 2011, 61(4): 250–281.
2. J. P. Celli, B. Q. Spring, I. Rizvi, C. L. Evans, K. S. Samkoe, S. Verma et al. *Chem Rev*, 2010, 110(5). 2795–2838.
3. S.V. Gamayunov, V. A. Karov, R. R. Kalugina, E. V. Grebenkina, O. V. Onoprienko, M. V. Pavlov and N. M. Shakhova. *Proc. of the IV International Symposium TOPICAL PROBLEMS OF BIOPHOTONICS*, 2013, 297–298.
4. Standish BA, Yang VX, Munce NR, Wong Kee Song LM, Gardiner G, Lin A et al. *Gastrointest Endosc.*, 2007, 66(2), 326–33.
5. Enejder A. M. K., af Klinteberg C, Wang I., Andersson-Engels S., Bendsoe N., Svanberg S., et al. *Acta Dermato-Venereologica*, 2000, 80 (1), 19–23.
6. Douplik A., Stratonnikov A. A., Loshchenov V. B., Lebedeva V. S., Derkacheva V. M., Vitkin A, et al. *J Biomed Opt.*, 2000, 5(3), 338–49.
7. Kuimova M. K., Botchway S. W., Parker A. W., Balaz M., Collins H. A., Anderson H. L., Suhling K., Ogilby P. R. *Imaging intracellular viscosity of a single cell during photoinduced cell death // Nature Chemistry*, 2009, 1, 69–73.

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

Функциональная характеристика сохраненных яичников после комбинированного лечения рака шейки матки

Крузе П.А., Неродо Г.А., Никитина Вера Петровна, Гуськова Е.А., Никитин И.С.

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России
e-mail: rnoi@list.ru

Цель исследования – провести изучение функции сохраненных яичников спустя 5 лет после проведения комбинированного лечения рака шейки матки.

Материалы и методы. В работе использовалась оригинальная хирургическая методика временного выведения яичников из зоны облучения, заключающаяся в расширенной гистерэктомии с трубами и формировании ложа для оставленных яичников из круглой маточной связки. Для придания мобильности гонад на конце круглых маточных связок фиксировались две мерсиленовые нити, проведенные через тонкие силиконовые катетеры, выведенные на кожу (дистально через круглую маточную связку, проксимально в области подреберья). Перед проведением лучевой терапии подтягиванием верхней лигатуры яичники выводились из зоны облучения. С целью контроля расположения гонад в брюшной полости при проведении лучевой терапии и для подтверждения их локализации в малом тазу после лечения, все яичники интраоперационно помечались рентгенконтрастными танталовыми скрепками. Их расположение контролировалось рентгенологически на аппарате PHILIPS BV PULSERA. Облучение осуществлялось в статическом режиме на аппарате АГАТ-С, с двух диаметральных ромбовидных полей – надлобкового и ягодично-крестцового, размерами 13х13 см. Ежедневное фракционирование разовой дозы составило 2 Гр., суммарная очаговая доза варьировала в пределах 40–46 Гр.

Данный способ мобилизации сохраненных яичников применялся у 176 женщин фертильного возраста (от 20 до 45 лет) больных раком шейки матки Ib стадии (гистотип соответствовал плоскоклеточному раку) с 2003 по 2014 годы. В работу включались женщины с кровоснабжением половых желез преимущественно из яичниковой артерии и с достаточно длинной круглой маточной связкой, чтобы обеспечить максимально возможное удаление яичников от поля облучения. На момент оценки результата возрастной промежуток варьировал от 25 до 56 лет. Сроки наблюдения составили от 1-го года до 11 лет. Большинство женщин (130 человек, 74%) находились в периоде, соответствующем репродуктивному (до 45 лет), из них 104 пациентки (59%) наблюдались после окончания лечения более 5 лет. Клинически состояние перименопаузы отмечалось у 46 пациенток (26%) старше 45-ти лет (46–56 лет).

Пациенткам, после завершения лечения и на этапах наблюдения проводилась оценка состояния яичников с помощью анкетного опроса, ультразвукового сканирования с доплерометрией (с использованием аппаратов «IU22PHILIPS», HITACHI «HIVISION900»), выполнялось определение уровня стероидных и гонадотропных гормонов в плазме крови радиоиммунологическим методом в соответствующее фолликулиновой фазе время. Полученные показатели сравнивались с результатами обследования здоровых женщин аналогичного возраста.
Результаты и обсуждение. По окончании лучевой терапии, верхние нити натягивались до предела, извлекались катете-

ры, содержащие нити, последние отсекались на уровне кожи. Далее, натягиванием нижних лигатур, яичники возвращались в малый таз, в положение, имитирующее их связочный аппарат. Затем, проводилось аналогичное удаление нижних нитей с катетерами. Расположение яичников в малом тазу контролировалось с помощью ультразвукографии.

Предыдущие исследования показали, что восстанавливаясь к 6–12 месяцам наблюдения, гормональная функция яичников сохраняла свою активность, как минимум 5 лет, таким образом, избавляя женщин от развития посткастрационного синдрома и связанных с ним осложнений. Учитывая фертильный период пациенток в момент операции, необходимо было исследовать состояние яичников спустя 5 лет после лечения, так как большинство женщин не достигало перименопаузального возраста даже через 10 лет после лечения.

Известно, что основными гормонами, ответственными за отсутствие климактерического синдрома, развивающегося в результате выключения функции яичников, являются эстрогены, выработка которых контролируется фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ). Так, при обследовании наших больных, находящихся в периоде, соответствующем среднему репродуктивному, т.е. до 40 лет (111 человек – 63%) гормональные показатели были стабильны и характерны для этого возраста. В среднем уровень фолликулостимулирующего гормона и эстрадиола (Э2), составил 3,8 МЕ/л и 261 пмоль/л соответственно.

Несмотря на начинающуюся перестройку женского организма и периодические подъемы уровня гормонов в позднем репродуктивном периоде (от 41 до 45 лет – 19 женщин), концентрация фоллитропина и эстрадиола была также в пределах нормы (Э2–276±45,2 пмоль/л, ФСГ – 4,9±0,7 МЕ/л). При ультразвукографии яичники визуализировались в виде образований овальной формы, средней эхоплотности, однородной структуры без патологических изменений с эконегативными включениями линейной формы (изображение танталовых скрепок). Треть пациенток этой группы были пролечены 7 лет назад, но специфические менопаузальные симптомы (приливы, потливость, сухость влагалища), никто не отмечал.

Несмотря на начинающуюся перестройку женского организма и периодические подъемы уровня гормонов в позднем репродуктивном периоде (от 41 до 45 лет – 19 женщин), концентрация фоллитропина и эстрадиола была также в пределах нормы (Э2–276±45,2 пмоль/л, ФСГ – 4,9±0,7 МЕ/л). При ультразвукографии яичники визуализировались в виде образований овальной формы, средней эхоплотности, однородной структуры без патологических изменений с эконегативными включениями линейной формы (изображение танталовых скрепок). Треть пациенток этой группы были пролечены 7 лет назад, но специфические менопаузальные симптомы (приливы, потливость, сухость влагалища), никто не отмечал.

На сонографии визуализировались небольшие яичники, содержащие жидкостные включения диаметром не более 1 см, т.е. гормональный профиль и особенности яичников были характерны для менопаузы, протекающей по типу атрезии фолликулов. Приливы зарегистрированы у 45% пациенток.

Отмечено значительное повышение ФСГ у больных старше 50 лет, медиана его была равна 41,2 МЕ/л, что, является важным критерием постменопаузы. При ультразвуковом исследовании яичники были резко уменьшены, фолликулярный аппарат не визуализировался. Жалобы на приливы предъявляли 83,7% женщин.

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

При анализе гормонального профиля обращает на себя внимание классическое изменение уровня фоллитропина и эстрадиола при переходе от функции, характерной для репродуктивного периода, через пременопаузу к постменопаузе. Таким образом, определяющим фактором полноценной работы яичников является именно возраст больной в момент операции, а не срок, прошедший после комбинированного лечения.

При проведении доплеровского исследования спустя 7–10 лет у всех пациенток яичники проецировались на область подвздошных сосудов, цветное доплеровское картирование подтвердило наличие адекватного кровоснабжения яичников у женщин, возраст которых соответствовал репродуктивному периоду: отображалось наличие цветковых локусов не только в центре, но и по периферии яичника.

Заключение. Применение нашей методики временного выведения сохраненных яичников из зоны облучения не только позволяет предотвратить развитие постовариоэктомического синдрома и лучевой кастрации, но и обеспечивает длительное функционирование гонад согласно возрастному критерию.

Скрининг рака шейки матки в Воронежской области

Мошуров И. П., Коротких Н. В., Кравец Б. Б., Середа А. А.

Место работы: БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»

e-mail: kornat78@mail.ru

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в России РШМ в женской популяции до настоящего времени занимает третье место 6,3%, в Воронежской области в 2013 году этот показатель составил 6,4% от числа злокачественных опухолей женщин. Показатели запущенности РШМ остаются высокими как по Российской Федерации в 2012г (34,2%), так и по Воронежской области (34,2%).

РШМ – злокачественное новообразование, соответствующее всем требованиям проведения популяционного скрининга: имеет длительный период развития, хорошо распознаваемую преклиническую фазу (дисплазии) и эффективные методы верификации диагноза и дальнейшего лечения. Цитологическое исследование мазков, взятых с поверхности шейки матки и из цервикального канала, – надежный скрининговый тест. Ежегодные скрининговые мероприятия с охватом женщин широкого возрастного диапазона (от 20 до 65 лет) эффективны и экономически выгодны с применением качественных и высокочувствительных тестов.

В Воронежской области с 2012года внедрен цитологический скрининг. За время проведения скрининговых мероприятий было выполнено 1 287 322 онкоцитологических исследований с поверхности шейки матки и цервикального канала с использованием эндоцервикальной щетки типа Cervex-Brush

В ходе проведенных исследований были выявлены предраковые заболевания шейки матки, а также случаи раннего РШМ: дисплазия I степени была выявлена у 10852 женщин (0,84%); II степени у 2397 (0,2%). Тяжелая дисплазия (Д III) у 1181 женщин (0,09%), начальные стадии РШМ у 213 женщин (0,016%).

Анализ качества проводимого в области цитологического скрининга позволил выявить ряд дефектов. В ежеквартальных отчетах по данной программе отсутствует пофамильная информация по больным с предраковой и фоновой патологией, их дальнейшей маршрутизации и диагностике. В 27% смо-

тровых кабинетах цитологическая выявляемость РШМ – 0, в некоторых заключениях цитологов нет указания на наличие в мазке цилиндрического эпителия.

Тем не менее, активная выявляемость РШМ, стабильно выше в ВО по сравнению с РФ и характеризуется постоянным ростом, так в 2008 г. – 37,7%, в 2012 г. – 72,9%, против 28,2% и 31,1% по России

Таким образом, причины недостаточной эффективности цитологического скрининга – последующее отсутствие в ряде случаев уточняющей диагностики, дефекты диспансеризации выявленной фоновой и предраковой патологии, а также неадекватное лечение.

Распространенность антитиреоидных антител у больных раком яичника

Власьева О. В.¹, Соболев И. В.², Глушаков Р. И.³, Прошин С. Н.⁴, Тапильская Н. И.⁴

Место работы: 1. Городской клинический онкологический диспансер, г. Санкт-Петербурга; 2. ГУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; 3. Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, г. Санкт-Петербурга
e-mail: olgavlasieva@yandex.ru

Проблема коморбидности аутоиммунных заболеваний и их высокая корреляционная связь со злокачественными новообразованиями вызывает постоянный интерес у исследователей. Практически все заболевания щитовидной железы являются аутоиммунными, причем аутоиммунный тиреоидит и диффузный токсический зоб занимают 1-е и 3-е место соответственно в структуре всех эндокринных заболеваний.

С другой стороны, распространенность субклинических форм заболеваний щитовидной железы по данным эпидемиологических исследований может превышать зафиксированные клинические случаи в несколько раз, а открытые недавно негеномные эффекты тиреоидных гормонов, опосредованные через мембранные рецепторы клеток, в целом, определяют их проонкогенные и проангиогенные свойства.

Задача исследования. Изучить распространенность антитиреоидных антител у больных раком яичника.

Материалы и методы. Проведено проспективное наблюдательное многоцентровое исследование по изучению распространенности основных антитиреоидных антител у больных распространенным раком яичника.

В исследование рандомизированно (3:2) из поступивших в стационар включено 460 пациенток в возрасте от 50 до 65 лет включительно, находившихся на лечении в онкологических учреждениях г. Санкт-Петербурга с 2012 по 2014 гг. по поводу рака яичника III–IV стадии.

Пациентки с заболеваниями щитовидной железы в анамнезе, сахарным диабетом 1 типа, ревматоидным артритом, болезнью Крона, склеродермией и другими аутоиммунными заболеваниями в анамнезе из исследования исключались.

Также из исследования исключались пациентки с клиническими проявлениями заболеваний щитовидной железы в момент лечения основного заболевания и/или полинеоплазиями. Образцы крови были получены от пациенток с установленным на догоспитальном этапе диагнозом при обращении в онкологическое учреждение. Антитела к тиреоглобулину, тиреопероксидазе и рецептору тиреотропного гормона определяли методом иммуноферментного анализа

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

Результаты. Повышенные уровни хотя бы одного ауто тиреоидного иммуноглобулина до лечения ЗНО были зарегистрированы у 57 (12,4%) пациенток с отсутствием заболевания щитовидной железы в анамнезе. Повышенные уровни антител к тиреоглобулину (более 100 мЕд/л), тиреопероксидазе (более 80 мЕд/л), рецептору тиреотропного гормона (5 и более Ед/л) были отмечены у 52 (11,3%), 41 (8,9%) и 33 (7,2%) больных раком яичника, что является возможным следствием ранее протекающих аутоиммунных процессов в организме онкологических пациентов.

Заключение. Таким образом, принимая во внимание данные нашего исследования, эпидемиологические данные по распространенности субклинических форм аутоиммунных заболеваний, высокую распространенность заболеваний щитовидной железы, особенно у женщин (женщины болеют в 5–10 раз чаще мужчин), создаются предпосылки для скрининга тиреоидной патологии у женского населения старшего репродуктивного возраста (после 35 лет) и старше с формированием группы повышенного риска по возникновению злокачественных новообразований с целью вторичной профилактики новообразований.

Влияние индуцированного гипотиреоза на течение рака яичника в эксперименте

Соболев И.В.¹, Глушаков Р.И.², Прошин С.Н.², Тапильская Н.И.²

Место работы: 1. ГУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»; 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург

e-mail: glushakovruslan@gmail.com

Негеномные эффекты тиреоидных гормонов, заключающиеся в воздействии на интегринный рецептор клеточной мембраны и проводящие к последующей активации фосфотидил-инозитол-3-киназы, митоген-активируемой протеин-киназы и серин-треониновой киназы, расширило представление о теории дисгормонального канцерогенеза и определило перспективы возможной профилактики и лечения новообразований за счет возможной индукции управляемого гипотиреоза.

Задача исследования. В эксперименте установить влияние тиреоидного статуса на течение опухолевого процесса на модели перевиваемого рака яичника.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проведено на 96 половозрелых лабораторных самках белых беспородных крыс (возраст 7–8 недель, масса 200–250 г) с перевитыми клетками рака яичника. 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.

Лабораторные животные были рандомизированно распределены на 3 равные группы: 1 группа получала L-тироксин в дозе 200 мкг/100 г 1 раз в сутки, 2 группа получала пропилтиоурацил в дозе 2,5 мг/100 г 1 раз в сутки, 3 группа служила контролем. Субстанции вводилась внутривентрикулярно через атравматичный полипропиленовый зонд ежедневно, начиная за 3 дня до инокуляции опухолевых клеток. Культуру опухолевых клеток рака яичника разводили в стерильном растворе Хенкса до концентрации 3,5x10⁶ клеток в 0,1 мл, далее вво-

дили крысам внутривентрикулярно в стерильном физиологическом растворе.

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

Результаты. Средняя продолжительность жизни лабораторных животных составила 7,3±2,4, 19,7±2,7 и 9,2±1,1 дней для 1 (гипертиреоидной), 2 (гипотиреоидной) и контрольной группы соответственно. Увеличение продолжительности жизни составило (–20,7%) и (+114,3%) для индуцированного гипер- и гипотиреоза соответственно. Медиана продолжительности жизни составила 6,2 дней, 8,1 день и 20,2 дня для гипертиреоидной, контрольной и гипотиреоидной групп соответственно.

Заключение. Таким образом, медикаментозно индуцированный гипотиреоз тяжелой степени у лабораторных животных с перевиваемым раком яичника приводит к статистически достоверному торможению роста опухоли.

Влияние анастрозола на экспрессию маркеров пролиферации при раке эндометрия в эксперименте

Фадеева Е.П.¹, Лисянская А.С.¹, Глушаков Р.И.², Манихас Г.М.¹, Тапильская Н.И.²

Место работы: 1. Городской клинический онкологический диспансер г. Санкт-Петербурга; 2. Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург

e-mail: gunicat@mail.ru

Для ингибиторов ароматазы 3 поколения (ИА) постепенно расширяются показания к применению как в качестве монотерапии, так и в комбинации с цитостатиками, однако по некоторым нозологическим формам нет достаточных данных об основных и дополнительных лекарственных эффектах ИА. **Задача исследования.** В эксперименте установить влияние ингибиторов ароматазы 3 поколения на экспрессию маркеров пролиферации в опухолевой ткани рака эндометрия.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проведено на 39 самках мышей линии С 57 BL/6j (возраст мышей 6–8 недель, масса 19–25 г) с перевитыми клетками рака эндометрия. Лабораторные животные были рандомизированно распределены на 3 равные группы: особи 1 группы получали анастрозол в дозе 0.1 мг/кг в 1 раз в сутки, 2 группа получала тамоксифен в дозе 1 мг/кг 2 раза в сутки, 3 группы – мегестрола ацетат в дозе 5 мг/кг, – субстанция вводилась внутривентрикулярно через атравматичный полипропиленовый зонд ежедневно, начиная с 1 дня после инокуляции опухолевых клеток.

Культуру опухолевых клеток рака эндометрия, хранящуюся при температуре жидкого азота, размораживали и разводили в стерильном растворе Хенкса до концентрации 3,5 x 10⁶ клеток в 0,1 мл, далее вводили мышам под кожу правого бока в стерильном физиологическом растворе.

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

На 10 день пассажа опухолевых клеток в стерильных условиях были взяты опухоли от 2 мышей и проведена перевивка лабораторным животным основного эксперимента, перевивку опухоли осуществляли под кожу правого бока по 0,2 мл взвеси опухолевых клеток на мышью, содержащей $3,5 \times 10^6$ опухолевых клеток. Гистологический материал опухоли получали после в день естественной гибели животных, проводку материала осуществляли по стандартной методике.

Экспрессия маркера пролиферации Ki-67, циклина D1 и маркера апоптоза bcl-2 в опухолевой ткани определялась с помощью соответствующих антител. Определение уровней экспрессии искомым антигенов осуществлялось по удельному весу клеток, позитивных в иммуногистохимической реакции. Статистическую обработку результатов проводили по t-критерию Стьюдента.

Результаты. Уровни экспрессии маркера пролиферации Ki-67 составили $5,2 \pm 1,8\%$, $20,6 \pm 2,7\%$ и $19,6 \pm 2,9\%$ ($p < 0,05$ для первой группы), циклина D1 – $22,4 \pm 8,6\%$, $40,2 \pm 10,7\%$ и $51,6 \pm 6,4\%$ ($p > 0,05$) для 1, 2 и 3 групп соответственно. Уровни экспрессии маркера апоптоза bcl-2 составили $5,8 \pm 3,6\%$, $24,0 \pm 2,5\%$ и $25,6 \pm 2,9\%$ также для 1, 2 и 3 групп соответственно ($p < 0,05$ для первой группы).

Заключение. Таким образом, ИА демонстрируют значительные противоопухолевые свойства при раке эндометрия за счет выраженного антипролиферативного эффектов.

Оценка иммунного статуса больных раком яичников III–IV стадии с применением детоксикационной коррекции в комплексном лечении

Златник Е.Ю., Неродо Г.А., Ушакова Н.Д., Новикова И.А., Бахтин А.В., Мкртчян Э.Т., Загора Г.И., Кравцова О.Е., Арджа А.Ю.

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

e-mail: rnioi@list.ru

Цель исследования. Оценить параметры иммунного статуса у больных распространенным раком яичников III–IV стадии с клинико-лабораторными признаками эндогенной интоксикации при применении экстракорпоральной детоксикации до химиотерапии.

Материалы и методы. 62 больных в возрасте 44–74 года были разделены на 2 группы: основную – 32 больные, которым в комплекс полихимиотерапии по схеме CAP была включена экстракорпоральная детоксикация и контрольную – 30 больных, которым применяли фармакологическую дезинтоксикационную терапию.

Оценку иммунного статуса методом проточной цитофлюориметрии на цитометре BD Cantoll с помощью панели моноклональных антител, позволяющих определить уровни T, B, NK-клеток (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD19+, CD16+CD56+), а также уровней цитокинов (IL-1 β , IL-1RA, IL-6, IL-8, IL-10) в сыворотках с помощью ИФА проводили до начала и на этапах лечения.

Результаты. У больных контрольной группы после лечения произошло снижение уровня лейкоцитов, а абсолютное содержание В-лимфоцитов оказалось статистически достоверно ниже, чем в основной группе ($0,104 \pm 0,01$ и $(0,20 \pm 0,05) \times 10^9/\text{л}$ соответственно, $P < 0,05$). У больных основной группы

в динамике лечения наблюдалось повышение абсолютно содержания лимфоцитов Т-ряда: CD3+ с $0,975 \pm 0,07$ до $(1,35 \pm 0,08) \times 10^9/\text{л}$, CD3+CD4+ с $0,565 \pm 0,05$ до $(0,79 \pm 0,08) \times 10^9/\text{л}$, CD3+CD8+ с $0,34 \pm 0,05$ до $(0,47 \pm 0,05) \times 10^9/\text{л}$; для всех показателей $P < 0,05$.

Количество остальных лимфоцитарных субпопуляций не отличалось от исходных. Проведение экстракорпоральной детоксикации с химиотерапией вызывает незначительное транзиторное возрастание уровней цитокинов TNF- α , IL-8, IL-1 β и более существенное – IL-6 (с $10,7 \pm 3,8$ до $31 \pm 6,3$ пг/мл/г белка). В дальнейшем они затем снижаются вплоть до 0.

Заключение. Применение экстракорпоральной детоксикации в курсе химиотерапии приводит к положительной динамике показателей клеточного иммунитета у больных раком яичника.

Клинико-морфологическая характеристика больных саркомой тела матки

Непомнящая Е.М., Неродо Г.А., Черникова Н.В.

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

e-mail: rnioi@list.ru

Цель. Изучить клинико-морфологическую характеристику больных саркомой тела матки.

Материалы и методы исследования. Проанализировано 143 истории болезни саркомой матки. Возрастная группа от 24 до 72 лет. Оценены жалобы, характеристика по стадии и гистоструктуре заболевания и характеру роста саркомы, наличие сопутствующей патологии, результаты лечения.

Результаты исследования. Пик заболеваемости отмечался в 50–59 лет (39,8%), в I ст. было 29,3% больных, во II ст – 28,6%, в III ст 22,6%, в IV ст 19,5%. Чаще всего встречалась лейомиосаркома (45%), далее следовали эндометриальная стромальная саркома (36%), карциносаркома (19%). Большинство больных находилось в постменопаузе (71,3%). Среди гинекологических заболеваний на первом месте по частоте встречаемости находилась миома (47,5%), на втором месте – полипоз эндометрия (26,7%).

Наличие ожирения было отмечено у 39,8%, гипертонии у 32,8%; сахарным диабетом страдали 8,5% пациенток. Наиболее часто пациентки жаловались на боли внизу живота, которые наблюдались у 63% пациенток, на втором месте было наличие различного характера кровянистых выделений из половых путей – (50,3%). Кровянистые выделения из половых путей чаще всего встречались у 60% пациенток с эндометриальной стромальной саркомой.

Лейомиосаркома чаще всего локализовалась в интрамуральном миоматозном узле (50%). Эндометриальная стромальная саркома по характеру роста имела полиповидную форму роста (76,4%), Карциносаркома у 66,6% имела инвазию в миометрий более 1 см. Для диагностики сарком выполнялось УЗИ с доплерографическим картированием, раздельное диагностическое выскабливание полости матки и цервикального канала.

С помощью метода УЗИ диагноз был поставлен у 22,2%. При анализе результатов лечения в группе с только хирургическим лечением (пангистерэктомия) 5-летняя выживаемость не превысила 10% для всех стадий, при комбинированном лечении (операция и наружная лучевая терапия) 5-летняя выживаемость достигла 49%, при комплексном лечении (операция,

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

химиотерапия, наружная лучевая терапия) 5-летняя выживаемость увеличилась до 65%.

Заключение. Таким образом, пик заболевания приходится на возрастную группу 50–59 лет (39,8%), ранние стадии встречаются чаще чем запущенные (57,9%). Патогномичных симптомов не выявлено. По гистологической структуре преобладали лейомиосаркома (45%) и эндометриальная стромальная саркома (36%). Чаще всего лейомиосаркома локализовалась в интрамуральном миоматозном узле (50%). Наилучшие результаты лечения получены при комплексном лечении больных включающем оперативное лечение, проведение ПХТ и наружное лучевое лечение.

Определение ДНК ВПЧ у больных раком вульвы в ткани опухоли, перифокальной области и здоровой ткани

Неродо Г.А., Зыкова Т.А., Иванова В.А., Неродо Е.А., Богомолова О.А.

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону
e-mail: rnioi@lifr.ru

Цель исследования. Установить частоту выявления ДНК ВПЧ в ткани опухоли, перифокальной зоны и здоровой ткани у больных раком вульвы.

Материалы и методы исследования. Материал для исследования отбирали интраоперационно. Приготовление гомогената нефиксированных тканей и экстракцию ДНК из них проводили непосредственно после взятия образца или после кратковременного замораживания при температуре минус 70°C. ДНК вируса из гомогената ткани выделяли методом сорбции на магнитных частицах в автоматическом режиме на приборе MagNa Pure Compact (Roch, Швейцария). Выявление ДНК и определение генотипа ВПЧ высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типы) и низкого (6 и 11 типы) онкогенного риска проводили методом мультиплексной полимеразной цепной реакции (ПЦР) с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме «реального времени». Исследовали образцы ткани опухоли, перифокальной зоны и здоровой ткани от 69 больных раком вульвы в возрасте 60–83 лет.

Результаты исследований. ДНК ВПЧ низкого онкогенного риска (11 генотип) была обнаружена в тканях опухоли у 8,6% больных. Из 69 больных в тканях опухоли у 30,4% была выявлена ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска. Наиболее часто выявлялся 16 и 18 генотип ДНК (по 28,5%), 31 и 52 выявлены у 14,2%, ассоциации 16 и 31 также у 14,2%.

В перифокальной области ДНК ВПЧ высокого канцерогенного риска выявлен у 25%. Из общего количества ВПЧ-позитивных образцов 16 генотип отмечен у половины, 31 генотип – у 25%, ассоциации 16, 18, 31, 39, 45 и 59 типа – у 25%.

В здоровой ткани ДНК ВПЧ была обнаружена у 21,05% больных. Среди них 16 генотип у 25%, 53 – у 25% и ассоциации 16 и 18 и 16, 31 и 39 по 25%. Таким образом, из всех исследованных образцов тканей ДНК ВПЧ выявлена у 25,8%, а среди них 16 генотип выявлен у большинства – 33,3%; 18 и 31 – по 13,3%; 52 и 53 – по 6,6% и ассоциации 16 генотипа с другими генотипами (18,31,39,45,59) у 19,8%.

По одному генотипу в тканях опухоли ДНК ВПЧ встречалась у 85,7%, а в ассоциациях у 14,3%; в перифокальной области по одному генотипу у 75%, а в ассоциациях у 25% и в здоровой ткани поровну по одному генотипу и в ассоциациях.

Из всех выявленных генотипов ДНК ВПЧ в опухоли 16 генотип встречался у 37,5%, 18 и 31 по 25% и 52 – у 12,5%. В перифокальной зоне из всех выявленных генотипов 16 встречался у 33,3%, остальные (18,31,39,45 и 59) по 11,1%. В здоровой ткани ДНК ВПЧ отмечена у 21,05%. Среди всех генотипов встречался 16 у 42,8%, 18,31,39 и 53 по 14,8%.

Заключение. Установлено инфицирование ВПЧ не только ткани опухоли (30,4%), но и перифокальной (25%), а также здоровой ткани у больных раком вульвы (21,05%). Во всех образцах тканей преобладали 16 и 18 генотипы. Ассоциации разных генотипов вируса чаще встречались в перифокальной и здоровой ткани, чем в опухолевой.

Инфицирование ВПЧ и герпес-вирусами опухолевой ткани у больных раком вульвы

Неродо Г.А., Зыкова Т.А., Иванова В.А., Неродо Е.А., Богомолова О.А.

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону
e-mail: rnioi@list.ru

Цель исследования. Установление частоты инфицирования опухолевой ткани вирусами папилломы человека (ВПЧ) и герпес-вирусами у больных раком вульвы.

Материалы и методы. С целью определения молекулярных маркеров ВПЧ и герпес-вирусов исследовали фиксированные в формалине и парафине ткани опухоли (FFPE ткани). Всего ретроспективно было обследовано 148 больных раком вульвы в возрасте от 14 до 85 лет. Депарафинизацию проводили по стандартной методике с использованием ксилола и этанола 96°C. Экстракцию вирусной ДНК из ткани опухоли проводили сорбционным методом. Определяли ДНК ВПЧ высокого (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59 типы) и низкого (6 и 11 типы) онкогенного риска, а также ДНК вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) и вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ6). Для этого использовали метод мультиплексной полимеразной цепной реакции с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме «реального времени».

Результаты исследования. ДНК ВПЧ низкого онкогенного риска не была обнаружена ни в одном случае.

У 70 больных (47,29%) была выявлена ДНК различных вирусов. Наиболее часто выявляли ДНК ВПЧ разных типов, которые определены у 44 (29,7%) больных, у 32 по одному типу, а у 12 в ассоциациях с другими вирусами. Чаще всего среди генотипов ВПЧ, встречающихся по одному был 16 тип (54,5%), 56 тип (9,09%) и 45 и 52 по 4,5%. Среди 12 аблюдений с ассоциациями во всех случаях определялся 16 тип, которому сопутствовал 18 тип в 9,09% наблюдений, 31 и 39 типы по 4,5%, вирус Эпштейна – Барр и вирус герпеса 6 типа по 9,9%. Таким образом, 16 генотип ВПЧ высокого канцерогенного риска является доминирующим как в единственном числе 54,5%, так и в ассоциациях с другими генотипами ВПЧ и/или вирусами группы герпеса.

Среди всех больных с ВПЧ 16 генотип присутствует у 81,1%, генотипы 45, 52, 56 в единственном числе встречаются от 9

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

до 4,5% случаев, а 18, 39 и 31 – только в ассоциациях с 16 типом у 9,0%, 4,5% и 4,5%.

ДНК ВПЧ высокого онкогенного риска чаще встречается у молодых пациенток, чем у пожилых – 54,2% и 18%. На ранних стадиях заболевания генетический материал ВПЧ был обнаружен чаще, чем на поздних: в первой стадии – 47%, во второй стадии – 30%, в третьей стадии – 11,8% случаев.

Заключение. У 47,3% больных раком вульвы выявлена инфицированность разными вирусами, преимущественно ВПЧ – 29,7%. Доминирующим является 16 генотип ВПЧ, который выявлен у 81,8% больных. Частота обнаружения ВПЧ снижалась с увеличением возраста пациенток и стадии онкологического процесса.

К вопросу о рецидивировании при раке шейки матки

Черникова Н.В., Гуськова Е.А., Неродо Г.А., Гуськова Н.К., Пыриваев Ю.А., Крузе П.А.

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

e-mail: rnioi@list.ru

Цель. Изучение частоты и сроков развития рецидивов у больных раком шейки матки в зависимости от возраста пациенток, стадии заболевания, морфологической структуры и формы роста первичной опухоли, анализ продолжительности безрецидивного периода после первичного лечения.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ клинических данных 1048 больных с гистологически верифицированным раком шейки матки I–IV стадии, получивших лечение в отделении гинекологии РНИОИ в период с 2006 по 2014 годы. Согласно полученным данным у 236 (22,5%) из 1048 пролеченных больных установлен диагноз рецидива основного заболевания. Частота и сроки возникновения рецидивов сопоставлены с возрастом больных, стадией заболевания, морфологической структурой и формой роста первичной опухоли, проанализирована продолжительность безрецидивного периода.

Результаты. Установлено, что возраст больных с впервые диагностированным раком шейки матки варьировал в пределах от 20 до 75 лет. Средний возраст составил $50,5 \pm 1,3$ лет. Почти треть заболевших (27,8%) составляли женщины моложе 40 лет. Рецидивы чаще возникали в возрастных группах от 50–59 (25,2%) и 40–49 лет (24,8%). Частота возникновения рецидивов при I стадии составила 8,3%, при II – 21,3%, при III – 29,1, при IV – 43,5%.

Значительная часть женщин с рецидивами (44,9%) имели III стадию заболевания. У больных с плоскоклеточным раком шейки матки частота рецидивов составила 20,6%, с аденокарциномой – 33,6%, железисто-плоскоклеточным раком – 28,6%, низкодифференцированным раком – 42,8%.

Высокая частота рецидивов установлена у больных с прогностически неблагоприятными формами роста первичной опухоли: с кратерообразной – у 44,6%, эндофитной – у 26,5% и при смешанном росте – у 28,9%. Более, чем в половине наблюдений (62,3%) рецидивы установлены в течение первых 1,5 лет после первичного лечения, высокие показатели возникновения рецидивов отмечались в сроки от 1,5 до 2-х лет (20,3%).

Заключение. Таким образом, уже до начала первичного лечения у большинства больных раком шейки матки имелись

клинические признаки, определяющие агрессивное течение со склонностью к раннему развитию рецидивов. Решающее влияние на частоту возникновения рецидивов имели стадия заболевания к моменту первоначального лечения, морфологическая структура и форма роста первичной опухоли.

Взаимосвязь проанализированных выше клинических факторов со сроками и частотой возникновения рецидивов рака шейки матки может определять характер клинического течения заболевания и выбор оптимального способа лечения первичной опухоли шейки матки, что чрезвычайно важно для прогнозирования риска возникновения рецидива заболевания и более раннего его выявления с последующим незамедлительным лечением.

Влияние хронической инфекции на формирование клиничко-морфологических вариантов рака тела матки

Моисеенко Т.И., Вовкочина М.А., Непомнящая Е.М., Зыкова Т.А., Адамян М.Л.

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

e-mail: rnioi@list.ru

В последние годы все большее число исследователей связывают возникновение миомы матки, аденомиоза и гиперпластических процессов в эндометрии с хроническими воспалительными процессами в гениталиях. Указанные выше эстрогензависимые заболевания матки предшествуют или сопровождают рак тела матки (РТМ) более, чем в 50% случаев. Частота хронических эндометритов у женщин репродуктивного возраста достигает 73%, на этом фоне отмечено постоянное увеличение числа молодых больных РТМ. С другой стороны, инфекционный фактор рассматривают в качестве промотера полипоза и карциномы эндометрия у больных в постменопаузе.

Цель исследования. Определить место хронической инфекции гениталий в формировании клиничко-морфологических вариантов РТМ.

Материалы и методы. В исследование включены данные анамнеза, клинического течения и морфологических особенностей РТМ у 180 больных разных возрастных групп, в зависимости от характера инфицирования ткани карциномы эндометрия по результатам ПЦР. Средний возраст больных составляет 67,5 лет. По возрастным категориям: менопаузальных больных было 75%; перименопаузальных – 18,3%; больных репродуктивного возраста – 6,7%. Все больные были обследованы на догоспитальном этапе с морфологически установленным контролируемым диагнозом РТМ.

Преимущественным гистотипом рака эндометрия в 87% случаев оказалась эндометриоидная аденокарцинома; в 13% установлены агрессивные светлоклеточная, серозно-папиллярная и аденоплоскоклеточная карциномы. Все больные подвергались стандартному для больных РТМ объему хирургического лечения.

Ключевыми моментами исследования считали послеоперационное морфологическое заключение с подробными характеристиками опухолевого процесса и данные интраоперационного ПЦР – исследования ткани карциномы эндометрия. Методом ПЦР определяли наличие в опухоли инфекционного агента бактериального и/или вирусного происхождения.

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

Результаты исследования. По результатам ПЦР – исследования ткани рака эндометрия в 62% случаев было установлено инфицирование опухоли микроорганизмами: хламидиями, цитомегаловирусами и вирусами простого герпеса. Из указанного числа смешанная (бактериальная + вирусная) инфекция обнаружена в 83% опухолей; комбинированная вирусная – в единичных случаях; моноинфекция (бактериальная или вирусная) – в 16% образцов.

Большую часть больных с инфицированными опухолями составили больные менопаузального и почти все (92%) пациентки репродуктивного возраста. Опухоли с отсутствием инфекционного агента были обнаружены у больных в перименопаузе. Макроскопически инфицированные опухоли эндометрия у менопаузальных больных были представлены инфильтративно-язвенными процессами с глубоким инвазивным ростом и преимущественно G2–3, дифференцировкой. Аналогичного характера инфицированные опухоли у больных репродуктивного возраста имели экзофитный рост и отличались меньшей агрессивностью (G1–2, дифференцировка). Следует отметить, что у больных репродуктивного возраста с выявленной моноинфекцией в 43% случаев обнаружены наиболее благоприятные варианты РЭ; очаги G1-эндометриоидной аденокарциномы на фоне атипической железистой гиперплазии эндометрия. У больных в глубокой менопаузе с опухолью, инфильтрированной вирусными агентами, на фоне атрофического эндометрия развивались агрессивные гистотипы РТМ.

Заключение. Наличие хронической инфекции в карциноме эндометрия оказывает прямое влияние на морфологический тип и агрессивность опухоли в зависимости от возраста пациентки или, вернее, от продолжительности контакта инфекционного агента с эндометрием. Отсутствие инфекции в карциноме эндометрия, по данным ПЦР, возможно, свидетельствует о недостаточной детекции возбудителя указанным методом.

Результаты обоснованного подхода к коррекции постовариэктомического синдрома у онкогинекологических больных репродуктивного возраста

Моисеенко Т.И., Попова Н.Н., Меньшенина А.П., Шихлярова А.И., Назаралиева Н.А.

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

e-mail: rnioi@list.ru

Радикальное лечение онкогинекологических больных репродуктивного возраста на этапе хирургического вмешательства, связанного с удалением гонад, сопровождаются не только соматическими, но и психологическими, в большей степени, психоэмоциональными, проблемами. Коррекция и реабилитация постовариэктомического синдрома влияют на течение основного заболевания и формируют способность противостоять кризисной психологической ситуации. Для купирования острой фазы постовариэктомического синдрома применяют способы медикаментозного воздействия, эффективность которых бывает недостаточной. Известно, что лечение инертным газом ксенонотерапия с успехом применяется в российских клиниках для быстрого восстановления после хирургическо-

го и химиолучевого лечения, для нивелирования депрессивных состояний.

Цель исследования. Коррекция постовариэктомических эмоциональных, поведенческих и вегетативных стресс-индуцированных расстройств у больных, местнораспространенным раком шейки матки (РШМ), репродуктивного возраста.

Материалы и методы. Процедура коррекции посткастрационного синдрома во время проведения комплексного (комбинированного) лечения у больных местнораспространенным раком шейки матки репродуктивного возраста осуществлена у 27 больных в возрасте от 24 до 42 лет.

Учитывая изменения гормонально-метаболического характера на фоне заместительной терапии андроген-депонированными препаратами всем больным осуществлялась дополнительная ингаляционная терапия ксеноном с целью улучшения психо-эмоционального состояния и снижения уровня стресса. Методика терапии ксеноном проводилась в соответствии с медицинской технологией ФС № 210/227 «Метод коррекции острых и хронических стрессорных расстройств, основанной на ингаляции терапевтических доз медицинского ксенона марки «КсеМед».

Перед проведением процедуры больным разъясняли свойства ксенона, методику ксенонотерапии, предполагаемые ощущения. Процедура осуществлялась только с согласия больных; ее продолжительность и концентрацию газа определяли по клиническому состоянию пациентки и ее субъективным ощущениям. Во время каждого сеанса стремились создать условия максимального комфорта и завершить терапию на эмоциональном подъеме.

Результаты. По данной методике пролечено 27 больных РШМ T1b2-T2b после нервосберегающей пангистерэктомии, тазовой лимфаденэктомии. Первая процедура проводилась на 5-е сутки послеоперационного периода. Количество сеансов – 7. Перед проведением ксенонотерапии и по ее завершению контролировались активность мозга по ЭЭГ, фиксировали гемодинамические показатели, анализировали индексы интоксикации, уровни и типы адаптационных реакций. Степень выраженности психоэмоциональных реакций и вегетативных проявлений оценивали по модифицированному менопаузальному индексу Куппермана, с учетом изменений гормонального фона.

Все 27 леченных ингаляциями ксенона пациенток отмечали выраженный седативный эффект лечения уже после первой процедуры: снималось ощущение тревоги, нивелировались приступы немотивированной смены настроения, улучшался сон. Практически все больные отмечали значительное смягчение проявлений вегето-сосудистых реакций, стабилизацию гемодинамических показателей. Адаптационные реакции со стрессорных менялись на реакции тренировки и активации, нормализовались уровни гормонов стресса.

Все процедуры у леченных больных прошли с положительной динамикой быстрого купирования постоперационного болевого синдрома, снижения раздражительности, улучшение памяти, восстановление когнитивных способностей. Следует отметить положительную динамику репаративных процессов на фоне ксенонотерапии: ни в одном случае не отмечено осложнений со стороны операционной раны.

Заключение. Результаты нашего исследования показали эффективность использования терапии ксеноном для купирования острых стрессорных реакций после овариэктомии и связанных с ней гормональной и психологической дезадаптации у больных репродуктивного возраста.

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

Оценка эффективности лечения больных с распространенным раком эндометрия в зависимости от выбора метода лечения

Торба А.В., Гардашникова А.Т., Дюльгер Л.Б., Шишкина О.Л., Зновенко И.А.

Место работы: Луганский республиканский клинический онкологический диспансер, г. Луганск

e-mail: shepilalex@gmail.com

Введение. В последние 20 лет во всем мире увеличивается частота развития гормонозависимых опухолей, в том числе опухолей тела матки. Несмотря на то, что рак тела матки (РТМ) чаще встречается в возрасте старше 50 лет (у 75% женщин), тенденцией последних лет является омоложение контингент больных. Поэтому очень важен выбор оптимального метода лечения данной категории пациентов.

При III–IV стадии рака эндометрия (РЭ) на послеоперационном этапе используется химиогормонотерапевтическое лечение. Гормонотерапия выполняется в комплексе лечебных мероприятий в связи с наличием у больных рецепторно-положительных по прогестерону и по эстрадиолу опухолей.

Однако по данным литературы имеются разноречивые результаты эффективности лечения больных с распространенным РЭ, поэтому необходима разработка новых и усовершенствование существующих методов лечения.

Цель. Оценка эффективности лечения больных с распространенным РЭ в зависимости от выбора метода лечения (монотерапия, комбинированная терапия, комплексная терапия).

Материалы и методы. Исследуемую группу составляли больные РЭ III–IV стадии, находящиеся на стационарном лечении в гинекологическом отделении ЛОКОД за период 2003–2007 гг. Из них 177 больных имели III ст. заболевания и 30 больных в IV ст. заболевания. Методы лечения включали в себя монотерапию (хирургическое лечение, химиотерапия, лучевая терапия), комбинированное лечение (хирургическое лечение + лучевая терапия, лучевое лечение + химиотерапия) и комплексное лечение (хирургическое лечение + лучевая терапия + химиогормонотерапия).

Результаты лечения. Комплексное лечение с использованием оперативного лечения в сочетании с лучевой и химиогормонотерапией имело достоверное преимущество над остальными методами лечения с достоверным снижением показателей общей и догодичной смертности. Догодичная летальность сократилась на 12,3%, а смертность на 10,2%.

Выводы. Комплексное лечение распространенного РЭ имеет преимущество над остальными методами моно и комбинированной терапии. Дополнительное назначение химиогормонального лечения позволяет статистически значимо улучшить ближайшие и отдаленные результаты, приводит к достоверному снижению показателей общей и догодичной смертности у больных III и IV стадии заболевания.

Ретроспективный анализ случаев рецидива опухоли рака шейки матки после сочетанной лучевой терапии

Торба А.В., Болдырева В.А., Шепиль З.В.

Место работы: Луганский республиканский клинический онкологический диспансер, г. Луганск

e-mail: shepilalex@gmail.com

Цель. Рак шейки матки (РМШ) занимает второе место среди опухолей репродуктивных органов. По данным Международной Федерации акушеров и гинекологов более 25% женщин умирают от прогрессирования заболевания на первом году после лечения по причине возникновения регионарных и отдаленных метастазов. Рецидив в зоне облучения возникает у 10–40%, отдаленные метастазы у 35% больных прошедших терапию. У 70% больных с III стадией, у 45% со II, у 24% с I имеет место прогрессия опухоли в первые 5 лет после радикального лечения. Цель исследования – определение эффективности мониторинга больных для раннего выявления рецидивов после проведенного радикального курса сочетанной лучевой или химиолучевой терапии РМШ. Лечение рецидивов РМШ после сочетанной лучевой терапии представляет очень сложную задачу, в связи с сужением показаний к хирургическому лечению, повторной лучевой терапии и низкой эффективностью химиотерапии. В связи с этим повышается актуальность раннего выявления рецидива болезни.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 106 пациенток, которые проходили лечение в отделении лучевой терапии № 2 ЛРКОД с 2010 по 2012 гг. Всем больным выставлен диагноз рак шейки матки T 1B N0 M0-T 3B N1 M0 1B–3B стадий. Объем выполненной терапии включал сочетанную лучевую или химиолучевую терапию. В нашем исследовании выполнен ретроспективный анализ частоты выявления рецидивов РМШ во время диспансерного наблюдения и по результатам самообращения. Проанализированы данные 106 историй болезни больных, достигших полной ремиссии в течении не менее 3 месяцев после завершения лучевого или химиолучевого лечения рака шейки матки.

Изучались характеристики первичной опухоли: форма роста, объем, морфологическая структура, метод лечения, возраст пациентки. Мониторинг проводился согласно алгоритму клинических протоколов NCCN, который включает гинекологический осмотр, цитологическое исследование, УЗИ ОБП и ОМТ, контроль уровня SCC, при наличии показаний СКТ. Отмечено что проведение СКТ органов малого таза с контрастированием имеет значимую диагностическую ценность даже при раннем повышении уровня SCC еще при отсутствии клинических проявлений и при негативном результате цитологических исследований мазков на атипичны клетки с шейки матки, цервикального канала и полости матки. Мы исследовали какой процент рецидивов обнаружен в течении периода активного диспансерного наблюдения и по самообращению пациентов, и какие методы обследований имеют наибольшую прогностическую значимость.

Результаты. Рецидив заболевания выявлен у 39 (36,8%) женщин. Из них у 2 (5%) имел место плоскоклеточный рак, у 31 (79%) аденокарцинома, 4 (10%) больных имели низкодифференцированный рак, 2(6%) железисто-плоскоклеточный. Анализируя частоту случаев активной диспансеризации и самообращаемости отмечено что наиболее часто рецидив выявляется у пациентов, проходящих плановую диспансеризацию- в 29 случаях (76%): 1(2,5%)- плоскоклеточный рак, 25(64%) аденокарцинома, 2(6%)- низкодифференцированный, 1(2,5%)- железисто-плоскоклеточный. При самообращаемости при наличии соответствующих жалоб у 10 (24%): 1(2,5%)- плоскоклеточный рак, 6(15%)- аденокарцинома, 2(2,5%)- низкодифференцированный, 1(2,5%) железисто-плоскоклеточный.

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

При распределении больных по объему опухолевого поражения выявилось следующее, что у 29 человек (76%) объем первичной опухоли был равен или больше 90 кубических сантиметров. Местные рецидивы рака шейки матки и метастазы во влагалище выявлены у 9 человек (24%), метастатическое поражение параметриев и подвздошных л/у у 27 (69%), отдаленные метастазы и в других л/у 3 (7%). Все больные получили паллиативное химиолучевое лечение.

Выводы. Частота выявления рецидива выше при диспансерном наблюдении, что говорит о ценности регулярной диспансеризации данного контингента.

Наиболее часто рецидивы выявлялись у больных с морфологическим строением опухоли аденокарцинома и объемом поражения более 90 кубических сантиметров. Чаще всего поражаются параметрии и подвздошные л/у.

Кроме этого хочется отметить важность обучения пациентов правильной реакции на симптомы возобновления опухолевого процесса.

Возможности применения многоканального вагинального аппликатора в брахитерапии опухолей влагалища

Семикоз Н.Г., Курпиенко Н.В., Иваницкий С.М., Грабовский О.А.
Место работы: Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк
e-mail: dimaco1986@gmail.com

Цель. Оценить эффективность и преимущества многоканального вагинального аппликатора.

Материалы и методы. В исследование включено 97 больных, из них с первичным раком влагалища – 26 и метастатическим – 71. В зависимости от типа аппликатора больные распределены на две группы. I-я группа (35 больных) пролечена с применением одноканального вагинального аппликатора и планированием на рентгенаппарате с С-дугой КМС-950 фирмы COMEDMedicalSystems, II-я группа (62 больных) с применением многоканального аппликатора «portio» и планированием на 16-срезовом компьютерном томографе LightSpeed фирмы GeneralElectric. Всем пациенткам проводили сочетанную лучевую терапию по радикальной программе. Схема и режим облучения: внутривлагалищное облучение РОД 5–6 Гр до СОД 30–36 Гр и дистанционное облучение РОД 2 Гр до СОД 40 Гр на опухоль и до СОД 40–45 Гр на зоны лимфооттока. Брахитерапия проводилась на аппарате MultiSource фирмы Bebig с радиоисточником кобальт-60 высокой активности (HDR).

Результаты. Результаты лечения оценивали по степени регрессии опухоли в конце лечения, наличию/отсутствию осложнений в критических органах (мочевой пузырь и прямая кишка). Положительный ответ: в I-ой группе полная регрессия достигнута у 7 (20%) больных, частичная регрессия – у 15 (43%); во II-й группе полная регрессия отмечена у 17 (27%) больных, частичная регрессия – у 34 (55%).

Лучевые реакции в виде цистита и/или колита умеренной степени развились в I –й группе в 6 случаях (17%), во II-й в 7 (11%).
Заключение. Использование многоканального аппликатора позволяет создавать оптимальное дозное распределение с акцентом на опухолевую ткань. Это обеспечивает подведение более высокой тумороцидной дозы на объем мишени и уменьшение лучевой нагрузки на окружающие здоровые ткани

и критические органы, что в свою очередь повышает эффективность лечения и снижает частоту развития осложнений.

Методика диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) в оценке миометральной инвазии при раке эндометрия (РЭ)

Столярова И.В., Шаракова В.В.

Место работы: РНЦРХТ, ЛДЦ МИБС им. С.М. Березина
e-mail: vsharakova@mail.ru

Цель исследования. Оценить диагностическую точность методики ДВИ в определении глубины инвазии опухоли в миометрий у больных РЭ.

Материалы и методы. 96 больным гистологически верифицированным раком эндометрия выполнена МР- томография на аппаратах фирмы Siemens 1,5 и 3,0 Т.

Использовалась 6 фазная катушка body и 9 фазная спинальная катушка. Выполнялись сингл-воксельные однофазные-эхопланарные последовательности с жироподавлением TR3300/79, ширина среза 3–4мм, матрица 256x256, а также высокие факторы ДВИ 1100 сек/мм², позволяющие оптимизировать соотношение сигнал-шум.

Основные протоколы включали в себя комбинацию по крайней мере 2-х полученных Т 2 ВИ в сагитальной и косой проекциях (перпендикулярные оси матки) и Т 1 ВИ. Ширина срезов варьировала от 1 до 5мм, с промежутком (дис-фактором) до 0,25мм. Для получения максимально качественных изображений были использованы FOV (20–25см) с матрицей 512x512см. Т 2 Cor ВИ с шириной среза 3–4мм использовались для оценки протяженности патологического процесса. Общее время сканирования в среднем занимало 25–30 минут. Оценивалась глубина миометральной инвазии на Т 2ВИ, Т 1 СЕ и при наложении Т 2 и высоких факторов ДВИ.

С целью определения дальнейшей тактики лечения определялось соотношение между шириной миометрия и глубиной инвазии. В дальнейшем все больные были подвергнуты оперативному вмешательству в объеме экстирпации матки с придатками. Данные операционного материала были сопоставлены с результатами дооперационной диагностики на МРТ.

Результаты. При оценке миометральной инвазии у 66 больных была выявлена инвазия в миометрий, из них у 52 пациенток инвазия была поверхностной, а у 14 больных глубина инвазии превышала половину толщины миометрия. В 86% случаев данные полностью коррелировали с результатами гистологического исследования операционного препарата.

Выводы. МРТ с использованием наложения Т 2ВИ и ДВИ повышает эффективность диагностики рака эндометрия, позволяет достоверно оценить степень инвазии параметральной клетчатки и дать комплексную оценку состояния лимфатических узлов. Чувствительность метода – 92%, специфичность – 86%.

Особенности диагностики первично-множественных синхронных злокачественных новообразований репродуктивной системы у женщин

Попова Т.Н.

Место работы: ГБОУ ВПО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского МЗ РФ», г. Саратов
e-mail: ptn.znatie@yandex.ru

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

Первично-множественные злокачественные опухоли органов репродуктивной системы составляют 20% от всех полинеоплазий. При этом онкологическая заболеваемость с локализацией новообразований в двух и более органах неуклонно растет.

Цель работы. Выявить особенности диагностики первично-множественных синхронных злокачественных опухолей репродуктивной системы у женщин.

Материалы. Проанализированы истории болезни 273 женщин с первично-множественными синхронными злокачественными новообразованиями репродуктивной системы. Возраст больных от 25 до 91 года. 2 опухоли имели место у 264 женщин, 3 – у 8 и 4 – у 1. Всего 556 опухолей, 430 из них локализовались в репродуктивной системе и 126 в других органах.

При первично-множественных синхронных злокачественных новообразованиях репродуктивной системы наиболее часто встречался рак молочной железы (43,9%), реже рак тела матки (21,2%), за тем рак яичников (20,5%) и рак шейки матки (12,3%).

Опухоли молочной железы при множественном поражении у 27,7% больных были билатеральными и наиболее часто сочетались с раком тела матки, яичников и щитовидной железы. Опухоль тела матки чаще всего сочеталась с раком яичников, раком толстой кишки и желудка. Рак яичников (после сочетания с опухолями репродуктивной системы) наиболее часто сочетался с раком толстой кишки.

Результаты. Одновременно синхронные опухоли были обнаружены у 26,7% больных. Спустя месяц после диагностики первой опухоли вторая опухоль была определена у 48,0% пациенток. Практически у каждой четвертой женщины (25,3%) вторая опухоль была пропущена при предыдущем обследовании.

Чаще других пропускалась злокачественная опухоль молочной железы (29,4%), реже рак яичников (11,8%), тела (8,8%) и шейки (8,8%) матки, щитовидной железы (7,3%), а также рак прямой кишки (8,8%) и желудка (2,9%).

При анализе методов исследования, с помощью которых в последующем пропущенная опухоль была диагностирована, оказалось, что более чем у половины больных пропущенная опухоль была диагностирована при пальпации.

Таким образом, при полинеоплазиях репродуктивной системы вторая опухоль при обследовании не диагностируется у 25,3% женщин. При этом для диагностики большинства опухолей достаточно физикального обследования.

Поиск путей повышения эффективности новых схем химиотерапии прогрессирующего рака яичника с помощью сопроводительной иммунотерапии

Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш.

Место работы: Республиканский онкологический научный центр Министерства здравоохранения Республики Узбекистан, г. Ташкент

e-mail: sergei_kamyshov@mail.ru

Высокая вероятность прогрессирования или рецидивирования диссеминированных форм рака яичников (РЯ) при неуклонном росте заболеваемости определяет актуальность проблемы лекарственного лечения этой патологии. В последние годы было показано, что результаты применения паклитаксела в комбинации с карбоплатином у данной категории больных превосходят эффективность комбинации цисплатина и циклофосфамида. Ограничением в использовании дан-

ной схемы лечения является кумулятивная нейротоксичность как паклитаксела, так и карбоплатина. В связи с этим, продолжается активный поиск наиболее эффективной и менее токсичной комбинации за счет модификации режимов и использования сопроводительной иммунотерапии.

Цель работы. Изучение молекулярно-биологических маркеров опухоли в качестве критериев выбора методов сопроводительной экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ) у больных прогрессирующим РЯ.

Материалы и методы. Изучали данные 86 больных РЯ с III–IV клиническими стадиями, проходивших стандартное комплексное лечение, после которого у 34 (39,5%) пациенток наблюдалось прогрессирование заболевания и у 52 (60,5%) возникли рецидивы. Средний возраст больных составил $44 \pm 5,8$ лет. Эпителиальные опухоли смешанного типа встречались у 73 (84,9%) пациенток, опухоли стромального и герминогенного типа – у 13 (15,1%). Больные получали 6 циклов схемы паклитаксел в дозе 175 мг/м^2 3 ч и карбоплатин АUC5–7 (1 раз в 3 нед.). Больных разделили на группы:

1. контрольная без иммунотерапии – 32 (37,2%),
 2. ЭИФТ без плазмафереза – 29 (33,7%),
 3. ЭИФТ с плазмаферезом – 25 (29,1%).
- В качестве иммунотерапии использовали препарат тималин. В операционно-биопсийных гистологических препаратах опухоли изучали уровень экспрессии p53, HER-2/neu и EGFR.

Результаты. В контрольной группе больных РЯ наиболее часто наблюдалась картина хронической нейтропении 3–4 степени по шкале CTC-NCIC – у 27 (84,4%) пациенток, а также периферической – у 25 (78,1%) нейтропатии. Кроме того, диагностировалось угнетение миелопоэза, выявлялись токсические повреждения почек, миокарда, печени и других органов, а также признаки иммунодефицита.

Под влиянием ЭИФТ наблюдалось заметное уменьшение степени эндотоксического синдрома, а также улучшение гематологических и иммунологических показателей. После проведения ЭИФТ, токсичность 3–4 степени уже не встречалась, за исключением алопеции. Иммуностимулирующее действие ЭИФТ выражалось в активации преимущественно Т-лимфоцитов-хелперов и реализующего фагоцитарного звена. Наблюдалась тенденция к нормализации показателей гуморального иммунитета (В-лимфоциты, IgA, IgM, IgG).

Было показано, что снижение уровня p53 приводило к уменьшению медианы выживаемости без прогрессирования (progression-free survival, PFS) и медианы общей выживаемости (overall survival, OS). В отношении HER-2/neu и EGFR наблюдалась обратная зависимость. Снижение экспрессии p53 в опухолевой ткани наблюдалось у 62 (72,1%) больных РЯ. Из них у 42 пациенток одновременно отмечалась повышенная экспрессия HER-2/neu, а у 20 – повышение экспрессии EGFR. Медиана PFS у данной категории больных составила 8,7 мес. (95% CI 7,1–10,3; $p=0,041$), при этом в контрольной группе этот показатель составил – 7,5, в группе с ЭИФТ – 9,1 и в группе с ЭИФТ и плазмаферезом – 10,0 мес. Медиана OS составила 14,3 мес. (95% CI 13,2–15,4; $p=0,036$), в контрольной группе – 13,2, в группе с ЭИФТ – 14,4 и в группе с ЭИФТ и плазмаферезом – 15,4 мес. У остальных 24 (27,9%) больных, у которых наблюдалось повышение экспрессии p53 с одновременным снижением маркеров HER-2/neu и EGFR, эффективность лечения оказалась выше: медиана PFS составила 9,5 мес. (95% CI 8,4–10,6; $p=0,037$); из них в контрольной

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

группе – 8,2, в группе с ЭИФТ – 9,6 и в группе с ЭИФТ и плазмаферезом – 10,7 мес.

Медиана OS у этих пациенток составила 15,2 мес. (95% CI 14,0–16,4; $p=0,040$); в контрольной – 13,9, в группе с ЭИФТ – 15,6 и в группе с ЭИФТ и плазмаферезом – 16,0 мес. Всего по исследуемым группам, PFS в группе с ЭИФТ составила 9,3 мес. (95% CI 7,6–11,0), в группе с ЭИФТ и плазмаферезом – 10,2 мес. (95% CI 8,5–11,9) и в контрольной группе – 7,8 мес. (95% CI 6,5–9,1), ($p=0,036$). OS в группе с ЭИФТ составила 14,8 мес. (95% CI 12,4–17,2), в группе с ЭИФТ и плазмаферезом – 15,6 мес. (95% CI 13,2–18,0) и в контрольной группе – 13,6 мес. (95% CI 11,4–15,8; $p=0,041$).

Наблюдаемое отношение риска (hazard ratio, HR) прогрессирования в группе с ЭИФТ (HR0,808; 95% CI 0,682–0,934; $p=0,035$) снижается на 19,2% в сравнении с контрольной группой и отношение риска смерти (HR0,912; 95% CI 0,878–0,946; $p=0,037$) – на 8,8%. В группе с ЭИФТ и плазмаферезом эти показатели составили (HR0,692; 95% CI 0,604–0,780; $p=0,040$) и (HR0,855; 95% CI 0,787–0,923; $p=0,038$), и снижение их составило 30,8% и 14,7% соответственно.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о возможности улучшения эффективности современных схем лечения прогрессирующего и рецидивирующего РЯ с помощью методов сопроводительной иммунотерапии, включающей ЭИФТ. При этом наилучшие результаты после проведения после проведения лечения отмечались в группе больных, в которой в качестве сопроводительного лечения применялась ЭИФТ с прерывистым плазмаферезом.

Проведённые исследования позволили установить значимость изучения молекулярно-биологических маркеров опухоли для выбора наиболее оптимальной схемы ЭИФТ. Предварительная оценка уровня экспрессии молекулярно-биологических маркеров p53, HER-2/neu и EGFR позволяет выбирать более эффективный метод иммунотерапии в сопроводительном лечении прогрессирующего и рецидивирующего РЯ.

Изучение возможностей сопроводительной иммунотерапии в повышении эффективности результатов лечения прогрессирующего рака шейки матки

Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш.

Место работы: Республиканский онкологический научный центр Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (РОНЦ МЗ РУз), г. Ташкент

e-mail: sergei_kamyshov@mail.ru

Современные схемы химиотерапии (ХТ) прогрессирующего и рецидивирующего рака шейки матки (РШМ), включающие комбинацию пеметрекседа и цисплатина, позволяют улучшить результаты лечения этой тяжёлой категории больных. Несмотря на меньшую токсичность новой схемы ХТ в сравнении с комбинаций препаратов платины и фторпиримидинов, очень часто у больных возникают различные побочные эффекты, в первую очередь со стороны системы кроветворения и периферической нервной системы, а также метаболические нарушения. Методы иммунотерапии в онкогинекологической практике могут улучшить эффективность стандартных схем лечения. Однако до сих пор не определены наиболее значимые критерии выбора обоснованной иммунотерапии и прогнозирования течения болезни.

Цель работы. Изучение молекулярно-биологических маркеров опухоли в качестве критериев выбора методов экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ) у больных РШМ в процессе комбинированной терапии.

Материалы и методы. Изучали данные 94 больных РШМ с III–IV клиническими стадиями, проходивших лечение в РОНЦ МЗ РУз с 2009 по 2014 гг. и получавших стандартное комплексное лечение, после которого у 35 (37,2%) пациенток наблюдалось прогрессирование заболевания и у 59 (62,8%) возникли рецидивы. Средний возраст больных составил $46\pm 6,7$ лет.

Аденокарцинома встречалась у 12 (12,8%) пациенток и плоскоклеточный рак – у 82 (87,2%). Больные получали цисплатин в дозе 50 мг/м² и пеметрексед 500 мг/м² каждые 3 недели до прогрессирования заболевания или развития серьёзной токсичности. Больных разделили на группы: 1) контрольная без иммунотерапии – 34 (36,2%), 2) ЭИФТ без плазмафереза – 32 (34,0%), 3) ЭИФТ с плазмаферезом – 28 (29,8%). В качестве иммуномодулятора использовали препарат тималин. В операционно-биопсийных гистологических препаратах опухоли изучали уровень экспрессии p53, Bcl-2 и EGFR.

Результаты. В контрольной группе больных РШМ наблюдалось угнетение миелопоэза, выявлялись токсические повреждения почек, миокарда, печени и других органов, а также признаки иммунодефицита. Под влиянием ЭИФТ наблюдалось заметное уменьшение степени эндотоксического синдрома, выражавшееся в снижении молекул средней массы в плазме крови больных, уровня лейкоцитарного индекса интоксикации, а также степени клеточной деструкции тканей.

В группах с ЭИФТ наблюдалось существенное улучшение иммунологических показателей пациенток, что выражалось в снижении числа лейкоцитов, увеличении численности Т- и В-лимфоцитов, Т-хелперов и Т-супрессоров, нормализации уровня иммуноглобулинов, а также в повышении показателей спонтанного и стимулированного НСТ-тестов нейтрофилов. В контрольной группе наиболее частой токсичностью 3–4 степени по шкале СТС-NCIC была нейтропения (32,6%) и метаболические нарушения (27,3%). В числе побочных эффектов часто встречалась лейкопения, анемия, тромбоцитопения, а также реакции со стороны кожи, пищеварительной, периферической нервной, мочевыделительной, сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

После проведения ЭИФТ, токсичность 3–4 степени уже не встречались, за исключением алопеции. Было показано, что снижение экспрессии p53 приводило к уменьшению медианы выживаемости без прогрессирования (progression-free survival, PFS) и медианы общей выживаемости (overall survival, OS). В отношении Bcl-2 наблюдалась обратная зависимость. Повышение уровня EGFR встречалось редко, при этом не было выявлено влияние этого маркера на показатели PFS и OS. У 63 (67,0%) больных РШМ наблюдалось снижение экспрессии p53. Из них у 56 (59,6%) пациенток одновременно была отмечена повышенная экспрессия Bcl-2.

Медиана PFS у данной категории больных составила 6,7 мес. (95% CI 6,1–7,3; $p=0,023$), при этом в контрольной группе этот показатель составил – 5,5, в группе с ЭИФТ – 7,0 и в группе с ЭИФТ и плазмаферезом – 7,6 мес. Медиана OS составила 13,1 мес. (95% CI 12,5–13,7; $p=0,023$), в контрольной группе – 12,1, в группе с ЭИФТ – 13,3 и в группе с ЭИФТ и плазмаферезом – 13,8 мес. У остальных 31 (33,0%) больных, у которых наблюдалось повышение экспрессии p53 с одновременным снижением уровня Bcl-2, эффективность

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

проведённой терапии оказалась выше: медиана PFS составила 7,1 мес. (95% CI 6,4–7,8; $p=0,023$); из них в контрольной группе – 5,9, в группе с ЭИФТ – 7,5 и в группе с ЭИФТ и плазмаферезом – 8,0 мес.

Медиана OS у этих пациенток составила 13,8 мес. (95% CI 13,3–14,3; $p=0,023$); в контрольной – 12,7, в группе с ЭИФТ – 13,7 и в группе с ЭИФТ и плазмаферезом – 14,4 мес. Всего по исследуемым I, PFS) в группе с ЭИФТ составила 7,2 мес. (95% CI 6,5–7,9), в группе с ЭИФТ и плазмаферезом – 7,7 мес. (95% CI 7,2–8,2) и в контрольной группе – 5,7 мес. (95% CI 4,8–6,6), ($p=0,0031$). OS в группе с ЭИФТ составила 13,5 мес. (95% CI 11,3–15,7), в группе с ЭИФТ и плазмаферезом – 14,2 мес. (95% CI 12,1–16,3) и в контрольной группе – 12,4 мес. (95% CI 10,8–13,9; $p=0,0027$).

Наблюдаемое отношение риска (hazard ratio, HR) прогрессирования в группе с ЭИФТ (HR0,737; 95% CI 0,665–0,809; $p=0,035$) снижается на 26,3% в сравнении с контрольной группой и отношение риска смерти (HR0,911; 95% CI 0,868–0,954; $p=0,031$) – на 8,9%. В группе с ЭИФТ и плазмаферезом эти показатели составили (HR0,649; 95% CI 0,586–0,712; $p=0,037$) и (HR0,855; 95% CI 0,794–0,916; $p=0,034$), и снижение их составило 35,1% и 14,5% соответственно.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о возможности заметного улучшения эффективности новых схем лечения прогрессирующего РШМ с помощью методов сопроводительной иммунотерапии.

Наилучшие результаты после проведения лечения отмечались в группе больных, в которой в качестве сопроводительного лечения применялась ЭИФТ с прерывистым плазмаферезом. Показана важность предварительной оценки уровня экспрессии маркеров p53 и Vcl-2 у больных РШМ для выбора метода иммунотерапии в сопроводительном лечении.

Пути повышения качества жизни больных раком шейки матки с помощью методов иммунотерапии

Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш.

Место работы: Республиканский онкологический научный центр Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (РОНЦ МЗ РУз), г. Ташкент

e-mail: sergei_kamyshov@mail.ru

Лучевая терапия наряду с применением цитостатиков, которые применяются в комбинированном лечении РШМ, приводят к усилению иммуносупрессорного влияния хирургического вмешательства. Клинические проявления и лечение злокачественных новообразований гинекологической сферы приводят к возникновению различных психологических расстройств и также приводит к ухудшению качества жизни данной категории больных. Применение методов иммунотерапии позволяет не только улучшить непосредственные результаты лечения онкологических больных, но и увеличить продолжительность безрецидивного периода, выживаемость и качество жизни больных, подвергшихся радикальному лечению. В связи с этим, проблема разработки и внедрения современных методов иммунореабилитации больных РШМ и повышения качества их жизни в процессе и после химиотерапевтического лечения, является чрезвычайно актуальной в клинической онкологии.

Целью работы было изучения эффективности методов экстракорпоральной иммунофармакотерапии для лечения осложнений, связанных лечением и улучшения качества жизни больных раком шейки матки II–III стадий.

Материалы и методы. В обследование были включены 235 больных раком шейки матки (РШМ) T 2–3N0–1M0 стадий (II–III клинические стадии), проходивших обследование и лечение в РОНЦ МЗ РУз с 2009 по 2014 гг. Все больные РШМ получали стандартное комбинированное и комплексное лечение, включающее полихимиотерапию (ПХТ), оперативное вмешательство и лучевую терапию (ЛТ). Возраст обследованных больных РШМ составил от 21 до 74 лет, средний возраст – $46,3 \pm 6,3$ лет. У 127 (94,1%) обследованных больных гистологически был выявлен плоскоклеточный РШМ, у 8 (5,9%) пациенток – светлоклеточная аденокарцинома. Иммунотерапия проводилась в послеоперационном периоде. Больных разделили на 3 группы в зависимости от методов иммунотерапии: 1) контрольная (без иммунотерапии) 95 (40,4%) больных; 2) ЭИФТ 76 (32,3%) и 3) ЭИФТ + плазмаферез 64 (27,2%) пациенток.

Результаты. Проведение химиотерапии у больных РШМ проявлялось явлениями токсичности, из которых наиболее часто встречались анемия, лейкопения, ухудшение аппетита, тошнота, рвота, нарушения вкуса, аллопеция. Клинически у многих больных изменения показателей крови сопровождались ухудшением самочувствия (слабость, недомогание), а так же появлялись признаки активации латентной инфекции (подъем температуры тела до 38–39°C, перитуморальные воспалительные процессы).

Лучевая терапия, как правило, сопровождалась развитием лучевых реакций со стороны критических тазовых органов – мочевого пузыря и прямой кишки. Степень токсичности химиотерапии у больных РШМ устанавливали по шкале CTC-NCIC. В контрольной группе больных проведение химиотерапии приводило к выраженному проявлению признаков токсичности. После проведения ЭИФТ наблюдалось снижение проявлений токсичности химиотерапевтического воздействия у данной категории пациенток.

Третья и четвертая степень токсичности уже не встречались, за исключением такого специфического проявления, как аллопеция. Проведения ЭИФТ с плазмаферезом способствовало еще более выраженному снижению побочных проявлений цитостатического лечения на организм пациенток. У больных данной группы в половине случаев и более удалось купировать основные клинические проявления токсичности химиотерапии. Проведение иммунотерапевтических мероприятий позволило также в значительной степени снизить степень лучевых осложнений лучевых реакций со стороны тазовых органов.

Важнейшим критерием успешности проводимого лечения онкологических больных в последние годы признается качество их жизни. Под качеством жизни понимают интегральную оценку физического, психического и социального функционирования человека, основанную на его субъективном восприятии. Оценка качества жизни больных РШМ после проведенного лечения мы определяли по опроснику SF-36. Качество жизни больных РШМ после проведения иммунотерапевтических мероприятий было значительно выше, чем в контрольной группе пациенток, что выражалось в увеличении как физического, так и психического компонентов здоровья. Сумма баллов физического компонента здоровья после проведения ЭИФТ составила $257,0 \pm 45,3$, после ЭИФТ с плаз-

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

маферезом – 279,6±48,4, тогда как в контрольной группе больных без иммунокорректирующей терапии этот показатель составил 159,8±33,1 ($P<0,01$). Сумма баллов психического компонента здоровья в группе пациенток, где применяли ЭИФТ составила 227,6±45,4, в группе ЭИФТ с плазмаферезом – 252,4±47,7 и в контрольной группе – 182,4±37,4 ($P<0,01$).

Заключение. Проведённые исследования свидетельствуют о снижении проявлений токсичности химиотерапевтического лечения у больных раком шейки матки II–III стадий после проведения ЭИФТ. Также, проведение иммунотерапевтических мероприятий позволило в значительной степени снизить степень лучевых осложнений со стороны тазовых органов – мочевого пузыря и прямой кишки. Немаловажным эффектом иммунотерапии явилось улучшение качества жизни пациенток, что выражалось в повышении физического и психического компонентов здоровья.

Таким образом, проведенные исследования позволили сделать заключение о том, что наибольшей эффективностью в комбинированном лечении больных РШМ II–III стадий обладает схема иммунокоррекции, включающая прерывистый плазмаферез с последующей ЭИФТ, которая снижает основные клинические проявления токсичности химиотерапии, степень выраженности лучевых осложнений и приводит к повышению качества их жизни.

Изучение путей преодоления оксидантного стресса у больных раком шейки матки с помощью методов экстракорпоральной иммунотерапии

Камышов С.В., Пулатов Д.А., Юлдашева Н.Ш.

Место работы: Республиканский онкологический научный центр Министерства здравоохранения Республики Узбекистан (РОНЦ МЗ РУз), г. Ташкент

e-mail: sergei_kamyshov@mail.ru

Развитие злокачественных новообразований приводит к значительным изменениям в липидном составе и интенсивности реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) в опухоли и на уровне организма в целом. Опухолевая ткань способна к накоплению природных антиоксидантов, в результате чего в самой опухоли происходит подавление перекисного окисления липидов, а в нормальных тканях снижается антиоксидантная защита. В различных исследованиях было показано, что для рака пищевода, кардиального отдела желудка, легких и шейки матки, характерно повышение интенсивности спонтанной хемилюминесценции сыворотки крови, нарастающее при отсутствии эффекта от антибластной терапии. При злокачественном росте развивается дисбаланс между интенсивностью продукции антиоксидантных ферментов и свободнорадикального окисления и уровнем функциональной активности системы антиоксидантной защиты. В то же время, в настоящее время недостаточно работ, показывающих влияние проводимого лечения на процессы ПОЛ у больных раком шейки матки (РШМ).

Целью работы явилось изучение влияния методов иммунотерапии на процессы перекисного окисления у больных РШМ в процессе комбинированной терапии.

Материалы и методы. Объектом исследования служили 163 больных РШМ с II–III клиническими стадиями заболевания, проходивших лечение в онкогинекологическом отделении

РОНЦ МЗ РУз с 2009 по 2014 гг. и получавших стандартное комбинированное лечение. Все больные получали стандартное комбинированное и комплексное лечение, включающее полихимиотерапию (ПХТ), оперативное вмешательство и лучевую терапию (ЛТ).

Возраст обследованных больных РШМ был от 21 до 74 лет, средний возраст – 45,7±7,07 лет. Изучение данных анамнеза показало, что у большей части пациенток анамнез заболевания составил от 1 до 3 месяцев (у 47,3% больных). Иммунофармакотерапия проводилась в послеоперационном периоде. Больных разделили на 3 группы в зависимости от методов иммунотерапии: 1) контрольная (без иммунотерапии) 86 (52,8%) больных; 2) ЭИФТ 42 (25,7%) и 3) ЭИФТ + плазмаферез 35 (21,5%) пациенток.

Результаты. Проведение химиотерапии у обследованных больных проявлялось явлениями токсичности, из которых наиболее часто встречались анемия, лейкопения, лимфоцитопения, ухудшение аппетита, тошнота, рвота, нарушения вкуса, аллопеция. Лучевая терапия у больных РШМ, как правило, сопровождалась развитием лучевых реакций со стороны критических тазовых органов – мочевого пузыря и прямой кишки. Методы экстракорпоральной иммунофармакотерапии (ЭИФТ) были призваны, в первую очередь, уменьшить токсические проявления после проведения химио- и лучевой терапии, а также улучшить общее состояние после обширной хирургической операции у пациенток с онкогинекологическими заболеваниями. Интенсивность процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в эритроцитах больных РШМ изначально оказалась высокой и в группе больных без проведения методов иммунотерапии, снижение её по показателям диеновых конъюгатов (ДК) и малонового диальдегида (МДА), было маловыраженным.

Активность супероксиддисмутазы (СОД) была изначально сниженной. В то же время, в группах больных с проведением ЭИФТ отмечалось выраженное снижение окислительных процессов в эритроцитах, которое было наиболее заметно в группе с плазмаферезом. При изучении активности глутатион-зависимых ферментов, у пациенток была выявлена повышенная активность глутатион-S-пероксидазы (ГП), глутатион-S-редуктазы (ГР) и глутатион-S-трансферазы (ГТ), которая после проведения ЭИФТ имела тенденцию к снижению, что связано, вероятно, со снижением оксидантной нагрузки вследствие снижения гидроперекисей.

Активность каталазы, напротив, повышается в группах больных с иммунотерапией в 2–3 раза, тогда как в контрольной группе увеличение активности этого фермента незначительно. Ключевым ферментом антиперекисной защиты клеток считают СОД, инактивирующую супероксиданион радикал и работающую в клетке в каскаде с ферментами, способными разлагать перекись водорода – каталазой и ГП. При изучении данного показателя после проведения иммунотерапии было установлено его выраженное увеличение по сравнению с контрольной группой больных РШМ.

До настоящего времени остаются неизученными прогностически неблагоприятные системные метаболические сдвиги, сопутствующие развитию РШМ и, в определенной степени, способствующие опухолевой прогрессии, в частности, состояние процессов липопероксидации и антирадикальной защиты клеток. В то же время, известно, что чрезмерное образование свободных радикалов может быть одним из патогенетических факторов канцерогенеза. Наблюдаемая динамика

ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ХИРУРГИЯ)

МДА и каталазы у больных контрольной группы свидетельствует о диспропорции образования O_2 и H_2O_2 , усиливаемой повышением содержания глутатионзависимых ферментов (ГР, ГП и ГТ), участвующих в разложении гидроперекисей.

Заключение. Таким образом, у больных РШМ изначально, при сниженной активности СОД и каталазы, имело место увеличение активности глутатион-зависимых ферментов ГР, ГП и ГТ. Подобная динамика ферментативного звена антиоксидантной системы в злокачественных клетках указывает на ведущую роль глутатионзависимых ферментов в инактивации пероксидов. Кроме того, снижение активности СОД и каталазы может свидетельствовать о снижении генерации H_2O_2 , ингибирующей размножение клеток, в прогрессии РШМ.

Повышение содержания ГТ, ГП и ГР при одновременном снижении активности каталазы и СОД усиливает диспропорцию образования O_2 и H_2O_2 . Проведение в качестве сопроводительной терапии методов ЭИФТ позволяет в значительной степени снизить дисбаланс в системе ПОЛ/АОЗ у больных РШМ, вызванный как основным заболеванием, так и химиолучевым воздействием, повышающим уровень гидроперекисей в организме.

Влияние спленэктомии на В-клеточное звено гуморального иммунитета у больных раком желудка

Чулкова С.В.^{1,2}, Глухов Е.В.¹, Гривцова Л.Ю.¹, Тупицын Н.Н.¹, Стилиди И.С.¹

Место работы: 1. НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, г. Москва; 2. ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.Н. Пирогова Минздрава РФ, г. Москва
e-mail: chulkova@mail.ru

Цель. Изучение В-клеточного гуморального звена иммунитета у больных желудка.

Материалы и методы. В исследование включено 50 больных раком желудка. Из них 16 больных с I стадией, у 12 больных установлена II стадия, у 18 больных – III стадия и у 4 больных – IV стадия. Средний возраст больных составил 59 лет, в исследовании преобладали женщины. Все больные были разделены на две группы: 1 группа – больные с гастрэктомией и спленосохранной D2-лимфодиссекцией, 2-я группа – больные с гастрэктомией, D2-лимфодиссекцией и спленэктомией. До операции проанализировано 50 образцов периферической крови (ПК), через 3 месяца после хирургического лечения – 29 образцов.

Субпопуляции В-клеток ПК исследовались в реакции прямой иммунофлуоресценции с использованием тройной флуоресцентной метки. Учет реакции осуществлялся на проточных цитометрах (Facs Can, программа Lysys II и FacsCanto II, программа Facs Diva). Обработка данных: приложения WinMDI 2.8 и FCS3.0. Оценка экспрессии антигенов (CD20, CD21, CD23, CD38, HLA-DR, CD71, CD10, CD95, CD25, CD5, CD56 и легких цепей иммуноглобулинов IgG-λ и IgG-κ) проводилась в гейте CD19+ В-клеток. Использованы прямые конъюгаты моноклональных антител с флуорохромами: FITC – флуоресцеин, PE- фикоэритрин, PerCR – пиридининхлорофил, и двойной (тандемный) краситель сочетающий фикоэритрин с цианином 5 (PE-cy5).

Результаты и обсуждение. У 33% больных раком желудка на дооперационном этапе выявлено снижение относительного количества В-клеток (менее 5%) и у 38% – снижение абсолют-

ного количества. Через 3 мес. после операции оказалось сниженным: относительное количество В-клеток в 52% случаев, абсолютное содержание В-клеток в 31% случаев. При оценке субпопуляций В-клеток до хирургического лечения выявлено наличие значительного количества В-клеток со слабым уровнем экспрессии CD21+, выраженного числа CD23+ и случаи клональных В-клеток. Число CD19+CD5+ В-клеток в среднем составило 17,7%, а у 3 больных более 40%.

Выявлено, что часть этих клеток экспрессирует активационные антигены CD38+ и CD25+. Такая коэкспрессия может наблюдаться в пределах популяции В-клеток маргинальной зоны селезенки, возобновление которых происходит только в селезенке. В 1-й группе больных получены достоверные корреляции (до и после операции) между относительным и абсолютным количеством CD19+В-клеток, а также CD19+CD21+клеток. Во 2-й группе достоверно коррелировало (до и после операции) относительное количество В-лимфоцитов, CD5+ В-клеток, CD19+CD38+клеток.

Через 3 мес. после операции процент CD5+клеток достоверно возрос ($t = -6,015$ sig.<0,0001, $p = 0,013$), а относительное количество CD19+ лимфоцитов и CD19+CD21+ В-клеток снижалось ($p = 0,08$). Наибольшее число последних в организме аккумулировано в маргинальной зоне селезенки. При сравнении двух групп после операции выявлен высокий процент CD19+CD5+ В-клеток в группе больных со спленэктомией ($p = 0,049$), которые являются предшественниками функционально более совершенных, клонально несравнимо более разнообразных истинных В-клеток.

Заключение. Полученные данные демонстрируют нарушение состава субпопуляций В-клеток. Это может повлечь за собой снижение антителпродукции, например иммуноглобулина М, который играет важную роль в индукции апоптоза опухолевых клеток, а также нарушение процесса связывания антигенов инкапсулированных бактерий, следствием чего является повышенная восприимчивость организма к бактериальным инфекциям. Таким образом, у больных может наблюдаться ослабление как общего, так и противоопухолевого иммунитета.

Опыт успешного лечения больных в МНИОИ с диагнозом ранний рак желудка

Уткина А.Б., Колобаев И.В., Соболев Д.Д., Ермошина А.Д.

Место работы: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П.А. Герцена» Минздрава России
e-mail: tbuk82@yandex.ru

Введение. В структуре онкологической заболеваемости, рак желудка составляет 7%. На долю мужчин приходится 8,6%, на долю женщин 5,5%. Особое внимание заслуживает ранний рак желудка (РРЖ), который выделяется онкологами в отдельную категорию, благодаря хорошим прогностическим результатам. Общая пятилетняя выживаемость в данной группе больных после радикального хирургического лечения (R0) составляет 80–95%. Впервые, понятие раннего рака желудка было введено в клиническую практику исследователями Японского эндоскопического общества в 1963 году. На сегодняшний день, несмотря на актуальность лечения больных РРЖ эндоскопическими методами, предпочтение отдают экономным операциям, к которым относят клиновидную резекцию, проксимальную резекцию с сохранением кардии и дистальную резекцию с сохранением привратника.

ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ХИРУРГИЯ)

Цель исследования. Успешный опыт отбора когорты пациентов, подходящие под хирургическое лечение.

Материалы и методы. Ретроспективным методом, за период с 1994 по 2014 гг., проанализированы непосредственные и отдаленные результаты 100 больных, которым было выполнено хирургическое лечение поводу раннего рака желудка в МНИОИ им. П. А. Герцена. В клиническую группу исследования включены больные с клиническим диагнозом ранний рак желудка (РРЖ). Среди больных было 48 мужчин (48%), 52 женщины (52%). Возраст больных варьировал от 42 до 81 года, средний возраст – 62,43 года. Исходя из локализации опухолевого поражения, выделили: кардиальный отдел желудка – у 11 больных, у 2 больных рак кардиального отдела с переходом на нижнюю треть пищевода средняя треть, тело желудка – у 29 больных, пилорический отдел – у 58 больных, у 2 больных – мультицентричный рак. Морфологическая структура опухоли в данной группе разнородна, включала следующие типы: 1) высокодифференцированная аденокарцинома у 19, умереннодифференцированная у 30, низкодифференцированная у 12, перстневидноклеточный рак у 22, рак сложного строения у 17, который представлен низкодифференцированной аденокарциномой в сочетании с комплексными перстневидных клеток.

Из этого можно заключить, что в большинстве случаев имела место аденокарцинома. Исходя из классификации по Lauren, на долю интестинального, кишечного типа (IT) опухоли, которые включают в себя высоко-, умереннодифференцированную аденокарциному, приходится 49 случаев, в 51 случае с низкодифференцированной аденокарциномой, перстневидноклеточным раком и раком сложного строения – диффузный тип (DT). В зависимости, от локализации опухолевого процесса, морфологической структуры опухоли, выполнены следующие хирургические вмешательства: дистальные субтотальные резекции желудка у 58 больных (58%), гастрэктомия 25 (25%), проксимальные субтотальные резекции желудка 15 больным (15%), ЭОЖ у 1 (1%) больного.

Результаты. Все осложнения, возникшие в послеоперационном периоде, были подразделены на непосредственные и отдаленные результаты. Из непосредственных осложнений в раннем послеоперационном периоде при местно-распространенном раке желудка у 23 больных, выявлено ухудшение качества жизни в виде: диспепсического синдрома 16, железодефицитной анемии 6, компенсированный стеноз выходного отдела желудка 1, несостоятельность пищеводно-кишечного анастомоза, поддиафрагмальный абсцесс слева (панкреатогенный) 1. Большая часть осложнений купирована консервативной терапией.

Отдаленные сроки наблюдения за больными на сегодняшний день составляют от 7 до 240 месяцев. За период наблюдения, умерло 3 больных, при этом причиной смерти явилось не прогрессирование, генерализация опухолевого процесса по основному заболеванию, а сопутствующая, прежде всего, сердечно-сосудистая, патология. Таким образом, по результатам проведенного исследования, общая пятилетняя выживаемость составила 97,7% (Kaplan – Meier). Общая безрецидивная выживаемость 97,6%. Различия статистически достоверны ($p=0,010$, log rank).

Выводы. На сегодняшний день, базовыми прогностическими факторами раннего рака желудка являются глубина инвазии опухоли и наличие, в первую очередь, регионарных лимфогенных метастазов. Хирургическое лечение позволяет до-

биться не только успешных результатов, но и радикализма. Не стоит забывать, что группа больных с данной нозологией весьма гетерогенна, включает в себя опухоли с различным потенциалом к инвазивному росту и метастазированию. Поэтому, ключевым моментом проводимого клинического исследования, является грамотный отбор больных РРЖ, подлежащим хирургическому лечению.

Влияние чрескожной чреспечёночной холангиостомии при раке панкреогепатодуоденальной зоны на протеиназы и ингибиторы крови

Франциянц Е. М., Козлова Л. С., Мезенцев С. С., Газиев У. М.
Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону
e-mail: rnioi@list.ru

Ведущими симптомами при новообразованиях панкреогепатодуоденальной зоны (ПГДЗ) являются боль (70–90%) и механическая желтуха (до 95% наблюдений), которая в большинстве случаев является первым признаком заболевания и свидетельствует о его запущенности. Вне зависимости от продолжительности жёлчной гипертензии, при механической желтухе нарушается отток жёлчи из печени, что может найти своё отражение в изменениях состава и метаболизма острофазовых белков крови.

Цель исследования. Изучение компонентов калликреин-кининовой системы (ККС) и универсальных ингибиторов плазмы крови до и после чрескожной чреспечёночной холангиостомии (ЧЧХС) при раке головки поджелудочной железы (РГПЖ).

Материалы и методы. Наружная пункционная ЧЧХС выполнялась методом Сельдингера. Цитратная плазма крови взята от 46 больных РГПЖ, поступивших на лечение в РНИОИ (29 мужчин, 17 женщин, 44–76 лет, T 2–4N0M0), а также через 1 сутки после ЧЧХС. Кинетику ферментативных реакций ККС плазмы крови до ЧЧХС и в 1 сутки после неё определяли спектрофотометрическими методами, активность ингибиторов – методами ИФА с использованием стандартных тест-наборов. Полученные данные сравнивали с результатами исследования плазмы крови 39 практически здоровых доноров.

Результаты. Перед ЧЧХС в плазме крови всех больных были повышены: общая активность трипсиноподобных протеиназ (ОТП) в 2,3 раза, активность общего калликреина (ОК) в 2,4 раза; снижены: содержание общего прекалликреина (ОПК) в 2,7 раза и активность кининазы-1 (карбоксипептидазы N, КОП) – в 2,1 раза. Ингибиторная ёмкость плазмы крови у всех больных до ЧЧХС была достоверно снижена: количество α -2-макроглобулина (α 2M) оказалось ниже донорских данных в 1,7 раза, а α -1-протеиназного ингибитора (α 1ПИ) – в 1,3 раза. При развивающейся холемии главными проявлениями являются брадикардия, кожный зуд, падение артериального давления и понижение свертываемости крови. Патогенез первых двух симптомов недостаточно изучен, но, по-видимому, он не исчерпывается влиянием одной лишь задержки жёлчных кислот на чувствительные нервные окончания и блуждающего нерва. Считается, что симптомы боли, желтухи и холемии обусловлены токсическим влиянием на центральную нервную систему и периферические нервные окончания жёлчных кислот, а при резко выраженном холестазае и билирубина.

ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ХИРУРГИЯ)

Учитывая свойства ККС, симптомокомплекс механической желтухи может быть в большей степени связан с её патологической активацией при недостаточном ингибиторном контроле, что не освещалось в литературе до настоящего времени. На состояние ККС влияют очень многие факторы (ацидоз, токсические вещества опухоли, гормоны, липиды, обломки клеток, отрицательно заряженные поверхности и т.д.), продукт её метаболизма брадикинин опосредует химическое раздражение рецепторов практически любого метаболического пути. Брадикинин вызывает боль, замедление сердечных сокращений, дилатацию сосудов, понижает артериальное давление, повышает проницаемость микрососудов и, при образовании в больших количествах, может вызывать кожный зуд, попадая из капилляров микроциркуляторной сети кожи в околососудистое пространство и непосредственно воздействуя на тактильные рецепторы.

Временная холангиостома, обеспечивая наружное отведение желчи, улучшает состояние больных. Через 1 сутки после ЧЧХС ОТП осталась на прежнем уровне, активность ОК повысилась в 1,5 раза, содержание ОПК повысилось в 2,2 раза, активность КОП повысилась в 1,8 раза и практически соответствовала норме. Со стороны ингибиторов: $\alpha 2M$ увеличился в 4,6 раза, относительно фона, что выше нормы в 1,7 раза; содержание $\alpha 1PI$ возросло в 1,7 раза, сравнительно с фоновыми данными, что также было выше нормы в 1,3 раза.

В целом изменения ККС и ингибиторов в 1 сутки после ЧЧХС мы считали положительными и связывали их именно с этой манипуляцией, поскольку медикаментозные воздействия не менялись. Увеличение ОК относительно фоновых значений объяснимо с точки зрения реакции острофазового фермента на повреждение, во-вторых, нами определялось его общее количество, включающее и связанные с $\alpha 2M$ формы.

Одновременное повышение содержания ОПК в 2,2 раза свидетельствовало об улучшении белковосинтетической функции печени и способствовало улучшению баланса предшественник-фермент: баланс ОПК/ОК повышался на 44,4% ($p < 0,001$), что положительно влияло на микроциркуляцию, сосудистый тонус, текучесть крови и состояние эндотелия. Повышение ингибиторов обеспечивало своевременный контроль ферментативной активности, что имеет большое значение для состояния больного, поскольку обеспечивает эндогенную защиту от повреждающего действия протеолиза.

Заключение. Механической желтухе сопутствуют повышение давления в жёлчных капиллярах, их перерастяжение, повышение проницаемости стенок и обратная диффузия многих компонентов жёлчи в кровеносные капилляры, что вызывает метаболические нарушения, связанные с нарушением оттока жёлчи. По результатам проведённого исследования, механическая желтуха при РГПЖ сопровождается патологической активацией ККС и всех трипсиновых протеиназ крови, резким снижением ингибиторной ёмкости.

После ЧЧХС увеличение запаса ОПК (как прокагулянта), восстановление активности КОП, рост ингибиторов улучшают баланс «ОК/КОП» и «фермент-ингибитор» крови. В случаях полной обтурации жёлчевыводящих путей возможен разрыв жёлчных капилляров, что при контакте жёлчи с печёночной тканью, вызывает её повреждение и развитие билиарного гепатита. Скорее всего, при механической желтухе, вызванной РГПЖ, последнее имеет место, т.к. в 1 сутки после ЧЧХС общая активность трипсиновых протеиназ оставалась на уровне фоновых значений, т.е. для её блокирования было недостаточно даже увеличенной

активности эндогенных ингибиторов. Последнее предполагает перспективу разработки вспомогательных схем введения экзогенных ингибиторов непосредственно после ЧЧХС.

Тем не менее, основываясь на полученных данных, можно заключить, что проведение ЧЧХС в качестве первого этапа подготовки больных к панкреатодуоденальной резекции способствует улучшению белковосинтетической функции печени, реологии крови, печёночной и общей микроциркуляции, уменьшает биологическое действие брадикинина и значительно стимулирует эндогенные ингибиторы, что является важным моментом при подготовке больного к оперативному лечению.

Прогнозирование и профилактика острой печеночной недостаточности после обширных резекций печени по поводу первичных и метастатических опухолей»

Исаева А.Г.¹, Сидоров Д.В.², Ложкин М.В.², Петров Л.О.²

Место работы: 1. ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, 2. ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России
e-mail: sheer.brida@gmail.com

Цель исследования. Улучшение результатов лечения больных первичным и метастатическим раком печени за счет снижения риска развития пострезекционной печеночной недостаточности на основании оценки функциональных резервов печени.

Материалы и методы. Исследование включало две независимые выборки. В первую включены 53 пациента с метастатическим (метастазы колоректального рака) 48 (90,6%) и 5 первичным (9,4%) раком печени, всем пациентам помимо стандартного алгоритма обследования проводились метацитиновый дыхательный тест и динамическая сцинтиграфия печени. При выполнении анатомических резекций печени использован модифицированный воротный доступ с интрапаренхиматозным выделением глиссоновых пучков.

Больные 2-й группы ($n=35$) проходили стандартное клиническое и лабораторное обследование, пациентам не проводилась предоперационная оценка функционального резерва печени, при этом показатели общего билирубина, альбумина и протромбинового времени не выявили снижения функции печени. При резекциях печени применялся традиционный воротный доступ.

Пострезекционная печеночная недостаточность устанавливалась на основании критерия 50/50 при оценке на 5 день после операции.

Статистическая обработка проводилась с применением SPSS20.02 и STATISTICA 12.5. Определение эффективности диагностических методов включало анализ характеристических кривых (ROC). Количественная оценка характеристических кривых произведена, расчетом площади под ней (AUC).

Результаты и обсуждение. Установлена сильная прямая положительная корреляция ($r = 0.706$) между показателями 13С-метацитинового дыхательного теста и результатами гепатосцинтиграфии. Анализ операционных характеристик показал повышение специфичности ($SP \geq 77\%$), диагностической точности ($Ac \geq 79\%$) и прогностической ценности отрицательного результата ($-VP \geq 100\%$) при комплексном применении двух диагностических методов на дооперационном этапе. Частота возникновения ПРОПН в 1-й группе достоверно вдвое

ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ХИРУРГИЯ)

ниже аналогичного показателя в контрольной (15,1% и 26,8% соответственно ($p < 0,001$)).

Заключение. Проведенное исследование позволяет считать оба метода 13 С-метацетинового дыхательного теста и динамической скинтиграфии печени равносильными и рекомендовать применение их сочетания в качестве компонента предоперационной оценки риска развития пострезекционной печеночной недостаточности с разработкой дальнейшей стратегии хирургического лечения.

Начало активного использования диагностических тестов оценки функционального резерва печени, в комплексе с применением модифицированного воротного доступа при выполнении анатомических резекций печени привело к значительному снижению частоты возникновения ПРОПН у больных первичным и метастатическим раком печени.

Профилактика и лечения спаечной болезни брюшины

Китаев А.В.¹, Кобрин В.И.¹, Айрапетян А.Т.¹, Зубрицкий В.Ф.³, Вихрев С.В.⁴, Гасанов А.Г.¹, Раскатова Е.В.²

Место работы: 1. Кафедра госпитальной хирургии ГКА им. Маймонида, г. Москва; 2. ГБУЗ МО «НЦРБ», г. Ногинск; 3. ФГБОУ ВПО МГУПП, г. Москва; 4. ФГМУ «Медицинский центр при Спецстрое России», г. Москва
e-mail: ellen2107@mail.ru

Актуальность. Низкий процент адгезивных процессов либо полное их отсутствие в брюшной полости мы наблюдали при выполнении повторных оперативных вмешательств по поводу злокачественных новообразований ЖКТ с применением внутриполостной гипертермической химиотерапии (ВГХТ). Опыта применения 5-фторурацила (5-FU) для уменьшения адгезивных процессов в брюшной полости в доступной литературе нами не найдено, но имеются сообщения об успешном применении 5-FU для уменьшения процессов рубцевания в офтальмологии, нейрохирургии и пластической хирургии.

Цель исследования. Провести ретроспективный анализ антиадгезивного действия 5-FU при операциях на органах брюшной полости по поводу злокачественных новообразований с применением в раннем послеоперационном периоде локальной пролонгированной внутрибрюшной химиотерапии (ЛПВХ).

Материалы и методы. В исследование включены 145 пациентов, оперированных ранее по поводу различных заболеваний органов брюшной полости и малого таза. Мужчин было – 74 (51,1%), женщин – 71 (48,9%). Все пациенты были разделены на 4 группы: группа I – 34 (23,5%) человека, составили пациенты, которым были проведены операции с применением метода ЛПВХ (5-FU), и в последующем выполнялись повторные циторедуктивные операции (Second look-1,2,3 и более), во время которых кроме распространенности злокачественного процесса оценивался также качественный и количественный характер спайкообразования; группа II – 28 (19,3%) пациентов, которым были проведены операции с применением метода ЛПВХ 5-FU однократно, группа III – 33 (22,7%) пациента, которым после радикальных и циторедуктивных операций без ЛПВХ 5-FU выполнялись повторные операции. Группа IV – 50 (34,5%) пациентов, которым были проведены повторные операции без применения метода ЛПВХ 5-FU однократно. В возрасте 20–28 лет 3 человек (2,1%), 30–39 лет было – 11 человек (7,6%), 40–49 лет – 19 человека (13,1%), 50–59 лет – 45 человек (31,0%); 60–69 лет – 41 пациента

(28,3%), старше 70 лет – 26 человек (17,9%). Всем пациентам опытных групп в послеоперационном периоде от 1 до 5 суток проводилась ЛПВХ раствором 5-FU по разработанной нами методике.

Нами отмечено отсутствие спаечных процессов на висцеральной и париетальной брюшине, и, кроме того, полная репарация париетальной брюшины после перитонэктомии в I группе, несмотря на кратность выполняемых оперативных вмешательств. При обследовании I и II групп в отдаленном послеоперационном периоде у всех пациентов также отмечено отсутствие признаков адгезиогенеза в брюшной полости. У больных без применения ЛПВХ (5-FU) признаки спаечной болезни брюшины наблюдали в 56% случаев.

Результаты и обсуждение. Таким образом, кроме основного противоопухолевого свойства ЛПВХ выявлен и достоверно подтвержден противоспаечный эффект р-ра 5-FU.

Выводы. Таким образом, помимо основного цитостатического эффекта, инстиляция внутрибрюшинно достаточного объема раствора 5-FU является эффективным методом профилактики и лечения спаечной болезни брюшины.

Значение вариантного строения висцеральных сосудов при хирургическом лечении больных раком желудка

Седов В.М., Данилов И.Н., Яицкий А.Н., Захаренко А.А., Вовин К.Н., Беляев М.А., Трушин А.А., Тен О.А.

Место работы: Кафедра факультетской хирургии (зав. – проф. В.М. Седов), НИИ хирургии и неотложной медицины (дир. – академик РАН проф. С.Ф. Багненко), ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова» Минздрава РФ
e-mail: vovinmd@gmail.com

Цель. Разработать алгоритм и технические аспекты выполнения лимфодиссекции при радикальных оперативных вмешательствах у пациентах, страдающих раком желудка, с учетом вариантного строения висцеральных сосудов.

Материалы и методы. В настоящее время в стандарт предоперационного обследования больных раком желудка входят: видеоэндоскопическая эзофагогастроуденоскопия с биопсией, морфологическое исследование биопсийного материала, МСКТ органов брюшной полости, рентгенография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование малого таза. Дополнительно в объем исследования больных могут быть включены эндоскопическая сонография, МСКТ органов грудной клетки и малого таза, диагностическая лапароскопия для исключения перитонеального метастазирования.

Помимо вышеперечисленного, в клинике факультетской хирургии ПСПбГМУ им.акад. И.П. Павлова с октября 2013 г. рутинным диагностическим методом обследования в предоперационном периоде у больных раком желудка является выполнение мультиспиральной компьютерной томографии в ангиографическом режиме с целью визуализации вариантов строения висцеральных сосудов. Данное исследование на дооперационном этапе позволяет планировать технические варианты выполнения мобилизации желудка и адекватную конкретному случаю лимфодиссекцию, уровень перевязки и пересечения сосудов. По настоящее время это исследование выполнено 91 больному страдающему раком желудка. МСКТ-ангиография выполнялась на 64-срезовом компьютер-

ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ХИРУРГИЯ)

ном томографе «Optima 660», General Electric, с использованием контрастных препаратов (ультравист, оптирей, омникап 300–370 мг/мл 50–100 мл).

Результаты. У 60 пациентов чревный ствол был представлен типичной трифуркацией – селезеночной артерией (СА), общей печеночной артерией (ОПА) и ЛЖА. У 31 (34,1%) пациентов выявлена вариантная анатомия висцеральных сосудов. Учитывая тщательное дооперационное обследование, все пациенты были радикально оперированы в объеме гастрэктомии или дистальной субтотальной резекции желудка, выполнялась лимфодиссекция в объеме D2 и D2+.

Начальный этап мобилизации желудка стандартизован и заключается в отделении желудочно – ободочной связки (большого сальника) от поперечного отдела ободочной кишки. Данным приемом достигается диссекция лимфатических узлов групп 4d, 4sb, становится доступной хорошему обзору сальниковая сумка, достоверно исключается распространение опухоли на поджелудочную железу и в забрюшинное пространство.

В случае выполнения гастрэктомии, при дальнейшей мобилизации по большой кривизне к пищеводу лигируются левые желудочно – сальниковые сосуды, короткие желудочные артерии при этом удаляются лимфатические узлы группы 4sa. Далее производится диссекция тканей ниже привратника, лигируется правая желудочно – сальниковая артерия с удалением лимфатических узлов 6 группы. Желудок оказывается полностью мобилизованным со стороны большой кривизны. После диссекции в надпилорической зоне с удалением лимфатических узлов 5 группы, пресекалась 12 – перстная кишка.

Дальнейшая супрапанкреатическая лимфодиссекция зависела от выявленных до операции особенностей строения артериального дерева. У 9 пациентов с наличием отхождения от ЧС выраженных артериальных стволов к диафрагме, желудку, печени (9,9%), выполнялся комбинированный подход к лимфодиссекции. Преимущественно осуществлялся латеральный – медиальный подход – последовательно выполнялась диссекция групп лимфатических узлов 12a, 8a и 11d, 11p. Достоверно визуализировались собственная печеночная артерия (СПА) и ОПА, СА. Контролируя и используя как ориентир их стенки, осуществлялась диссекция в зоне 9 и 7 групп лимфатических узлов.

Перевязка и пересечение сосудов ведущих к желудку, осуществлялись у их основания, после определения их органной принадлежности. После завершения супрапанкреатической диссекции дальнейший ход операции не отличался от классического. У 3(3,3%) пациентов отсутствовала ОПА, ЛПА и правая печеночная артерии (ППА) отходили собственными стволами от ЧС. В данном случае осуществлялась препаровка печеночно – двенадцатиперстной связки и печеночно – желудочной связки с удалением жировой клетчатки, лимфатических сосудов и узлов групп 12a, 8a вдоль обеих артерий. Далее, после выявления их устьев осуществлялась диссекция узлов 9 и 7 групп, перевязка у основания ЛЖА.

После этого осуществлялась диссекция 11p и 11d групп лимфатических узлов. У 4(4,4%) больных выявлен вариант строения висцеральных сосудов, при котором ППА отходила от ВБА. В данном случае осуществлялась диссекция по ходу артерии в печеночно – двенадцатиперстной связке, до верхнего контура поджелудочной железы. В 4(4,4%) случаях выявлена aberrантная краниальная ЛПА, отходящая от ЧС с последу-

ющим отхождением ЛЖА. При такой особенности строения артерий высок риск перевязки краниальной ЛПА под видом ЛЖА с возможным дальнейшим развитием некроза левой доли печени. Исходя из этого лимфодиссекция выполнялась в двух направлениях – удалялись группы лимфатических узлов 12a и 8a.

Далее осуществлялась диссекция от печени по стволу краниальной ЛПА с её скелетированием на всем протяжении с визуализацией основания ЛЖА и последующей её перевязкой. После этого осуществлялась диссекция по ходу селезеночной артерии (11p, 11d), и диссекция в зоне чревных лимфатических узлов (9 группа). В 3(3,3%) случаях ППА отходила от ВБА и имелась aberrантная ЛПА, отходящая от ЧС с последующим отхождением ЛЖА. При данном варианте строения сосудов соблюдались принципы диссекции изложенные выше. Следует обратить внимание на то, что от краниальной ЛПА к желудку может отходить не только крупная артериальная магистраль – левая желудочная артерия, достоверно выявляемая при МСКТ в ангиорежиме, но и более мелкие артериальные ветви.

Все ветви идущие к желудку перевязывались у основания. У 4(4,4%) больных ЧС был представлен бифуркацией ОПА и СА, ЛЖА отходила от АО. В этом варианте выполнялся медиальный подход к лимфодиссекции. Производилось вскрытие брюшины по верхнему краю поджелудочной железы, создавались окна по обе стороны от АО и основания ЛЖА с диссекцией группы 7 лимфатических узлов, элементами парааортальной лимфаденэктомии – удалением группы 16a2 и перевязкой ЛЖА в месте её отхождения от АО. Необходимость расширения лимфодиссекции до парааортальной группы мы обосновывали тем, что при данном строении висцеральных сосудов, по ходу следования лимфы вдоль ЛЖА к АО отсутствует 9 группа лимфатических узлов.

Далее производилась диссекция группы 9 и медиально – латеральная диссекция направо с удалением групп 8a и 12a, и налево – диссекция групп 11p и 11d. В случае отхождения ОПА (2 пациента, 2,2%) или СА (1 пациент, 1,1%) от АО выполнялся латеральный подход, от печени и ворот селезенки к АО, так же с элементами парааортальной лимфодиссекции – удалением лимфатических узлов группы 16a2. В 1 случае был выявлен единый ЦМС. Основание верхней брыжеечной артерии находилось над верхним краем поджелудочной железы, учитывая это, при выполнении диссекции 9 группы лимфатических узлов была выполнена диссекция и 14a группы. ВБА была выделена от ЧС до верхнего контура поджелудочной железы.

После всех выполненных операций лимфатические узлы маркировались согласно классификации Японской Ассоциации по лечению рака желудка (JGCA, 2010), с параллельной привязкой к уровню расположения на магистральном сосуде. У всех оперированных больных специфических осложнений, связанных с объемом лимфодиссекции не было.

Выводы.

1. Выполнение мультиспиральной КТ в ангиографическом режиме на дооперационном этапе является эффективным способом визуализации магистральных сосудов.
2. Мультиспиральная КТ в ангиографическом режиме позволяет планировать объем и технику оперативного вмешательства, снизить интраоперационные риски повреждения артериальных стволов, более прецизионно выполнить лимфодиссекцию.

ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ХИРУРГИЯ)

- Каждый третий пациент, страдающий раком желудка имеет вариантную анатомию висцеральных сосудов.
- Мультиспиральная КТ в ангиографическом режиме может быть рекомендована как рутинное исследование всем пациентам, которым планируется оперативное лечение на верхнем этаже брюшной полости.

20-летний опыт применения функционально полноценных операций на желудке

Яковец Ю.И., Бондарь В.Г., Попович А.Ю., Богданов Б.А., Седаков И.Е., Ладур А.И., Заика А.Н., Готовкин С.И.

Место работы: Республиканский онкологический центр им. профессора Г.В. Бондаря г. Донецк
e-mail: dimaco1986@gmail.com

Цель. Изучить непосредственные, функциональные и отдаленные результаты гастрэктомий выполненных в Республиканском онкологическом центре за 20-летний период.

Материалы и методы. Республиканский онкологический центр им. Г.В. Бондаря обладает опытом лечения более 15 000 больных раком желудка. Изучены непосредственные, отдаленные и функциональные результаты гастрэктомий, выполненных у 1435 больных раком желудка, оперированных в центре за двадцатилетний период. Во всех случаях применен муфтообразный пищеводно-тонкокишечный анастомоз. Мужчин было 954 (66,5±1,3%), женщин – 481 (33,5±1,3%). Средний возраст составил 58,6 лет. Сопутствующие заболевания имели место у 319 (22,23±1,1%) пациентов, при этом наиболее часто отмечалась патология сердечно-сосудистой системы – 143 (10,0±0,8%). В гистологическом строении опухоли превалировала аденокарцинома – 60,0±1,3% наблюдений. Распространенность опухолевого процесса соответствовала I стадии – у 56 (3,9±0,51%) больных, II–III стадиям – у 953 (66,41±1,25%) пациентов. В 426 (29,69±1,21%) наблюдениях отмечена IV стадия болезни.

Результаты. Из 1435 больных, которым была выполнена гастрэктомия, интраоперационные осложнения отмечены у 245 (17,1±1,0%) больных. Наиболее частыми интраоперационными осложнениями были ятрогенное повреждение селезенки – 220 (89,8±1,9%) больных.

Послеоперационные осложнения наблюдались у 159 (11,1±0,8%) пациентов, у которых имели место 222 различных осложнений. Наиболее часто имели место гнойно-септические осложнения. При этом, несостоятельность швов анастомоза имела место только у 19 (1,3±0,3%) пациентов. Не установлено зависимости частоты данного осложнения от периода времени.

Послеоперационная летальность составила 4,5±0,6% (65 больных). В структуре послеоперационных осложнений преобладали осложнения со стороны системы РАСК (регуляции агрегатного состояния крови) – тромбоз легочной артерии, кровотечение, тромбоз мезентериальных сосудов. Несостоятельность швов анастомоза послужила причиной летального исхода в 9 (0,6±0,2%) наблюдениях.

Функциональные результаты изучены в сроки 1–240 месяцев после операции.

Рубцовый стеноз пищеводно-кишечного анастомоза в различные сроки после операции наблюдался у 6,4±0,65% больных, рефлюкс-эзофагит в 6,7±0,7%, демпинг-синдром наблюдался у 7,7±0,7% пациентов.

Медиана выживаемости составила 35,9 мес. (95% ДИ

31,0 мес. – 42,0 мес.). При этом, при простой операции медиана выживаемости составила Me0 = 43,9 мес. (95% ДИ 37,8 мес. – 50,8 мес.), при расширенной – Me1 = 35,3 мес. (95% ДИ 9,4 мес. – 57,7 мес.), при комбинированной – Me2 = 26,3 мес. (95% ДИ 22,2 мес. – 34,8 мес.), при комбинированной, расширенной – Me5 = 11,4 мес. (95% ДИ 4,8 мес. – 22,5 мес.), при симультанной, расширенной – Me6 = 11,0 мес. (95% ДИ 7,9 мес. – 39,2 мес.). При сравнении кривых выживаемости выявлено статистически значимое различие между группами (p<0,001 при использовании логрангового критерия).

Опыт лечения больных раком внепеченочных желчных протоков с применением брахитерапии

Седаков И.Е., Богданов Б.А., Семикоз Н.Г., Жильцов А.В., Антипов В.Н., Грабовский О.А., Бондарь А.В.

Место работы: Республиканский онкологический центр им. проф. Бондаря Г.В., г. Донецк
e-mail: dimaco1986@gmail.com

Цель исследования. При холангиоцеллюлярном раке в большинстве случаев лечение сводится к дренирующим операциям и проведению химиолучевой терапии. Дистанционная лучевая терапия имеет ограниченное применение в связи с невозможностью подвести к этой зоне высокой дозы излучения из-за тесного соседства с критическими органами. Альтернативой в данном случае может выступать брахитерапия. В связи с чем целью данного исследования было проанализировать результаты лечения больных раком внепеченочных желчных протоков с применением брахитерапии.

Материалы и методы. В РОЦ им. проф. Г.В. Бондаря за период 2013–2014 года пролечено 11 больных с верифицированной местнораспространенной и метастатической холангиокарциномой, осложненной механической желтухой с применением внутрипросветной лучевой терапии. Брахитерапия проводилась с использованием аппарата GammaMed Plus HDR фирмы Varian с радиоизотопом иридий (192). Суммарная очаговая доза составила 20 Гр.

Всем больным была выполнена лапаротомия. Дренаж-проводник для внутрипросветного аппликатора устанавливался во всех случаях интраоперационно.

У 8 больных для ликвидации желтухи оперативному вмешательству предшествовало чрескожно-чреспеченочное дренирование желчевыводящих протоков под УЗИ-контролем. У больных с раком дистального отдела холедоха на высоте механической желтухи выполнялась холецистэктомия, дренирование по Вишневскому и подведение дренажа к опухоли через культю пузырного протока для последующего проведения брахитерапии.

Результаты. Разработанная методика лечения неоперабельного рака внепеченочных желчных протоков была выполнена на 11 пациентам. В 3 случаях брахитерапия была дополнена дистанционной лучевой терапией на метастазы в печень. Во всех случаях в плане комбинированного лечения больные получали химиотерапию по стандартным схемам, из них 5 больным выполнялась внутриартериальная полихимиотерапия через катетер, установленный в печеночную артерию интраоперационно.

Выживаемость в представленной группе наблюдения составила 82,2%, 51,3%, 35,7% за 6, 12, 24 месяцев соответственно и коррелировала со стадией заболевания. У 1 больного на фоне проведения брахитерапии выявлен сегментарный

ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ХИРУРГИЯ)

тромбоз воротной вены, который разрешен консервативно. У 2 больных курс брахитерапии был временно приостановлен из-за явлений холангита.

Заключение. Данная методика позволила подвести более высокую дозу облучения к опухоли, обеспечивая минимальную частоту и тяжесть проявления постлучевых осложнений со стороны критических органов. Сопоставляя полученные нами данные результатов лечения и данные, представленные в литературе, можно сделать вывод, что брахитерапия может рассматриваться как эффективный метод при лечении рака внепеченочных протоков.

Варианты операций на поджелудочной железе при верхней абдоминальной эвисцерации с редкими вариантами мультиорганных резекций

Алиев С.А., Лабазанов М.М., Магомедов С.М., Курбанов К.А., Рохоев Х.Н

Место работы: ГБУ РД «НКО «Дагестанский центр грудной хирургии»

e-mail: saparcha@mail.ru

Высокий риск и техническая сложность одномоментных комбинированных расширенных мультиорганных эвисцераций при местно-распространенном раке желудка и ободочной кишки определяют различную идеологию хирургической тактики. При местно-распространенном раке желудка, ободочной кишки в составе комбинированных вмешательств доминирует резекция поджелудочной железы. Радикальная операция предусматривает, в том числе, левую и правую верхнюю абдоминальную эвисцерации с редкими вариантами мультиорганных резекций. Дифференциальная диагностика метастазов в поджелудочную железу сложный раздел клинической медицины и составляет 5% (S. Grippa et al., 2006). В ведущих специализированных центрах они решены на должном уровне.

Материалы и методы исследования. Наряду с традиционными методами исследований, подтверждающих рак пищевода и кардии, мы изучили электромиографические показатели проксимальных сегментов пищеварительного тракта с мониторинговым контролем (МХ-03), ультрасонографией, бронхоскопией и КТ в комплексной оценке метастазирования рака пищевода. Дифференциальная диагностика метастазов почечно-клеточного рака в поджелудочную железу и нейроэндокринных неоплазий с включением эндо-УЗИ, КТ, МРТ самостоятельный раздел лучевой диагностики на этапе становления. Вторичное поражение поджелудочной железы метастатического характера, нами установлено лишь ретроспективно после патогистологического заключения (n=8).

В основу работы положен 15 летний опыт (с 2000 по 2014 г.) онкохирургического лечения 621 больных, 479 из которых кардиального, кардиоэзофагеального онкохирургического профиля (I группа) и II группа больных (n=144) с осложненной опухолью ободочной кишки, III группа больных (n=8) – с метастатическим поражением поджелудочной железы почечно-клеточной природы и нейроэндокринных неоплазий. 226 больным удалось выполнить операции в объеме: проксимальной резекции желудка или гастрэктомии, 186 больным выполнена гастроэзофагеальная, эзофагосубтотальная резекция, 29 больным – трансхиатальная экстирпация пищевода с эзофаго-коло анастомозом, 14 больным- экстирпация культи желудка, 4 больным- гастрэзофагэктомия; 144 боль-

ным-левая и правая гемиколэктомия, комбинированные расширенные операции.

Возраст оперированных больных обеих групп в среднем 66 лет, 80% составили III–IV стадия, 30% «пациенты-отказники» прооперированные от 2 до 6 раз в различных учреждениях Республики.

В первой группе больных были выполнены радикальные операции повышенной сложности с летальностью 2%. Во вторую группу больных (n=144) включены пациенты с осложненными формами опухоли ободочной кишки.

В радикальные операции включены группы больных, в том числе, с левой и правой верхней абдоминальной эвисцерацией с редкими вариантами мультиорганных резекций. Частота резекций или удаление смежных органов колебалась от 2 до 8 органов (от диафрагмы, легкого, магистральных сосудов брюшной полости, поджелудочной железы, почки, надпочечников). Проведен сравнительный анализ непосредственных результатов комбинированных и изолированных операций. Количество послеоперационных осложнений после комбинированных операций составило 16%, преимущественно за счет панкреатита, после изолированных вмешательств лишь – 4%. При этом очень важным представляется решение проблемы несостоятельности швов пищевода анастомоза в первой и во второй группах.

Варианты операций на поджелудочной железе при местно-распространенном раке желудка, ободочной кишки были представлены следующим образом (n=69):

1. Дистальная субтотальная резекция (n=22);
2. Плоскостная резекция (n=17);
3. Парциальная, сегментарная резекции (n=27);
4. Панкреатодуоденальная резекция (n=2);
5. Изолированная резекция головки (n=1);

Процент послеоперационных осложнений на 69 наблюдений составил 33% с одним летальным исходом, после комбинированной расширенной правосторонней гемиколэктомии в сочетании с панкреатодуоденальной резекцией.

Таким образом, выполнение комбинированных операций у больных со злокачественными новообразованиями, несмотря на технические сложности вполне оправданы.

Постспленэктомический панкреатит, деструктивный панкреатит культи поджелудочной железы, секвестрация железы с панкреатической фистулой и кровотечением свидетельствуют о том, что нужно пересмотреть методы обработки культи поджелудочной железы с учетом позиции ведущих онкоклинков с использованием прецизионной техники с сохранением краевого сосуда, аппаратного шва и расширением показаний от методики fish mouth с дополнительным швом панкреатического протока до панкреатэктомии.

Непосредственные результаты выполнения гастропанкреатодуоденальных резекций больным злокачественными опухолями, локализовавшимися в смежных с поджелудочной железой органах

Шостка К.Г., Ильин К.С., Павленко А.Н., Арутюнян К.В., Сахаров А.А., Градусов А.А., Роман Л.Д.

Место работы: Ленинградский областной онкологический диспансер, г. Санкт-Петербург.

e-mail: konstilin@yandex.ru

Актуальность проблемы. Несмотря на развитие средств и методов диагностики, повышение квалификации медицин-

ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ХИРУРГИЯ)

ского персонала, местно-распространенные формы рака органов желудочно-кишечного тракта встречаются достаточно часто. При распространении опухоли на головку поджелудочной железы возникает необходимость выполнения гастропанкреатодуоденальной резекции.

Материалы и методы. В исследование включены 13 пациентов, перенесших в период с 2008 по 2014 год гастропанкреатодуоденальную резекцию при злокачественных опухолях, локализовавшихся в смежных с поджелудочной железой органах. 5 пациентов (38,5%) страдали раком желудка, в 3 наблюдениях (23,1%) был диагностирован рак толстой кишки, рак почки и злокачественное новообразование двенадцатиперстной кишки встретились по 2 случая заболевания (15,4%), у 1 больного (7,7%) выявлен первично-множественный синхронный рак с поражением двенадцатиперстной и толстой кишки. Магистральные сосуды в опухолевый процесс вовлечены не были. В 9 случаях (69,2%) диагностирована первичная опухоль, в 4 (30,8%) – рецидив заболевания после предшествовавшего хирургического или комбинированного лечения. У 1 больного (7,7%) выявлен солитарный метастаз в печень, потребовавший выполнения симультанной резекции печени. По результатам гистологического исследования в 7 случаях (53,8%) выявлена аденокарцинома различной степени дифференцировки, у 2 пациентов (15,4%) почечноклеточный рак, и по 1 наблюдению (7,7%) – GIST, лимфома, меланома и злокачественный карциноид. Во всех случаях гистологически подтверждено распространение опухоли на головку поджелудочной железы, метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов верифицировано в 3 случаях (23,1%).

Результаты. Всем пациентам выполнены радикальные гастропанкреатодуоденальные резекции, расширенные адекватным объемом лимфодиссекции. У 4 больных (30,8%) оперативное вмешательство было выполнено в комбинированном варианте: резекция ободочной кишки в 3 случаях (23,1%) и резекция печени с нефрадреналэктомией у 1 пациента (7,7%).

Интраоперационные осложнения отмечены во время 2 вмешательств (15,4%), в обоих случаях это были кровотечения. Тем не менее, объем интраоперационной кровопотери во всех наблюдениях не превысил 1000 мл. Послеоперационные осложнения диагностированы у 4 пациентов (30,8%): в 2 случаях (15,4%) – очаговый панкреонекроз, в 1 наблюдении (7,7%) – острый послеоперационный панкреатит и у 1 больного развилось эрозивное желудочное кровотечение. Нагноение раны выявлено также в 1 случае. Иных осложнений не было, все пациенты были выписаны из стационара.

Выводы. Выполнение гастропанкреатодуоденальной резекции при опухолевом поражении смежных органов безопасно для пациентов и не сопровождается послеоперационной летальностью. Необходимость выполнения гастропанкреатодуоденальной резекции при местно-распространенных опухолях с вовлечением головки поджелудочной железы не должно являться противопоказанием к оперативному лечению.

Ранний послеоперационный период при выполнении радиочастотной термоабляции

Козлов С.В., Каганов О.И., Савельев В.Н., Ткачев М.В., Козлов А.М., Швец Д.С., Ткачева В.М.

Место работы: Самарский областной клинический онкологический диспансер

e-mail: m9277477577@mail.ru

Цель исследования. Оценить результаты применения озонотерапии в послеоперационном периоде с целью профилактики и лечения «постабляционного» синдрома у больных с метастазами колоректального рака (КРР) в печени.

Материалы и методы. В 2005–08 году на базе ГБУЗ Самарского областного клинического онкологического диспансера 98 больным было выполнено чрескожная радиочастотная термоабляция (РЧА) метастазов колоректального рака в печени под контролем УЗИ. В послеоперационном периоде 58 пациентам, которые вошли в основную группу исследования, с целью профилактики и лечения «постабляционного» синдрома был применен метод озонотерапии.

Пациентам контрольной группы (n=40) в послеоперационном периоде проводилась инфузионная, антибактериальная, обезболивающая терапия. Пациентам основной группы с первых суток после операции проводился метод озонотерапии крови в количестве 5 сеансов.

Полученные результаты. «Постабляционный» синдром в основной группе возник у 8 (15%), в контрольной – у 29 (73%) больных (p=0,000). Было выявлено, что применение метода озонотерапии позволяет снизить абсолютный риск возникновения «постабляционного» синдрома на 57,4% при отношении шансов 0,067. У пациентов контрольной группы в послеоперационном периоде на 2 сутки отмечалось повышение температуры до $37,96 \pm 0,52$ °C, продолжающееся в течение 4–5 суток, в основной группе температура повышалась лишь до субфебрильных цифр $37,30 \pm 0,25$ °C в течение двух первых дней после операции. Оценку интенсивности болевого синдрома проводили с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). В контрольной группе максимальные болевые ощущения были на 1 сутки и достигли $7,20 \pm 1,13$ баллов, данный синдром сохранялся на уровне 6 баллов со 2 по 4 сутки. В основной группе максимальные значения ВАШ отмечались также на 1 сутки и составили $7,37 \pm 1,07$ балла с прогрессивным снижением показателей в течение 5 дней. Сравнительный дисперсионный анализ с повторными измерениями в основной и контрольной группах показал значимую разницу значений ВАШ в контрольные сроки исследования (F=9,79 p=0,000).

Выводы. Таким образом, применение метода озонотерапии в послеоперационном периоде у больных с РЧА метастазов в печени позволило провести не только профилактику возникновения «постабляционного» синдрома, но и нормализовать у больных клиническую картину в более ранние сроки.

Особенности хирургической тактики у онкологических больных с острым небиллярным асептическим панкреонекрозом на фоне химиогормонотерапии

Ищенко Р.В., Джансыз И.Н.

Место работы: Московский областной онкодиспансер, Московская область, г. Балашиха

e-mail: ishenkorv@rambler.ru

Цель. Улучшить результаты лечения больных с острым небиллярным асептическим некротическим панкреатитом возникшего в процессе проведения химиотерапии и гормонотерапии у онкологических больных путем оптимизации выбора способа хирургического вмешательства на этапах лечения и профилактики осложнений заболевания.

Материалы и методы. С 2000 по 2012 годы в Московском областном онкодиспансере оперировано 162 больных по поводу

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

острого асептического некротического панкреатита в возрасте от 18 до 82 лет. Ограниченный панкреонекроз (до 30% паренхимы поджелудочной железы) выявлен у 14,3% больных, распространенный панкреонекроз (от 30 до 50% паренхимы поджелудочной железы) – у 73,9%, субтотально-тотальный (более 50% паренхимы поджелудочной железы) – у 11,8%. В исследование включены пациенты, у которых применялось разработанная в клинике, тактика, направленная на предупреждение гнойных осложнений панкреонекроза. При ферментативном перитоните в экстренном порядке выполняли лапароскопическое дренирование брюшной полости или лапаротомия. При наличии острых асептических парапанкреатических жидкостных скоплений в сальниковой сумке объемом более 50 мл и в забрюшинной клетчатке более 100 мл, а также при наличии острой панкреатической псевдокисты диаметром 3 см и более выполняли пункцию и дренирование жидкостного образования под контролем ультразвука с последующим сонографическим мониторингом.

В качестве группы контроля использовались 133 пациента, находившихся на лечении в клинике с 2000 по 2005 г. В этой группе применялась тактика, включающая выполнение ранних лапаротомий, дренирования сальниковой сумки и брюшной полости по поводу ферментативного перитонита, а также различных хирургических вмешательств (миниинвазивных пункционно-дренирующих вмешательств под контролем ультразвука, внебрюшинных непосредственных операций на поджелудочной железе и забрюшинной клетчатке из мини доступов, лапаротомий, оментобурсостомий) по поводу гнойных осложнений острого некротического панкреатита.

Результаты. Летальность в исследуемой группе составила 3,7%. Причиной смерти у 3 (1,85%) пациентов явился сепсис и полиорганная недостаточность и у 3 (1,85%) – эндотоксический шок. Применение разработанного алгоритма хирургического лечения острого небилиарного некротического панкреатита у онкологических пациентов на фоне специального лечения позволило полностью избежать развития гнойного перитонита, у 95% пациентов – абсцесса поджелудочной железы и/или сальниковой сумки и у 57,9% – флегмоны забрюшинной клетчатки. Таким образом, гнойных осложнений удалось избежать у 92,4% пациентов второй группы. Для сравнения в первой группе гнойные осложнения развились у 88,4% пациентов. Кроме того, послеоперационную летальность удалось снизить с 18,1% в первой группе до 3,7% – во второй.

Заключение. Применение данной тактики лечения позволило у 93,4% пациентов предотвратить развитие гнойно-септических осложнений, а также снизить летальность с 15,8 до 4,1%. Снижению числа постнекротических инфицированных панкреатических и парапанкреатических жидкостных скоплений в сальниковой сумке (абсцессов поджелудочной железы и/или сальниковой сумки) и забрюшинной клетчатке (флегмоны забрюшинной клетчатки) способствует устранение на начальном этапе лечения острых асептических парапанкреатических жидкостных скоплений в том числе на фоне химиотерапии и гормонотерапии.

Предпочтение следует отдавать пункционно-дренирующим хирургическим вмешательствам под контролем ультразвука, а также непосредственным хирургическим вмешательствам на поджелудочной железе из мини доступов (внебрюшинный доступ) при отграниченных участках некротизированной паренхимы поджелудочной железы (секвестрах).

Особенности личности больных раком молочной железы, перенесших радикальное лечение и страдающих отеком верхней конечности на стороне операции

Ткаченко Г.А.¹, Грушина Т.И.²

Место работы: 1. ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г. Москва; 2. ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗМ», г. Москва
e-mail: mitg71@mail.ru

Современные комплексные методы лечения онкологических больных позволяют значительно продлевать жизнь, но оставляют неудовлетворительным качество жизни больных. Так, основным осложнением радикального лечения рака молочной железы является отек верхней конечности на стороне операции. Лечение этого осложнения уделяется наибольшее внимание специалистов. Однако реабилитация больных раком молочной железы обязательно должна сопровождаться комплексом мероприятий, направленных не только на максимальное восстановление физического состояния больных, но и их психологического и социального благополучия. Недооценка важности внутреннего мира самой больной, ее личностных особенностей, отношения к заболеванию и лечению, к будущему не позволяет использовать психологические ресурсы личности для приспособления к болезни и преодоления ее последствий.

Цель исследования. Изучить особенности личности больных раком молочной железы, перенесших радикальное лечение и страдающих отеком верхней конечности на стороне операции.

Материалы и методы. В исследование были включены 22 больных раком молочной железы I–IIIБ стадий, перенесших радикальное лечение и страдающих отеком верхней конечности на стороне операции. Перед началом восстановительного лечения больные были полностью обследованы для исключения проявлений злокачественного новообразования. Средний возраст больных – 56,8±9,7 лет. Давность проведенного лечения была от 1 года до 6 лет. У всех больных отек верхней конечности на стороне операции был единственным функциональным осложнением радикального противоопухолевого лечения. У всех 22 больных, согласно классификации Т.И. Грушиной (1990–2014), отек был II и III степени выраженности. Сроки возникновения отека верхней конечности на стороне операции были от 3 месяцев до 3 лет, т.е. у больных был поздний отек.

Личность больных исследовалась с помощью опросника «Big Five» предназначенного для измерения 5 фундаментальных черт, универсальных факторов, составляющих структуру личности человека: нейротизм, экстраверсия, склонность к согласию, добросовестность, открытость опыту. Математико-статистическая обработка полученных данных производилась в программном пакете «Statistica 10.0» и включала в себя анализ значимости различий в уровне выраженности исследуемого признака для несвязанных выборок по критерию Манна-Уитни, анализ достоверности сдвига с использованием Т-критерия Вилкоксона для связанных выборок.

Результаты и их обсуждение. Средние значения шкал опросника, характеризующих особенности личности обследованных больных, достоверно отличались от нормативных показателей нейротизма, экстраверсии и открытости опыту. Показатели по шкале нейротизма существенно превышали

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

нормативные значения, что свидетельствует о низкой стрессоустойчивости обследованных больных, раздражительности, тревожности, подверженности плохому настроению, легкости возникновения отрицательных эмоций, низкой удовлетворенности жизнью.

Показатели по шкале экстраверсии были достоверно ниже нормативных значений, что свидетельствует об эгоцентризме, исключительной сосредоточенности на своих проблемах, агрессивности, недоверчивости обследованных больных. Выявленное значимое снижение средних значений по шкале открытости опыту опросника говорит о затрудненном восприятии и настороженном отношении больных к любым нововведениям, в том числе к использованию новых возможностей лечения и реабилитации, поскольку данная шкала показывает, насколько человек оригинален, открыт для всевозможных стимулов, насколько широк круг его интересов и насколько он готов к риску. Люди открытые опыту могут получать преимущество в областях, где происходит быстрая смена обстановки, где нужны нововведения, что в полной мере относится к таким областям медицины, как онкология и реабилитация.

Выводы. Исследование показало, что больные раком молочной железы, закончившие радикальное лечение и страдающие отеком верхней конечности на стороне операции, не воспринимают последний как очень серьезную, смертельную угрозу своему здоровью, однако исключительно сосредоточены на своих проблемах, подвержены плохому настроению и не удовлетворены жизнью. Из этого следует, что практическим врачам и специалистам по медицинской реабилитации мы настоятельно рекомендуем внимательно относиться к задаваемым больными вопросам, объяснять им причины возникновения и развития отека верхней конечности, давать продуманные и обоснованные рекомендации ни в коем случае не игнорируя, и, что значительно хуже, не запугивая больных. Наш многолетний опыт показывает, что доброжелательный, заинтересованный, разъясняющий разговор с больными не только резко увеличивает их доверие к врачу и данным им рекомендациям, тем самым повышая личностную комплаентность (от англ. – patient compliance) больных, но и снижает их настороженное отношение к любым нововведениям, в том числе к использованию ряда эффективных физических методов реабилитации. Для каждой больной индивидуально должна разрабатываться программа реабилитации с учетом выраженности психоэмоциональных, функциональных и косметических нарушений, приводящих к инвалидизации женщин.

Имеет ли смысл определять уровень СА 15.3 у больных РМЖ

Иванова О.А., Жильцова Е.К., Иванов В.Г.

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

e-mail: ziltsova@yandex.ru

Задачи исследования. Изучение уровня онкомаркера СА 15.3 у больных первичным и метастатическим РМЖ, как предсказывающего фактора. В последние годы сывороточные маркеры опухолей широко используются в качестве индикаторов некоторых злокачественных заболеваний, оценки эффекта от проводимого лечения и предсказания прогноза. СА-125 для рака яичников, простат-специфический антиген рака простаты, альфа-фетопротеин или бета-хорионический гонадотро-

пин человека для гонадотропных опухолей – все они весьма информативны при этих заболеваниях. Опухолевые (сывороточные) маркеры для РМЖ так же широко изучены.

Наиболее известные маркеры углеводного антигена СА 15.3 и раковоэмбрионального антигена (РЭА). Американским обществом клинической онкологии (ASCO) СА 15.3 и РЭА не рекомендуются в качестве маркера для постановки диагноза или выявления раннего рецидива РМЖ. Из-за недостаточности данных, ASCO так же не рекомендует использовать только СА 15.3 для оценки эффективности лечения при рецидиве заболевания.

Материалы и методы. В НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова уровень СА 15.3 был определен у 352 пациенток с операбельным РМЖ (98 из них получали неoadъювантную химиотерапию, 38 – неoadъювантную гормонотерапию, остальные до операции не получали никакого лечения).

Результаты. Из 352 пациенток значение СА 15.3 отмечалось выше нормы (незначительно, не более чем в 1,7 раза) у 68 больных. У остальных 284 этот показатель был в пределах нормы. Таким образом, определение СА 15.3, которое часто осуществляется на до госпитальном этапе, или предлагается в качестве одного из компонентов скрининга при выявлении РМЖ, явно не оправдано. Нами также был изучен уровень СА 15.3 у больных с рецидивом РМЖ (23 пациентки). Среди этой популяции так же этот показатель был выше нормы лишь в 17% случаев (4 пациентки). Повышение его колебалось от 1.4 до 3,8 значений выше нормы. Однако было отмечено, что при определении СА 15.3 после 4–6 недель от начала 1 линии химиотерапии, у 2 пациенток отмечалось резкое повышение (до 8 раз) уровня СА 15.3. Как оказалось, эти пациентки не имели ответа на проводимую химиотерапию, и в дальнейшем у них отмечалось быстрое прогрессирование заболевания.

Выводы. В литературе мы нашли подобные наблюдения, однако, для оценки корреляции прогноза ответа на лечение, а также на активность прогрессирования, необходимы дальнейшие исследования.

Возможности бездренажных методик при органосохраняющих операциях на молочной железе при раке

Ващенко Л.Н., Шатова Ю.С.

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

e-mail: rnioi@list.ru

Цель. Оценить возможности применения бездренажной методики оперативного вмешательства при органосохраняющих операциях на молочной железе при раке.

Материалы и методы. 98 больных раком молочной железы (РМЖ) I–IIa стадий: основная группа – 48 пациенток, которым была выполнена бездренажная радикальная резекция по предложенной нами методике, контрольная группа 50 пациенток, которым была выполнена стандартная дренажная радикальная резекция. Группы были сопоставимы по возрасту, индексу массы тела, сопутствующей патологии. Разработанная методика заключалась в следующем. После удаления фрагмента молочной железы с опухолью и подключично-подмышечно-подлопаточной лимфаденэктомии, подключичную вену и артерию укрывали порцией малой грудной

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

мышцы и остатком фасции. Кожные лоскуты подшивали частично к передней грудной стенке, начиная с верхушки подкрыльцовой области.

Затем накладывали непрерывный двурядный обвивной шов, начиная с верхушки подкрыльцовой области по направлению к соску молочной железы и обратно. При этом из мобилизованных кожно-жировых лоскутов и оставшейся части молочной железы вновь формировалась подкрыльцовая область и молочная железа путем подхватывания и перемещения порций последней. После затягивания шва и получения полноценной герметизации накладывался внутрикожный шов. Операционную рану ушивали наглухо с установкой 2–3 дренажей из перчаточной резины.

Результаты и обсуждение. Для изучения непосредственных результатов применения предложенной методики мы оценивали следующие критерии: частота и длительность лимфореи, длительность пребывания больных в стационаре, сроки начала адьювантной терапии, целесообразность и характер которой определялся на основании клинико-морфологических и иммуногистохимических данных. В основной группе частота лимфореи в послеоперационном периоде составила 6,25% (3 человека) при средней её продолжительности 4,2 суток.

При этом лимфа эвакуировалась шприцом, путем пункции подкрыльцовой области. В контрольной группе истечение лимфы по установленному дренажу было у всех больных. Дренаж удалялся после завершения лимфореи в среднем через 10,3 суток после операции. Продолжительность пребывания больной в стационаре после операции в среднем составила 7,2 суток в основной группе и 14,7 суток в контрольной. Адьювантная терапия у больных основной группы была начата в среднем на 20,6 сутки после операции против 30,4 в контрольной группе.

Заключение. Выполнение радикальных операций на молочной железе при раке по бездренажной методике позволяет достоверно уменьшить не только частоту послеоперационной лимфореи, но и её продолжительность, что является экономически выгодным, так как сокращает время пребывания больной в стационаре и позволяет своевременно начать адьювантную терапию.

Влияние ИГХ типа на риск рецидива при органосберегательном лечении РМЖ

Демидов Д.А., Демидов С.М., Сазонов С.В.

Место работы: ГБОУ ВПО «Уральский Государственный Медицинский Университет» Минздрава России, г. Екатеринбург

e-mail: p18193@gmail.com

Цель исследования. Оценить риск развития рецидивов РМЖ в соответствии с молекулярным фенотипом опухоли и проследить динамику изменений иммунофенотипа первичной опухоли в случаях рецидива.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось на базе МАУ «Городская клиническая больница № 40»; ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий г. Екатеринбурга. В исследовании участвовало 9259 пациенток с впервые выявленным РМЖ, направленных на ИГХ исследование после операции в период с августа 2008г по октябрь 2014 г. ИГХ исследование проводилось в одной лаборатории сертифицированной Nordic одним методом на автостейнере.

Всем пациентам было поведено лечение согласно стадии заболевания, первым этапом хирургическое лечение в объеме радикальной резекции или мастэктомии по мадден. Радикальная резекция выполнялась с широкими краями резекции по одной методике с гистологически интактной линией резекции. Отступ от края опухоли 0.5–1 см.

Из общего количества было отобрано 144 пациентки с последующим рецидивом РМЖ, исключая синхронный и метастатический рак, из них 89 было проведено полное ИГХ исследование. Полное повторное ИГХ исследование в случаях рецидива РМЖ было проведено 29 пациенткам, на основании которого оценена динамика изменения морфологических параметров опухоли.

На основании первично проведенного ИГХ исследования группы больных с последующим рецидивом РМЖ, включающего степень экспрессии PЭ и PП, HER2 и маркера пролиферативной активности опухоли Ki 67, произведен анализ наиболее часто встречающихся молекулярных подтипов РМЖ и оценка их роли в развитии местных рецидивов.

Для определения биологических подтипов были использованы критерии RUSSCO»

Результаты и обсуждение.

1. Среди выявленных случаев рецидивирования преобладает трипл-негативный тип – 37 случаев, на втором месте люминальный тип В HER2 отрицательный – 21 случай, за ним люминальный тип А – 16 случаев, на четвертом месте HER2 положительный нелюминальный – 12 случаев, на последнем месте люминальный тип В HER2 положительный 3 случая.
2. При изучении результатов повторного ИГХ исследования, проведенного при выявлении рецидивов, обнаружилось принципиальное изменение статуса молекулярных параметров опухоли: PЭ – в 34,5% случаев, PП в 24,1% случаев, HER2 – в 27,5% случаев, Ki 67 в 31% случаев.
3. При ИГХ исследовании первичных опухолей индекс пролиферативной активности Ki 67 < 20% в 58% случаев, Ki 67 ≥ 20% в 42% случаев. При повторном ИГХ исследовании, проведенном при выявлении рецидива отмечается увеличение пролиферативной активности опухоли в среднем на 12%. Так, Ki 67 < 20% наблюдается в 34% случаев, а Ki 67 ≥ 20% – в 66%.

Выводы.

1. По полученным данным за пятилетний промежуток времени рецидив рака молочной железы встречается в 1,6% случаев.
2. Рецидивы РМЖ чаще встречались у пациентов с трипл-негативным раком, выявленным в 42% случаев, на втором месте люминальный тип В HER2 отрицательный, составляющий 24% случаев, за ним люминальный тип А – 18% случаев, на четвертом месте HER2 положительный нелюминальный – 13% случаев, на последнем месте люминальный тип В HER2 положительный – 3% всех случаев рецидивирования. «
3. В результате ИГХ исследования рецидивов опухолей удалось выявить тенденцию к изменению таких молекулярных параметров опухоли, как: PЭ – в 34,5% случаев, PП в 24,1% случаев, HER2 – в 27,5% случаев, Ki 67 в 31% случаев.
4. В 65,6% случаев повторное ИГХ исследование показывает увеличение пролиферативной активности опухоли в среднем на 12%.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Персонифицированная профилактика рака молочной железы*Ширлина Н. Г.***Место работы:** ГБОУ ВПО ОмГМУ Минздрава России**e-mail:** shirlina.n@yandex.ru

Обоснование. В настоящее время в международной практике противораковой борьбы приоритетной признана первичная профилактика [2]. Программы мониторинга факторов риска, отсутствуют, что не позволяет эффективно определять группы риска и, осуществлять своевременную профилактику. По литературным данным только 15–20% случаев рака молочной железы (РМЖ) связаны с генетической предрасположенностью, остальные вызваны влиянием средовых факторов [1, 3].

Задачи. Разработка программы для прогнозирования индивидуального риска развития РМЖ с учетом региональных особенностей.

Материалы и методы. На основании данных о факторах риска развития рака молочной железы разработана и зарегистрирована программа для ЭВМ по прогнозированию персонифицированного риска развития рака молочной железы (свидетельство о гос. регистрации № 2015611235).

Результаты и обсуждение. Внедрение в систему эпидемиологического надзора за РМЖ программы индивидуальной профилактики этой патологии важно с позиций информирования населения о региональной значимости известных факторов риска развития РМЖ. Наряду с возможностями традиционных методов (анкетирование, опрос), целесообразно реализовать предлагаемую программу индивидуальной профилактики на основе современных информационных технологий (Web-ресурсы, программные средства) с учетом технологичности, широты охвата населения, оперативности, актуализации, создания баз данных и др.

Обследованию на выявление факторов риска развития РМЖ подвергаются женщины групп и территорий риска, а также самостоятельно пожелавшие принять участие в анкетировании. Опрос и расчет индивидуального риска развития РМЖ у женщин может проводиться удаленным доступом (через сеть интернет), либо перед приемом врача общей практики, терапевта, онколога в медицинских учреждениях. Результаты анкетирования, предоставляются врачу терапевту, онкологу, для решения вопроса о дальнейшем обследовании пациентки.

Информация о женщинах с высоким риском развития РМЖ поступает в медицинские организации по месту жительства пациенток, в онкологические диспансеры для организации профилактического и медицинского консультирования пациенток.

Выводы. Внедрение программ индивидуальной профилактики РМЖ позволит усовершенствовать существующую систему скрининга патологии, что будет способствовать снижению заболеваемости и выявлению патологии на ранних стадиях.

Литература

1. Заридзе, Д. Г. Профилактика рака: Руководство для врачей / Д. Г. Заридзе. – Москва, 2009. – С. 70–77.
2. Профилактика рака и борьба с ним // Доклад Секретариата ВОЗ 58-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения. // ВОЗ. Документ А58/16. – 2005 г. 3. Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11; GLOBOCAN2012 v.1.0 [Electronic Resource] / J. Ferlay, I. Soerjomataram, M. Ervik et al. – Lyon: IARC, 2013.

Циркулярное удаление опухоли при центральной локализации рака молочной железы*Иванов В. Г., Ермилова Е. В., Федосов С. И., Жильцова Е. К., Иванова О. А., Николаев К. С.***Место работы:** ФБГУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова»*Минздрава России***e-mail:** ziltsova@yandex.ru

В настоящее время органосохраняющие операции хорошо зарекомендовали себя как альтернатива мастэктомии. Дополненные лучевой терапией, органосохраняющие операции стали эквивалентны выполненной мастэктомии по отдаленной и безрецидивной выживаемости. Что определило их активное внедрение в клиническую практику. Основным показанием к выполнению органосохраняющих операций помимо стадии опухолевого процесса (размер опухоли и наличие или отсутствия поражения лимфоузлов) является сохранение органа (молочной железы) внешний вид которого не хуже предоперационного состояния.

До недавнего времени считалось, что выполнение органосохраняющей операции возможно только при локализации опухоли в верхне-наружном квадранте. Однако, с развитием понимания опухолевого процесса, а также внедрением в клиническую практику принципов онкопластической хирургии, которая позволяет без ущерба для формы и объема произвести перемещение или замещение ткани железы, были сделаны активные шаги в сторону расширения показаний к выполнению органосохраняющих операции у женщин с локализацией опухоли не только в верхне-наружном квадранте. Хорошо изучен вопрос о прогностическом значении локализации опухоли в связи с разным направлением оттока по лимфопутям. Локализация опухоли во внутренних квадрантах является наиболее неблагоприятной с прогностической точки зрения. Однако это обстоятельство является абсолютно самостоятельным фактором прогноза и не определяет вид и характер хирургического вмешательства.

Поэтому в нашей практике мы стали активно пользоваться методами онкопластической хирургии для выполнения органосохраняющих операций при центральной локализации опухоли. Как правило, до внедрения такого рода операций всем больным выполнялась мастэктомия или иссечение опухоли двумя окаймляющими горизонтальными разрезами, что приводило не только к выраженной деформации молочной железы, но и полной потери формы.

В нашей же практике мы использовали методику циркулярного иссечения опухоли с удалением ареолы, соска и ткани железы по типу «round block». Дном раны являлась фасция большой грудной мышцы. Во всех случаях края резекции не были включены в опухолевый процесс т.к. минимальное расстояние от опухоли составляло не менее 5 мм.

Закрытие образовавшегося в результате операции дефекта выполнялось особым, «пирамидальным» швом. Кожа над тканью железы ушивалась циркулярно и дополнялось узловыми швами.

Данная методика использовалась нами по аналогии с «бесшовной» мастэктомией, в результате чего в центральной зоне оставался только пигментированный участок кожи без видимых следов швов. Именно такой подход позволил сохранить конусовидную форму железы и симметрию с контрлатеральной (здоровой) железой.

Метод. С 2010 по 2015 годы мы проанализировали результаты хирургического лечения больных раком молочной железы,

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

у которых опухоль располагалась в центральной зоне, за ареолой. Нами были оценены не только отдаленная общая и безрецидивная выживаемость, но и косметические результаты, основанные на заполнении опросника с главным вопросом к пациенту – как пациентка оценивает косметический компонент операции. Оценка осуществлялась по 10 бальной шкале от «очень плохо? до очень хорошо».

Результаты. В анализ было включено 43 пациентки у которых опухоль располагалась в центральной зоне (за ареолой). Размер опухоли составлял от 0,5 до 2,5 см. (med.– 1,5 см), а стадия опухолевого процесса клинически не превышала T 1–2N0. У всех пациенток исследовался статус периферических лимфоузлов клинически и с помощью УЗИ подмышечной области. Отсутствие подозрения на метастазы в подмышечной области позволило нам выполнить биопсию сигнальных лимфоузлов.

Во время операции выполнялось срочное исследование удаленных сигнальных л.у. и краев резекции на наличие опухолевых клеток. В тех случаях, когда срочное исследование выявляло заинтересованность краев резекции опухолевыми клетками выполнялось иссечение краев раны в пределах здоровых тканей. Окончательное исследование операционного материала проводилось для оценки опухоли на рецепторный статус (ER, PR), Her2neu, Ki67, а также, степени дифференцировки опухоли. Длительность наблюдения за больными составила от 6 до 52 месяцев. За время наблюдения не было зарегистрировано местных рецидивов. 3 больные скончались от отдаленных метастазов.

Заключение. Методика циркулярного удаления опухоли (по типу round block) при центральной локализации зарекомендовала себя как безопасная и эффективная с эстетической точки зрения операция, позволяющая отказаться от мастэктомии или деформирующих молочную железу операций.

Анализ связи CA 15–3 и сывороточного ферритина с биологическими характеристиками опухоли больных раком молочной железы

Торба А.В., Шепиль А.В.

Место работы: Луганский республиканский клинический онкологический диспансер, г. Луганск
e-mail: shepilalex@gmail.com

Цель. Рак молочной железы (РМЖ) прочно удерживает первое место в структуре онкологической заболеваемости у женщин. В ранней диагностике, мониторинге и эффективности лечения высокую роль играют опухоль-ассоциированные маркеры. В этом исследовании выполнен анализ связи концентрации сывороточного ферритина (СФ) и СА 15–3 с клиническим ответом опухоли на неoadъювантную химиотерапию у больных РМЖ.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 168 женщин страдающих РМЖ в возрасте 29–73 лет. У всех больных диагностирован РМЖ 2–3 стадии и первым этапом лечения была антрациклин-содержащая неoadъювантная химиотерапия. Каждые два цикла выполнялась маммография в прямой и аксилярной проекциях. Эффективность лечения определяли согласно критериев RECIST (version 1.1).

Все больные разделены на две группы. В первую группу вошли 86 пациенток, опухоли которых ответили на химиотерапию (полный или частичный регресс). Вторую группу составили 80 женщин с резистентными к лекарственной терапии

опухольями, у которых отмечены стабилизация или прогрессия опухоли. Концентрацию сывороточного ферритина и СА 15–3 определяли перед каждым циклом химиотерапии.

Количественное определение содержания ферритина в сыворотке крови человека определяли методом «сэндвич-варианта» твердофазного иммуноферментного анализа, СА 15–3 с помощью иммунохемилюминесцентного анализа. Дискриминационный уровень СА 15–3 приняли равным 30 Ед/мл, СФ 150 – нг/мл. Статистическая обработка результатов выполнена с помощью интегрированной системы для комплексного статистического анализа и обработки данных STATISTICA-6.

Результаты. Среднее значение (М) и медиана (Ме) параметров составили 29,17 и 21,00 для СА15–3 в первой группе больных. Эти величины находятся в референтном диапазоне. Во второй группе больных СА15–3 соответственно 43,29 и 39,00, что является выше нормального уровня. Разброс значений признака в выборке достаточно велик.

Максимальное значение в первой группе 146,00, а во второй 126,00. Размах 144,00 и 122,00. Для СФ среднее значение (М) и медиана (Ме) параметров составили 113,6 и 101,3 в первой группе. Эти величины находятся в референтном диапазоне уровня СФ. Во второй группе соответственно 313,9 и 295,2, что является выше нормального уровня СФ. Разброс значений признака в выборке достаточно велик. Максимальное значение в первой группе 415,6, а во второй 902,3.

Размах 402 и 889. В первой группе больных выше референтного диапазона СА 15–3 зафиксирован у 30 (17%) больных РМЖ, а во второй группе у 52 (31%) пациенток, $p < 0.001$. Высокая концентрация СФ зафиксирована у 33 (19%) больных в первой группе, и у 41 (24%) больных в группе резистентных к химиотерапии, $p = 0.0000$. Статистический анализ, выполненный с помощью критериев Колмогорова-Смирнова, Манна-Уитни и Вальда-Вольфовица убедительно показывает зависимость уровня СА 15–3 и СФ от клинического ответа опухоли на неoadъювантную химиотерапию ($p < 0.001$).

Далее, исследована связь между переменными СА 15–3 и СФ. Для анализа использован метод ранговой корреляции по Спирмену. Обнаружена прямая умеренная корреляция в этих группах между СА 15–3 и СФ: $r = 0.70$ при $p = 0.0000$ для первой группы и $r = 0.62$ при $p = 0.0000$ для второй группы больных.

Заключение.

1. Концентрация сывороточного ферритина и СА 15–3 в крови больных раком молочной железы зависит от биологической характеристики опухоли – резистентности к химиотерапии. Это свойство может быть использовано для мониторинга эффективности противоопухолевой терапии, определение прогноза течения заболевания.
2. Одновременное совместное использование двух маркеров повышает их клиническую ценность.

Клинико-экономическая эффективность лечения больных раком молочной железы в Курском областном клиническом диспансере

Долгин В.И.

Место работы: ОБУЗ «Курский областной клинический онкологический диспансер»
e-mail: vdolgin@yandex.ru

Злокачественные новообразования и рак молочной железы (РМЖ) в том числе, являются социально значимыми заболе-

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ваниями, выживаемость которых зависит, и от доступности оказания онкологической помощи. В настоящее время в Российской Федерации сложилось противоречивое отношение между традиционным бюджетным планированием расходов на оказание медицинской помощи и способами оплаты помощи в системе ОМС.

При оплате медицинской помощи, оказанной в стационарных условиях и в условиях дневного стационара, постановлением Правительства Российской Федерации от 18 октября 2013 г. №932 \«О программе государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи на 2014 год и на плановый период 2015 и 2016 годов\» установлен способ оплаты за законченный случай лечения заболевания, включенного в соответствующую группу заболеваний, в том числе клинко-статистические группы (КСГ) заболеваний. Оплата по КСГ является более прогрессивным и обеспечивающим качество лечения, содержащим встроенные экономические регуляторы эффективности использования ресурсов стационарной медицинской помощи.

Целью исследования явился анализ эффективности оплаты случаев лечения РМЖ в Курском областном клиническом онкологическом диспансере

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили 1096 законченных случаев лечения РМЖ за период с 2013 по 2014 годы. Для расчета использовались стандартные методы статистики.

Результаты. В Курской области с 2004 года по 2014 годы наблюдался выраженный рост заболеваемости РМЖ от 64,18 на 100 тыс. женского населения в 2004 году до 88,57 на 100 тыс. женского населения в 2014 году. Сравнительный анализ за 11 лет показал достоверное превышение доли больных РМЖ, окончивших специальное лечение в Курском областном клиническом онкологическом диспансере (86,10% против 66,21% в Российской Федерации, $t = 18,83$, $p = 0,000001$).

В регионе отмечалась значительная положительная динамика больных, окончивших специальное лечение от 83,5% в 2004 году до 89,0% в 2014 году. Среди специального лечения, в Курской области, наиболее часто использовалась комплексная терапия (74,10% против 70,20% в Российской Федерации, $t = 2,40$, $p = 0,02$).

В Курском областном клиническом онкологическом диспансере, онкологическая помощь больным РМЖ оказывается в соответствии со стандартами, согласно утвержденным объемам региональной программой госгарантий с 2012 года.

В 2013 году пролечено 554 больных РМЖ. В 2013 году стоимость койко-дня в круглосуточном стационаре составляла 1756 руб.. Средний хирургический койко-день по лечению РМЖ был 16. Таким образом, стоимость хирургического случая лечения РМЖ была 28096,0 руб. Стоимость случая лучевого лечения РМЖ – 52680 руб. В отделении радиологии, пациенты, имеющие РМЖ, находились 30 дней. В отделении химиотерапии курсы лечения включали 3–5 дней, в зависимости от схемы. Стоимость лекарственного лечения РМЖ была в 2013 году от 5300 руб. до 8800 руб., в среднем – 7050,0 руб.. Таким образом, стоимость лечения больных РМЖ в 2013 году в ОБУЗ «Курский областной клинический онкологический диспансер» составила 28290944,0 руб.

Оплата медицинских услуг по КСГ в ОБУЗ «Курский областной клинический онкологический диспансер» осуществляется с 2014 года. В 2014 году выявлено 542 впервые заболевших РМЖ женщин, 89,0% получили специализированную меди-

цинскую помощь. Средняя стоимость хирургического лечения в стационаре одного случая составляла 51136,13 руб. Хирургическое лечение получили 110 пациенток. Таким образом, за год стоимость хирургического лечения – 5624974,3 руб.

Средняя стоимость одного случая РМЖ с применением лучевого лечения – 57435,0 руб.. За год пролечили 350 больных. Стоимость лучевого лечения РМЖ в 2014 году – 20102250,0 руб.. В отделении химиотерапии стоимость лечения одного случая РМЖ – 63920,0. За 2014 год пролечено 399 пациенток (в среднем по 6 курсов ПХТ). Стоимость лечения за год достигала 153024480 руб.

Таким образом, средняя стоимость специализированного лечения РМЖ в стационаре ОБУЗ «Курский областной клинический онкологический диспансер» с использованием КСГ за 2014 год, равнялась 178751704,0 руб., что составляет около 30,0% стоимости лечения всех онкологических больных, пролеченных в онкологическом диспансере за текущий год.

Проведенный анализ стоимости лечения РМЖ в 2013 и 2014 году (с использованием КСГ) показал, что наибольшая эффективность стоимости лечения наблюдалась при лечении с применением химиотерапии (5,6: 1 соответственно в 2014 и 2013 году), затем при хирургическом лечении (1,7: 1 соответственно в 2014 и 2013 году). Практически различий не наблюдалось в лечении с использованием лучевого лечения – 1,05: 1 соответственно в 2014 и 2013 году. Эффективность стоимости лечения с использованием КСГ составила 6,3: 1.

Заключение. Проведенный анализ стоимости лечения с использованием КСГ свидетельствует о необходимости более пристального внимания к его применению и более детальному анализу. Выигрыш в стоимости лечения с использованием КСГ в химиотерапии, позволит в большей мере применять современные таргетные лекарственные препараты для лечения РМЖ, в хирургии – к применению высоких технологий.

Психологические аспекты гормональной терапии тамоксифеном больных раком молочной железы

Ткаченко Г.А., Воротников И.К., Мамедов У.Р., Миронова Е.Е.

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

e-mail: mitg71@mail.ru

В настоящее время одним из слагаемых успеха в лечении рака молочной железы (РМЖ) является проведение эндокринной (гормональной) терапии.

Современная гормональная терапия – это эффективный метод лекарственного лечения больных РМЖ с рецептороположительной опухолью. Приблизительно у 2/3 больных рак молочной железы является гормонозависимой опухолью. Оказывая противоопухолевый эффект, она позволяет сохранить хорошее качество жизни, так как в отличие от химиотерапии не обладает тяжелыми побочными эффектами. Основная задача гормонотерапии – устранить стимулирующее действие на опухоль гормонов (эстрогенов). Проводится неoadъювантная (проводится перед оперативным лечением) и адъювантная гормонотерапия.

Изменения в организме, которые происходят при гормональной терапии, схожи с теми, что бывают при наступлении менопаузы. То же относится и к побочным эффектам данного вида лечения РМЖ: приливы жара, сухость влагалища, перемены настроения, депрессия, увеличение веса тела, отеки и др. Кроме того, могут проявляться побочные симптомы

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

самого препарата. Это вызывает у многих больных настороженность и тревогу, что может служить причиной отказа от лечения или досрочного его прекращения.

Цель настоящего исследования. Изучить влияние побочных проявлений гормонотерапии на отношение больных РМЖ к лечению.

Материал и методы исследования. Обследованы 57 больных РМЖ, которым после хирургического этапа лечения была назначена адъювантная эндокринная терапия тамоксифеном 20 мг/сут. Средний возраст больных 64,3±2,7 лет. В исследовании использовались клинико-психологические методы: клиническая беседа, личностный опросник Бехтеревского института (ЛОБИ) для определения типа отношения к болезни (в нашем случае к лечению).

Результаты исследования. По результатам теста можно выделить следующие доминирующие типы отношения к гормонотерапии: гармоничный (35,1%) и тревожный (21,1%).

В беседе с больными определены основные причины тревоги и переживаний: почти половина больных (48,6%) озабочена изменением внешнего вида, в частности, увеличением массы тела. 18,9% больных отмечают тревогу и страх развития опухоли матки. Депрессивное состояние и повышенная утомляемость беспокоит соответственно 16,2% и 10,8% больных, нарушение зрения – 5,4%. В ходе беседы также выявлены основные источники информации о лечении и осложнениях гормонотерапии: 2/3 больных (68,5%) получают сведения со слов других больных или из интернета, 24,5% больных получают инструкцию и рекомендации от лечащих врачей, 7% самостоятельно знакомятся с инструкцией к препарату.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют, что адекватное отношение к назначенному лечению выявлено лишь у трети больных. Большинство больных плохо информированы о целесообразности назначения гормонотерапии.

Из этого следует, что практическим врачам рекомендуется более подробно объяснять больным о механизме терапевтического действия гормональной терапии, ее эффективности в лечении заболевания и о возможных осложнениях.

О влиянии характера хирургического лечения на частоту встречаемости рака Педжета соска

Иванов В.Г., Жильцова Е.К., Иванова О.А., Ермилова Е.В., Федосов С.И., Белоусова Т.А., Николаев К.С., Шумов А.В.

Место работы: ФБГУ НИИ онкологии им Н.Н. Петрова Минздрава России

e-mail: ziltsova@yandex.ru

Рак Педжета соска является особой формой рака молочной железы. Со времени первого упоминания и описания клинических проявлений доктором Педжетом (J. Paget) в 1874 году и по настоящее время, эта форма опухоли молочной железы практически не претерпела изменений и проявляется мокнутием или десквамацией кожи соска молочной железы. Несмотря на значительный прирост вновь выявленных случаев рака молочной железы статистика по раку Педжета остается стабильной и составляет не более 5% от общего числа заболевших (0,5–5% по данным разных авторов).

С морфологической точки зрения рак Педжета соска является внутритротоковой эпидермотропной опухолью молочной железы, возникающий в устье выводных млечных протоков соска. Заслуга J. Paget заключалась в том, что он первым

отметил связь между хроническим поражением кожи соска и ареолы с карциномой молочной железы.

Это единственная форма РМЖ, которая имеет визуальные клинические проявления в ранней форме, даже на стадии рака in situ. Существующие алгоритмы лечения рака Педжета соска напрямую зависят от наличия или отсутствия инвазивного компонента, а также от наличия опухолевого узла в молочной железе. Диагностика должна в обязательном порядке включать маммографию и взятие на исследование соскоба с соска молочной железы.

Однако, если цитологическое исследование не подтверждает диагноз выполняется клиновидная резекция соска и ареолы, с последующим гистологическим исследованием. Таким образом, в настоящее время никаких трудностей с тактической точки зрения данная форма рака не имеет. Однако современные возможности хирургического лечения рака молочной железы с включением реконструктивного компонента вносят свои коррективы и требуют особых подходов к лечению этой опухоли.

Основное изменение для данного вида опухоли связано с возрастающим количеством подкожных мастэктомий с сохранением соска и ареолы. Логично предположить, что при отсутствии клинических проявлений ни ареола, ни сосок не будут удалены. А интраоперационное исследование ретроареолярного пространства без наличия вовлеченности сосково-ареолярного комплекса однозначно будет трактоваться как отсутствие поражения.

За период с 2010 по 2015 гг. в нашей клинике было пролечено 45 больных с диагнозом рак Педжета соска. В среднем за год обращалось от 7 до 9 пациенток. Такая тенденция сохранялась на протяжении исследуемого периода времени. Подавляющее большинство больных составили женщины менопаузального возраста от 44 до 77 лет (med. 59 лет).

У всех больных на предварительном этапе обследования был диагностирован рак Педжета соска на основании данных цитологического исследования. По результатам хирургического лечения и гистологического заключения патологоанатомическая стадия pTNM распределилась от pTin situN0–2 до pT2N0–2. Наличие опухолевого узла и отсутствие такового распределилось поровну. Размер узла по данным измерения составил от 0,1 до 4,4 см (med 2,3 см). Наличие инвазивного компонента встречалось в 63% случаев.

Интересен тот факт, что по данным иммуногистохимического исследования в тех случаях когда удавалось определить Her2neu статус в 62,5% имелась гиперэкспрессия 3+. Соотношение рецептор позитивных опухолей и негативных распределилось примерно поровну и составило 49,5% и 50,5% соответственно.

Таким образом общая картина по частоте встречаемости, характеристиках ИГХ исследования, возрастному составу были схожи с литературными данными.

С хирургической точки зрения наиболее часто выполнялась операция – удаление молочной железы (в различных модификациях) когда имелся инвазивный компонент и опухолевый узел в молочной железе и органосохраняющая операция (центральная резекция) в тех случаях когда опухолевый процесс не имел инвазии и был ограничен только соском и ареолой. У всех больных выполнялась лимфодиссекция: биопсия сигнальных лимфоузлов или подмышечная лимфоаденэктомия. Наибольший интерес представила пациентка с метакриальной билатеральной опухолью молочных желез у которой по про-

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

шествии 12 месяцев после подкожной мастэктомии слева был диагностирован рак Педжета соска левой молочной железы. Гистологическое Заключение: рак Педжета соска левой молочной железы с карциномой pTis. Больной была выполнена операция: иссечение сосково-ареолярного комплекса с закрытием дефекта свободным кожным лоскутом, взятым с передней поверхности брюшной стенки. Длительность наблюдения за больной после удаления сосково-ареолярного комплекса составила 6,3 мес. Данных за местный рецидив не отмечено.

Выводы. Увеличение количества подкожных мастэктомий с сохранением сосково-ареолярного комплекса может способствовать увеличению частоты рака Педжета соска в тех случаях когда была выполнена первичная операция, а клинических проявлений, таких как мокнутие и десквамации эпителия соска не наблюдалось на момент операции.

Хирургическая тактика в таких случаях может быть ограничена удалением сосково-ареолярного комплекса с замещением дефекта свободным кожным лоскутом. Наиболее вероятно, такие случаи надо будет трактовать как первично-множественные опухоли не связанные между собой ни клинически, ни морфологически.

Беременность после комплексного лечения рака молочной железы

Рассказова Е., Новикова О.

Место работы: МНИОИ им.П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ

e-mail: rasskaz2@yandex.ru

Цель. Изучить возможность беременности после лечения рака молочной железы (РМЖ) в анамнезе пациентки.

Несмотря на то, что РМЖ чаще встречается в возрасте старше 50 лет, в последние годы наблюдается тенденция к возрастанию доли молодых женщин (моложе 40 лет) по отношению ко всем больным РМЖ от 6 до 16%.

Число наблюдений пациенток, которые после лечения РМЖ, забеременели и родили, будет расти. Очень интересна проблема ЭКО и вероятность развития РМЖ в дальнейшем, существует данная зависимость или нет?

Материалы и методы. РМЖ занимает второе место по частоте после рака шейки матки среди всех злокачественных новообразований, диагностированных во время беременности. В настоящее время принят международный термин РАВС: Pregnancy associated breast cancer («Рак молочной железы, ассоциированный (связанный) с беременностью» – РМЖСБ). Он подразумевает три клинические ситуации, когда: 1) рак диагностируют на фоне существующей беременности, 2) рак диагностируют на фоне лактации и 3) рак диагностируют в течение одного года после завершения беременности.

Однозначной точки зрения относительно тактики ведения таких пациенток на сегодняшний день не существует. Необходимо также учитывать, что с увеличением удельного веса беременных женщин старшего репродуктивного возраста и с ростом заболеваемости РМЖ (данная тенденция носит общемировой характер) будет наблюдаться и увеличение частоты РМЖ у беременных.

Но тем не менее возможность беременности после лечения РМЖ существует. А влияние беременности на прогрессирование заболевания не изучено. Данная тема актуальна. В МНИОИ им.П.А.Герцена динамически наблюдаются группа

пациенток со злокачественными новообразованиями молочной железы, прошедшее лечение и родившие после лечения онкологического заболевания.

Результаты. В МНИОИ им.П.А.Герцена с 2000 по 2009 г пациентки с диагнозом РМЖ (6 больных) и 1 пациентка с саркомой молочной железы лечились хирургически. Всем пациенткам выполнена радикальная подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией. Средний возраст больных 29,4 года. Средний возраст больных на момент беременности 32,1 год (от 21 до 39 лет). При этом у 2 пациенток это были первые роды. У 5 пациенток повторные роды.

Стадии заболевания: I – 3 пациентки, IIА – 3 пациентки, IIБ – 1 пациентка. Генетическое исследование мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 не выполнялось.

После лечения в период от 2 до 3 лет у 7 пациенток наступила самостоятельная беременность, закончившаяся родами. Все дети живы. За период наблюдения в данной группе больных у 1 пациентки прогрессирование заболевания в виде метастазов в яичники. Местного рецидивирования не выявлено. Продолжается динамическое наблюдение за данной группой больных.

Заключение. Таким образом, беременность после лечения РМЖ возможна, проблема актуальна. Необходимо генетическое исследование данной группы пациенток, а так же поиск прогностических факторов, при которых возможна беременность среди пролеченных больных РМЖ.

Использование келикса в химиотерапии метастатического рака молочной железы

Чурилова Л.А., Скрыбина Л.С., Евдокимов С.Н., Половинкин А.А., Маркосян С.И., Матяш О.А., Лазарев А.Ф.

Место работы: Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н.Блохина, КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул

e-mail: chlarissa@yandex.ru

Цель. Метастатический рак молочной железы (МРМЖ), как правило, плохо поддается стандартной терапии. Средняя продолжительность жизни больных после выявления метастазов составляет 2 года. В связи с этим основной задачей проводимого лечения у больных МРМЖ является улучшение качества жизни пациентов и увеличение выживаемости, особенно у группы пациенток, ранее получавших антрациклины.

Материалы и методы. Нами пролечены 11 пациенток МРМЖ T1–3N1–2M 1 комбинацией препаратов келикс 50 мг/м² + доцетаксел 75 мг/м² внутривенно в 1 день через 21 день. У 5 (45,5%) пациенток опухоль характеризовалась положительными тестами на Her 2-neu, а у 7 (63,6%) – на рецепторы эстрогена и прогестерона.

Все пациентки имели висцеральные метастазы: у 7 (63,6%) в печень и у 4 (36,4%) в легкие. Пациентки ранее получали химиотерапию в нео- и/или адьювантном режимах с включением антрациклинов. Среднее число предшествующих химиотерапевтических циклов – 6. Перед лечением общее состояние пациенток по шкале ECOG ≤ 0–2.

Больные МРМЖ по предложенной схеме получили от 4 до 6 циклов химиотерапии (всего 64). Метастатические очаги исследовались до лечения и после 2,4,6 циклов химиотерапии посредством ультразвукового исследования и компьютерной томографии. Общий и биохимический анализы крови исследовались на 7 день каждого цикла. Всем пациенткам выпол-

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

нялась эхокардиография до лечения и после 2, 4, 6 циклов химиотерапии.

Результаты. В процессе лечения нами были отмечены негематологические осложнения: тошнота/рвота 2 ст. – 4 (6,3%) эпизода, периферическая нейротоксичность – 31 (48,4%), стоматит – 5 (7,8%). Ладонно-подошвенный синдром (ЛПС) I степени наблюдали у 8 (72,7%) больных. Для профилактики и лечения ЛПС назначали пиридоксин в дозе 50–150 мг/сутки, что позволило провести лечение в полном объеме.

Из гематологических осложнений наблюдали лейкопению 2 ст. – 7 (10,9%) эпизодов, 3 степени – 2 (3,1%), нейтропению 1 ст. – 3 (4,7%), 2 степени – 2 (3,1%), 3 ст. – 2 (3,1%), анемию 1 ст. – 2 (3,1%). Нейтропения хорошо корригировалась колониестимулирующими факторами (граноцит, лейкостим, нейпоген), анемия – препаратами железа, тошнота и рвота купировалась антагонистами 5 НТЗ рецепторов.

Объективный лечебный эффект (полная + частичная регрессия опухоли) составил 7 (63,6%) наблюдений, стабилизация – 3 (27,3%), прогрессирование заболевания – 1 (9,1%). Трудовую деятельность во время лечения продолжали 6 (54,5%) пациенток. Во время лечения умерла 1 (9,1%) пациентка от прогрессирования заболевания. По истечении 1 года живы 7 (63,6%) больных, более 3-х лет – 3 (27,3%), более 5 лет – 2 (18,2%), более 7 лет – 1 (9,1%).

Заключение. Изученная нами комбинация препаратов келикс + доцетаксел у больных МРМЖ высокоэффективна, хорошо переносится и позволяет проводить лечение в амбулаторном режиме. Также следует отметить отсутствие случаев кардиотоксичности при включении в схему химиотерапии келикса у пациенток МРМЖ, ранее получавших антрациклины.

Новые подходы в лечении гормонозависимого рака молочной железы (РМЖ)

Фараджев О.Ф., Рафиева Н.Т., Ахадова А.Т.

Место работы: Военный госпиталь Министерства национальной безопасности Азербайджанской Республики
e-mail: nigar@rafiev.com

РМЖ занимает второе место в мире по уровню смертности женщин от злокачественных образований.

Определенные гормональные и репродуктивные факторы повышает риск заболевания РМЖ у более 50% женщин. Лечение усложняется еще и тем, что большинство заболевших обращаются за медицинской помощью на поздних стадиях РМЖ. Одним из эффективных методов лечения метастазирующего РМЖ (мРМЖ) является химиотерапия (антроциклины и таксаны) и гормонотерапия (антиэстрогены, ингибиторы ароматазы) [1].

Современная противоопухолевая стратегия лекарственного лечения мРМЖ направлена на увеличение общей выживаемости, снижение токсичности лечения и повышения качества жизни больных с учетом первичной и приобретенной резистентности опухоли [2]. Примером тому, является изменение подходов к терапии РМЖ с рецепторами эстрогенов РЭ+, HER2-, Ki-67 < 20%, который диагностируется в половине случаев РМЖ [3].

Новейшим открытием молекулярной биологии и генетики стал ключевой белок сигнального пути P13K/Akt—m-TOR, деятельность которого нарушена в большинстве опухолевых клеток. У 40% больных РМЖ наблюдается такое нарушение.

Эверолимус – таргетный анти m-TOR препарат, активный ингибитор передачи пролиферативного сигнала к делению и метаболизму опухолевых клеток и росту кровеносных сосудов, эффективность которого представлена в двух крупных рандомизированных исследованиях TAMRAD(4) и BOLERO2(5).

Цель. Изучение и подборка эффективных методов лечения метастатического гормонозависимого РМЖ.

Материалы и методы. В проведенном исследовании участвовало 35 пациентов в возрасте 48–80 лет, получившие лечение в 2011–2015 годы в военном госпитале Министерства национальной безопасности Азербайджанской Республики, у которых был диагностирован РМЖ с РЭ+, HER2-, Ki-67 < 20%. Все пациенты прошли химио- и гормонотерапию до прогрессирования болезни, а 26 пациентов перенес мастектомию.

Пациенты были включены в исследование в момент прогрессирования и получали Аромазин в дозе 25 мг/сут (постоянно) в комбинации с Эверолимусом в дозе 10 мг/сут (с периодичностью 14 дней, в течении 6 мес.). У 11 больных в связи с токсическими проявлениями доза Эверолимуса была редуцирована до 5 мг/сут.

Результаты. У 9 больных (25,6%) наблюдался объективный эффект, у 22 больных (62%) – стабилизация болезни. Длительность ремиссии в течении года отмечалась у 73% больных. Самым частым проявлением токсичности был стоматит III IV степени, наблюдавшийся у 12 пациентов.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование показало, что применение Эверолимуса в комбинации с Аромaziном значительно улучшает качество жизни больных с гормонозависимым мРМЖ.

Литература

1. Семиглазов В., Манихас А., Семиглазова Т., Бессонов А., Семиглазов В. Неодъювантная системная терапия рака молочной железы. 2012.
2. Семиглазов В. Стратегические и практические подходы к решению проблемы рака молочной железы. 2012.
3. Johnston SR. New Strategies in Estrogen receptor-positive breast cancer. 2010.
4. Bachelot T., Bourgier C., Cropet C., Randomized phase II trial in of Everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor II-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: Eginico Study, 2012
5. Baselga J., Campone M., Piccard M., Everolimus in postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer, 2012»

К вопросу об эпидемиологии рака молочной железы у женщин по Луганской области с 2004–2014 гг. (Алчевск, Стаханов, Брянка).

Торба А.В., Басенко И.Н., Стрекозов Р.А., Иноземцев Н.М.

Место работы: Луганский республиканский клинический онкологический диспансер, г. Луганск
e-mail: amorinlg@mail.ru

Рак молочной железы является одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женщин в большинстве экономически развитых стран Европы и Северной Америки рак молочной железы занимает 1-е место (Перельмутер В.М.2006; Летягин В.П.) и удельный вес РМЖ составляет около 30%.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Тенденция к неуклонному росту данного заболевания прослеживается и в Луганской области: возрос как показатель заболеваемости, так и показатель смертности, 38,3 и 19,2 на 100 тыс. населения соответственно. Такая тенденция в первую очередь связана с тем, что у 30–40% первичных больных заболевание выявляется местно-распространенным или уже при наличии отдаленных метастазов (Чиссов В. И., 2009).

Проведена ретроспективная оценка заболеваемости РМЖ у женщин, получавших лечение на базе областных онкодиспансеров Луганской области (2004–2014). Всего заболело за этот период: Алчевск – 394 женщины, Стаханов – 405, Брянка – 155 женщин. У всех больных диагноз был подтвержден гистологическим исследованием. По заболеваемости РМЖ лидирует Стаханов – 405 человек. Возраст пациентов колебался от 35 до 68 лет. Средний возраст женщин, страдающих РМЖ, составил 55,5 лет. Пик заболеваемости приходится на шестую декаду жизни.

Наиболее типичными симптомами РМЖ у женщин являлись: наличие опухолевого узла в молочной железе, выделения из соска, изъязвление кожи. Как правило, женщины с подозрением на РМЖ обращались за помощью довольно поздно: 1 ст. выявлена у 12% больных, 2 ст. – у 40%, 3 ст. – у 31%, 4 ст. – у 17%. В момент первого обследования большинства больных имели опухоль не менее 3–3,5 см. При этом у 53% больных уже имелось метастатическое поражение регионарных коллекторов, а в 17% случаев были выявлены и отдаленные метастазы.

Общепризнанно, что основными факторами, влияющими на продолжительность жизни онкологических больных, являются распространенность опухоли и ее гистологическая структура. Однако, не всегда степень распространенности опухолевого процесса предопределяет течение рака молочной железы, так как, у каждой больной, заболевание протекает по своему индивидуальному «плану».

Аденокарцинома составляет – 31%, инфильтрирующий рак – 15%, рак Педжета – 5%, дольковый рак – 3%. Часто опухоль метастазирует в легкие – 56%, в кости – 19, в другие органы и ткани – 5%. Лечение РМЖ включало хирургический, лучевой, пхт. Оперативный метод был применен у 10% больных. Комбинированный метод с неoadьювантным курсом дистанционной терапии проводилась у 19% больных. Системное Воздействие сочеталось с оперативным в 12% случаев: НАПХТ – 9%, АПХТ – 3%. Сочетание всех трех методов было применено у 21% пациентов.

Симптоматическое лечение включало: дистанционную лучевую терапию – 9%, полихимиотерапию – 3%, гормонотерапию – 3%. Адекватное лечение ранних стадий РМЖ обеспечивает 5-летнюю выживаемость у 70% больных. С увеличением стадии заболевания и при генерализации опухолевого процесса 5-летняя выживаемость резко снижается и составляет не более 45%. Среднее время, которое проходит от момента специального лечения больных ранними стадиями РМЖ у женщин до обнаружения отдаленных метастазов, составляет 30 мес.

Помимо возникновения отдаленных метастазов, довольно часто в различные сроки после лечения первичной опухоли регистрируются местно-регионарные рецидивы и метастазы до – 71% случаев и даже при отсутствии поражения регионарных лимфоузлов, частота рецидивирования РМЖ приходится на первые три года после лечения первичного очага у 57% больных. Появление изолированного рецидива в большинстве случаев заканчивается диссеминацией опухолевого процесса, 20% больных с локальным процессом умирают от

прогрессирования заболевания. Результаты лечения больных РМЖ зависят не только от воздействия на первичный процесс, но и от эффективной борьбы с отдаленными метастазами, которые сокращают продолжительность жизни и ухудшают ее качество.

Лечебные мероприятия могут быть направлены либо против микрометастазов, которые себя клинически уже проявили, либо против микрометастазов, которые еще не дали клинической манифестации. Именно успешная элиминация отдаленных микрометастазов приводит к улучшению безрецидивной и общей выживаемости (Ганцев Ш. Х., 2007).

Воздействие на отдаленные микрометастазы является одной из задач неадьювантной терапии. В связи с этим необходим поиск новых, более эффективных способов диагностики, профилактики и лечения местно-регионарных рецидивов и метастазов.

Сравнительный анализ фенотипа женщин с наследственными и спорадическими формами рака молочных желез

Гофман А.А., Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф.

Место работы: КГБУЗ АКОД

e-mail: alina-barnaul@mail.ru

Цель. Изучить фенотипические особенности женщин с наследственными и спорадическими формами рака молочных желез.

Материалы и методы. Проведено сравнительное исследование между женщинами с наследственными формами рака молочных желез и спорадическим раком молочных желез.

В основу работы положены сведения о 727 женщинах. Они были разделены на две группы: основная, включающая 377 женщин с наследственными формами рака молочных желез и сравнения, в которую были включены 350 женщин со спорадическим раком молочных желез.

Критериями включения в основную группу было:

1. Наличие злостных родственников новообразования у трех и более близких родственников, с локализацией в молочной железе, яичниках, кишечнике, желудке;
2. Наличие морфологически подтвержденного рака молочной железы;
3. Отсутствие других злокачественных новообразований;
4. Отсутствие сопутствующей соматической патологии, угрожающей жизни женщины.

Критериями исключения женщин основной группы из исследования явились:

1. Отсутствие трех и более близких родственников с онкологической патологией молочных желез, яичников, кишечника, желудка;
2. Наличие другой онкологической патологии;
3. Наличие сопутствующей соматической патологии, угрожающей жизни женщины;
4. Отсутствие согласия женщины на исследование.

Критериями включения в группу сравнения было:

1. Количество близких родственников с онкологической патологией не достигало трех и более;
2. Наличие морфологически подтвержденного рака молочной железы;
3. Отсутствие других злокачественных новообразований;
4. Отсутствие сопутствующей соматической патологии, угрожающей жизни женщины.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Критериями исключения женщин группы сравнения из исследования явились:

1. Наличие трех и более близких родственников с онкологической патологией молочных желез, яичников, кишечника, желудка;
2. Наличие другой онкологической патологии;
3. Наличие сопутствующей соматической патологии, угрожающей жизни женщины;
4. Отсутствие согласия женщины на исследование.

При сопоставлении возрастного состава обследованных лиц было выявлено, что среди больных основной группы по сравнению с группой сравнения статистически значимо чаще наблюдались лица в возрастном интервале до 40 лет (на 5,2%; $p < 0,05$), от 50 до 59 лет (на 7,8%; $p < 0,02$). Реже встречались женщины в возрасте от 60 до 69 лет (на 12%; $p < 0,001$), от 70 лет и старше (на 6,8%; $p < 0,005$). Значимых различий в возрастном интервале от 40 до 49 лет не наблюдалось.

В группе женщин с наследственным раком молочных желез чаще наблюдались пациенты с ростом 180 см и выше (на 4,6%; $p < 0,05$). Других значимых различий между группами не получено.

При сравнительном анализе больных раком молочных желез в зависимости от наследственного или спорадического генеза, в основной группе чаще встречались пациенты с весом от 60 до 69 кг (на 8,5%; $p < 0,002$) и реже с весом от 70 до 79 кг (на 9,7%; $p < 0,005$). В остальных весовых категориях статистически значимых различий нет.

Реже у женщин с наследственными формами рака молочных желез наблюдалось отсутствие предопухолевых заболеваний в молочных железах по сравнению с женщинами со спорадическим раком молочных желез (на 18%; $p < 0,05$).

При анализе гинекологического анамнеза выявлено, что различий по грудному вскармливанию, характеристики первых и последних родов, приему оральных контрацептивов, нарушению менструальной функции у женщин с наследственными и спорадическими формами рака молочных желез не получено. Но обнаружено, что значимо реже в основной группе по сравнению с группой сравнения были пациентки, у которых количество абортных превышало четыре (на 19%; $p < 0,05$).

Заключение. У пациентов с заболеванием молочных желез, имевших в анамнезе ближайших родственников со злокачественными новообразованиями, отмечена более ранняя манифестация заболевания по сравнению с женщинами со спорадическими новообразованиями молочных желез. Чаще регистрировался высокий рост (180 сантиметров и выше) в сочетании с небольшим весом (60–69 килограмм). У женщин с наследственными формами рака молочных желез чаще наблюдалось большое число абортных (4 и более).

При наследственном раке молочной железы грудное вскармливание, характеристика первых и последних родов, прием оральных контрацептивов, нарушение менструальной функции существенного значения не имело.

Люминальный – В иммунофенотип рака молочной железы в группах спорадического и «семейного рака»

Петрова В. Д.^{1,2}, Михеева Н. А.¹, Димитриади Ю. Н.^{1,2}, Синкина Т. В.^{1,2}, Лазарев А. Ф.^{1,2}

Место работы: 1. КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» («АКОД»), г. Барнаул, Российская Федерация;

2. Алтайский Филиал ФГБУ «Российский онкологический научный центр» им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Барнаул, Российская Федерация

e-mail: valent_04@mail.ru

Актуальность. Проблема рака молочной железы (РМЖ) остаётся чрезвычайно актуальной так как на протяжении уже более 3-х десятилетий эта патология занимает 1-е ранговое место в структуре онкологической заболеваемости у женщин как в Российской Федерации, так и за рубежом (по данным 2014 г. заболеваемость РМЖ в Алтайском крае составила 81,2 на 100 тысяч женского населения (‰), в Российской Федерации – 78,8‰).

Интерес к данной патологии не ослабевает и из-за калечащих фигуру женщины последствий перенесённого специального лечения, в первую очередь, хирургического, предусматривающего удаление целиком молочной железы. Смертность от РМЖ остаётся высокой, несмотря на многочисленные исследования и открытия, в частности, в патоморфологической и молекулярной диагностике. По данным 2014 г. показатели смертности от РМЖ в Алтайском крае составили 27,3‰, в России – 29,7‰. В настоящее время для определения тактики специального лечения и прогноза течения заболевания используют классификацию РМЖ согласно иммунофенотипам.

Одним из иммунофенотипов злокачественных опухолей (ЗНО) молочной железы является – Люминальный – В подтип, характеризующийся положительным рецепторным статусом опухоли, гиперэкспрессией Her2neu(+++) или значением индекса пролиферативной активности (Ki67) выше 20%. Удельный вес пациенток с данным иммунофенотипом составляет до 20% (Н.И. Переводчикова, 2014), и в настоящее время достаточно не изучены особенности клинического течения, прогноза ЗНО молочной железы с данным иммунофенотипом.

Целью исследования явилось изучение особенностей Люминального – В иммунофенотипа в группах спорадического и семейного рака молочной железы.

Материалы и методы. В поликлинике КГБУЗ «АКОД» сформирован регистр предрака высокого онкориска, включающий более 7000 пациентов, имеющих высокую степень онкологического риска. Для анализа были взяты три наиболее сопоставимые по возрастным и клинко-морфологическим критериям группы, включающие 2340 пациенток. Это: 933 здоровые женщины – члены «раковых семей»; 555 пациенток – больных РМЖ, имеющие «семейную» историю рака и 852 – больные со спорадическими раками молочной железы.

К членам «раковых семей» относили женщин, у которых в семье у кровных родственников регистрировали два и более случая РМЖ либо три случая рака любой локализации. У пациенток из группы «семейных» раков, помимо анамнеза, учитывали возникновение рака в возрасте моложе 40 лет, наличие двустороннего РМЖ, а также, сочетание РМЖ и рака яичников. Пациенток, не имеющих вышеуказанных факторов, относили к спорадическим случаям РМЖ.

В группах женщин со ЗНО молочной железы ассоциации с BRCA1,2 мутациями не выявлено. В группе членов «раковых семей» также не найдено мутаций BRCA1,2.

Во всех группах были проанализированы негенетические факторы (репродуктивные факторы, факторы сопутствующей соматической патологии).

Результаты. Наибольший удельный вес Люминального – В подтипа РМЖ был зарегистрирован в группе спорадических

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

раков – 61 случай, что составило 7,2%; в группе «семейных» раков удельный вес данного иммунофенотипа достоверно был ниже и составил 4,7% (26 случаев).

При анализе возрастной структуры в целом наибольший удельный вес – 5,2% составили женщины в возрасте 40–49 лет; до 29 лет – 0,96%; в возрасте 30–39 лет – 1,8%; 50–59 лет – 2,9%; 60–69 лет – 1,5% и в возрасте 70 лет и старше – 2,5%.

При сравнительном анализе возраста женщин с Люминальным – В иммунофенотипом в группах семейного и спорадического РМЖ: до 29 лет в группе семейного РМЖ заболели 8,3% женщин, в группе спорадического – 0%; в группе 30–39 лет – 20,1% и 4,1%; 40–49 лет – 8,6% и 12,6%; 50–59 лет – 3,7% и 6,3%; 60–69 лет – 2,45 и 3,4% и в возрасте 70 лет и старше – 0% заболели женщины с семейной историей рака и 8,2% – в группе спорадических раков, соответственно.

При анализе негенетических факторов удельный вес факторов соматической патологии (наличие патологии печени, ожирения) в группе спорадических раков с Люминальным – В иммунофенотипом был достоверно выше (56,3±8,1 против 24,3±7,6), чем в группе «семейных». И, напротив, удельный вес репродуктивных факторов риска был достоверно выше в группе «семейных» раков с Люминальным – В иммунофенотипом (51,4±4,5 против 26,4±7,8).

Заключение. Люминальный – В иммунофенотип рака молочной железы имеет отличительные особенности в группах спорадического и «семейного» раков. В группе «семейных» злокачественных новообразований молочной железы возраст пациенток достоверно моложе, преобладают факторы риска репродуктивной системы, в то время как, в группе спорадических раков с Люминальным – В иммунофенотипом возраст пациенток старше и преобладают факторы риска хронической соматической патологии

Использование видеоассистированных реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы

Козлов С.В., Савельев В.Н., Каганов О.И., Кочетков Р.И., Борисов А.П., Кокшарова О.Г., Катюшин А.А., Ткачев М.В., Ламонов М.С., Буканова М.С., Ткачева В.М.

Место работы: Самарский областной клинический онкологический диспансер

e-mail: m9277477577@mail.ru

Актуальность. Сегодня эндохирургические методики радикальных онкологических операций стали широко использоваться в лечении больных с новообразованиями различных локализаций. Лучшая визуализация анатомических структур через минимальный доступ делает привлекательным применение видеохирургии во время выполнения реконструктивно-пластических операций у больных раком молочной железы (РМЖ).

Цель работы. Освоить и внедрить видеоассистированные реконструктивно-пластические операции (ВАРПО) у больных раком молочной железы.

Материалы и методы. ВАРПО были использованы у 5 пациенток РМЖ. Трех пациенткам во время второго этапа реконструкции молочной железы (замена экспандера на эндопротез), у одной пациентки в случае отсроченной пластики экспандером и у одной больной во время одномоментной

реконструкции молочной железы эндопротезом. У первых четырех пациенток длина кожного разреза не превысила 5 см, доступ осуществлен через латеральную часть предшествующего разреза (преимущественно в подмышечной области).

У последней больной разрез проходил по наружной трети субмаммарной складки, первоначально его длина также не превышала 5 см, но в последующем для осуществления адекватного доступа для подмышечной лимфодиссекции возникла необходимость в его продлении на 4 см вверх. Первоначально у первых трех пациенток выполнялось удаление экспандера, далее в образовавшуюся полость вводился специальный крючок с системой дымоотсоса и гильзой для фиксации оптической системы.

Ассистент осуществлял направленную тракцию мягких тканей грудной клетки вверх, хирург производил циркулярную капсулотомию, при необходимости дополнял радиальными насечками. Особое внимание уделялось диссекции нижнемедиального угла раны, так как прецизионное рассечение поверхностной фасции вдоль новой субмаммарной складки предопределяло формирование максимально естественной складки, как по уровню расположения, так и степени выраженности. В случае отсроченной реконструкции видео-ассистенция использовалась после формирования первичной оптической полости, к коей следует отнести ретропекторальное пространство.

Дальнейшие манипуляции были направлены на формирование мышечного кармана с обязательным отсечением большой грудной мышцы от грудины в нижне-внутреннем углу раны и далее по нижнему краю латерально к подмышечной области, одновременно мобилизуя волокна передней зубчатой мышцы. У последней пациентки была попытка применить видеоассистенцию на этапе мобилизации мастэктомических лоскутов от передней поверхности молочной железы, однако, она была безуспешной из-за узости доступа и возникших неудобств в манипуляции одновременно 3 инструментов. Однако, мобилизация задней поверхности железы и формирование мышечного кармана эндопротеза прошли без затруднений.

Полученные результаты. увеличение продолжительности оперативного вмешательства на 35 минут отмечено только у пациентки во время одномоментной реконструкции молочной железы, увеличение объема кровопотери не зарегистрировано. Послеоперационных осложнений не было.

Использование видеоассистированной методики позволило прекрасно визуализировать все анатомические структуры и зоны оперативного вмешательства через минимальный доступ без совершения «лишней» мобилизации тканей, ранее применяемой при стандартном доступе. То есть ни разу не возникла необходимость в продлении разреза медиально, где, как правило, качество рубца значительно хуже, выраженность подкожной клетчатки меньше, что потенциально повышает вероятность развития послеоперационных осложнений и, в первую очередь, протрузии эндопротеза.

Выводы. Целесообразно использование видеоассистированной реконструкции молочной железы у пациенток в случае отсроченного варианта (установка экспандера, замена экспандера на эндопротез). Необходимо дальнейшее совершенствование методик ВАРПО при одномоментном восстановлении железы на этапе мобилизации мастэктомических лоскутов и подмышечной лимфодиссекции.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Использования в гипербарической оксигенации в раннем послеоперационном периоде после радикальной мастэктомии

Козлов С.В., Савельев В.Н., Каганов О.И., Кочетков Р.И., Борисов А.П., Кокшарова О.Г., Катюшин А.А., Ткачев М.В., Ламонов М.С., Буканова М.С., Ткачева В.М.

Место работы: Самарский областной клинический онкологический диспансер

e-mail: m9277477577@mail.ru

Актуальность. Лимфорея после радикальной мастэктомии (РМЭ) отмечается в 100% случаев и является закономерным явлением. Появление лимфорреи более вероятно у больных преклонного возраста, с избыточной массой тела, сниженными регенеративными способностями тканей. При неблагоприятном течении после оперативного лечения формируется грубыми фиброзными стенками, в которой постоянно скапливается жидкость, в результате чего послеоперационный период заживления затягивается. Длительная лимфоррея создает благоприятную среду для развития микроорганизмов.

Цель работы. Изучение влияния гипербарического кислорода в раннем послеоперационном периоде после РМЭ у больных раком молочной железы. Барокамера является единственным медицинским приспособлением, позволяющим проводить интенсивную кислородотерапию. Метод гипербарической оксигенации (ГБО) заключается во вдыхании кислорода при окружающем давлении, превышающем одну атмосферу, его растворении в плазме крови и проникновении через капилляры в ткани организма, повышая их насыщенность.

При помощи барокамеры, возможно, увеличить содержание кислорода в тканях организма в 20 раз превышающее обычный уровень, не подвергая при этом пациента опасности развития каких-либо осложнений. Подобная высокая дозировка кислорода ведёт к запуску различных физиологических механизмов, способствующих восстановлению тканей.

Кислород необходим при различных физиологических процессах, связанных с заживлением ран, в том числе для нормальной работы белых клеток крови (лейкоцитов), роль которых заключается в борьбе с инфекцией, остеокластов и остеобластов, участвующих в разрушении и образовании костной ткани, фибробластов, вырабатывающих коллаген, необходимый для регенерации тканей при заживлении ран и т.д.

Материалы и методы. Исследована возможность использования ГБО с целью повышения регенеративных способностей тканей. Больные были разделены на две группы сравнения: 1 группа – больные, которым проводилась ГБО после оперативного лечения (25 человек); 2 группа больных – ГБО не проводилось (30 человек). Возраст больных составил от 35 лет до 60 лет. Средний возраст $48,5 \pm 2,3$ года при I и II стадии заболевания. Сеансы проводились в одноместной барокамере БЛКС-303 один раз в сутки на режиме 1,4 Атм, время изопрессии 40 мин. Курс 5 сеансов.

Полученные результаты. У больных I группы отмечалось снижение лимфорреи в два раза (с 230мл до 120 мл) на 3–4 день после начала применения ГБО, а также уменьшение интенсивности болевого синдрома на 2 сутки, чего не было у больных II группы.

Выводы. Раннее применение ГБО при РМЭ дает возможность сохранить жизнеспособность тканей, способствует

формированию эластичной рубцовой ткани. По мере восстановления функции верхней конечности включаются коллатеральные пути оттока лимфы, что ускоряет восстановительные процессы.

Пластические операции у больных раком молочной железы

Козлов С.В., Савельев В.Н., Каганов О.И., Кочетков Р.И., Борисов А.П., Кокшарова О.Г., Катюшин А.А., Ткачев М.В., Ламонов М.С., Буканова М.С., Ткачева В.М.

Место работы: Самарский областной клинический онкологический диспансер

e-mail: m9277477577@mail.ru

Актуальность. Сегодня реконструктивно-пластические операции (РПО) стали неотъемлемой частью современного лечения больных раком молочной железы (РМЖ), их выполнение позволяет достичь высоких показателей социальной и психологической реабилитации пациенток. Существующие методики восстановления железы базируются на использовании собственных тканей, аллотрансплантатов (протезы и экспандеры) или их комбинации. Многочисленные научные публикации свидетельствуют о различных преимуществах или недостатках того или иного варианта РПО, что делает актуальным данное исследование.

Цель работы. Оценить непосредственные результаты РПО у больных РМЖ с использованием различных методик и предложить варианты по улучшению эстетических результатов.

Материалы и методы. Проведен анализ непосредственных результатов РПО у 75 пациенток РМЖ, находившихся на лечении в отделении общей онкологии в 2013–14 гг. Реконструкция молочной железы с использованием экспандеров-эндопротезов выполнена у 52 пациенток, у 23 пациенток использованы собственные ткани (поперечный нижний эпигастральный кожно-мышечный (ТРАМ) и торакодорзальный (ТД) лоскут. Показаниями для одномоментной РПО с использованием эндопротезов служили I, II стадия РМЖ, возможность максимального сохранения кожи молочной железы, объем молочной железы менее 550 мл.

Выбор способа отсроченной пластики зависел от выраженности послеоперационных и постлучевых рубцовых изменений в мягких тканях грудной клетки, степени выраженности птоза противоположной молочной железы и уровня эстетических претензий пациентки. Методом выбора была реконструкция молочной железы ТРАМ-лоскутом. Методика РПО с использованием аллотрансплантатов заключалась в отсечении большой грудной мышцы от места прикрепления по нижнему краю до грудины с последующей мобилизацией наружной зубчатой мышцы с целью обязательного создания полного мышечного кармана экспандера/эндопротеза. Начало экспансии мягких тканей осуществлялось через 10–14 дней с момента операции при благоприятном течении послеоперационного периода.

В дальнейшем объем вводимой жидкости составлял в среднем 50–80 мл с частотой введения 1 раз в 10–14 дней до превышения объема в средней на 25–30% по отношению к контралатеральной молочной железе. Второй этап реконструкции (замена экспандера на эндопротез) выполнялся через 9–12 месяцев после первого или через 3–6 месяцев после завершения адьювантного лечения. В случае РПО собственными тканями преимущественно использовался ТРАМ – ло-

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

скут на ипсилатеральной ножке с резекцией II и IV зон, обязательно вшивался сетчатый аллотрансплантат в дефект апоневроза. Забор ТД лоскута производился по стандартной методике с сохранением нерва и обязательным отсечением мышцы у мест ее прикрепления.

Полученные результаты. Выполнение РПО не привело к увеличению продолжительности госпитализации и не привело к изменению ранее составленного плана онкологического лечения. Средний послеоперационный койко-день составил 17 суток и не зависел от вида РПО. Отдаленные онкологические и эстетические результаты прослежены в течение 2 лет. Прогрессия заболевания в виде отдаленного метастазирования возникла у 6 пациенток (8%), местный рецидив у одной (1,3%). У 5 (9,6%) пациенток диагностирована ротация эндопротеза, еще у 7 (13,4%) развитие капсулярной контрактуры 2 степени, у 3 (13,1%) женщин отмечено образование липогранулем в проекции ТРАМ-лоскута. Эстетические результаты оценивались непосредственно сразу после проведения операции и спустя один год. Критериями оценки служило воссоздание формы и объема молочной железы, достижение симметрии и удовлетворенность пациентки полученным результатом. Отличный результат достигнут у 11 пациенток, хороший у 23, удовлетворительный у 15 и неудовлетворительный отмечен у 3 пациенток при использовании аллотрансплантатов, после выполнения РПО собственными тканями у 10 пациенток отличный результат, у 9 – хороший и у 3 – удовлетворительный. Через год треть пациенток с реконструкцией аутоканями посчитали свои результаты более значимыми, в то время как пациентки после РПО экспандерами/эндопротезами отнеслись к ним более критично. 12 женщин были не удовлетворены тактильными ощущениями в области эндопротеза, увеличилось число просто удовлетворительных результатов.

Выводы. Выполнение РПО не приводит к ухудшению непосредственных результатов лечения больных РМЖ.

Пластические операции с сохранением ареолярного комплекса как важный момент

Козлов С.В., Савельев В.Н., Каганов О.И., Кочетков Р.И., Борисов А.П., Кокшарова О.Г., Катюшин А.А., Ткачев М.В., Ламонов М.С., Буканова М.С., Ткачева В.М.

Место работы: Самарский областной клинический онкологический диспансер

e-mail: m9277477577@mail.ru

Цель работы. Внедрить реконструктивно-пластические операции (РПО) с сохранением соскового-ареолярного комплекса (САК) у больных раком молочной железы (РМЖ), оценить полученные результаты в зависимости от вида реконструктивной операции.

Материалы и методы. С 2010–2013 83 больным РМЖ (23–63 лет) выполнены радикальные мастэктомии (РМЭ) с сохранением САК и одномоментной реконструкцией. 1 стадия у 24 пациенток, 2 – у 45, 3 – у 14. Реконструкция собственными тканями (нижний эпигастральный (ТРАМ), торакодорзальный лоскут) произведена 39 пациенткам, имплантатами в один этап – 31, в два этапа – 13 больным. Показания к сохранению САК: отсутствие клинического, инструментального и гистологического подтвержденного вовлечения САК в опухолевый процесс. Толщина оставляемого участка железистой ткани под соском не более 0,5 см. Доступы – радиарные разрезы до САК у 62 больных, субмаммарный у 21. РПО ТРАМ-лоскутом

(37) выполнена на ипсилатеральной ножке, с частичной или полной деэпидермизацией, ТДЛ – 2 пациентки. Симметричная коррекция противоположной железы – 12 пациенток (масторедукция). РПО имплантатами: полный мышечный карман – 18, сетчатый имплант – у 13 пациенток. Двухэтапная РПО имплантом – у 13 пациенток с высоким риском назначения адьювантной химио-лучевой терапии. Для достижения симметрии 5 больным выполнена мастопексия, у 13 масторедукция, у 11 – эндопротезирование. Адьювантная полихимиотерапия проведена 59 пациенткам, лучевая терапия – 15, гормональная терапия тамоксифеном – 28.

Полученные результаты. У 4 пациенток САК удален по результату гистологического исследования (срочное 3, плановое 1). Полных некрозов САК не было, частичный некроз – у 4 (4,8%) пациенток. Частичный некроз ТРАМ-лоскута – у 1 (1,2%) пациентки. Рецидив в подмышечной области возник у 2 (2,4%) пациенток, отдаленные метастазы у 2 (2,4%), рецидива в области САК не было. У 6 (7,2%) – ротация эндопротеза, у 4 (4,8%) развитие капсулярной контрактуры 3 степени, у 3 (3,6%) – образование липогранулем. Эстетические результаты оценивались после операции и через год.

Отличный, хороший, удовлетворительный и неудовлетворительный результат у 8/21/13/2 пациенток РПО имплантатами, у 15/20/4/- РПО собственными тканями. Через год треть пациенток с реконструкцией аутоканями нашли свои результаты более значимыми, а пациентки после РПО имплантатами отнеслись к ним более критично

Выводы. РПО с сохранением САК онкологически безопасны, РПО собственными тканями определяют более значимый эстетический результат.

Важность использования первичной масторедукции у пациенток с гигантомастией, перенесших радикальную мастэктомию с противоположной стороны

Козлов С.В., Савельев В.Н., Каганов О.И., Кочетков Р.И., Борисов А.П., Кокшарова О.Г., Катюшин А.А., Ткачев М.В., Ламонов М.С., Буканова М.С., Ткачева В.М.

Место работы: Самарский областной клинический онкологический диспансер

e-mail: m9277477577@mail.ru

Актуальность. Современные представления о повышении качества жизни больных с заболеваниями молочных желез заставляют оценивать результаты лечения с точки зрения комплексного подхода, включающего в себя не только позиции онкологии, эстетики и психологической полноценности, но и ортопедические показатели отдаленных результатов. Под термином «гигантомастия» в современной классификации следует понимать увеличение объема груди до 1500 см³ и выше. Самая распространенная гипертрофия молочных желез – двусторонняя, встречается и односторонняя гиперплазия, приводящая к искривлению позвоночника. Односторонняя гигантомастия приводит к ассиметрии грудной клетки, динамико – статических показателей, следствием чего является затруднение дыхания, головная боль, боль во всех отделах позвоночника, а также изменение осанки.

Данная симптоматика становится более выраженной при одностороннем удалении молочной железы, что приводит к ухудшению качества жизни пациентки и преждевременной

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

инвалидности. В таких случаях рекомендовано хирургическое вмешательство в виде масторедукции с противоположной стороны.

Цель работы. Доказать необходимость планирования хирургического лечения у больных с гигантомастией в объеме радикальной мастэктомии (РМЭ) и первичной масторедукции с противоположной стороны.

Материалы и методы. С 2012 г. в отделении общей онкологии ГУЗ СОКОД выполнена 21 масторедукция у больных с гигантомастией, которым была проведена РМЭ с противоположной стороны. У 11 женщин была первичная масторедукция, у 10 – отсроченная.

Полученные результаты. Послеоперационные осложнения в виде воспаления послеоперационной раны возникли у одной пациентки, еще у одной пациентки диагностирована гематома. Консервативное лечение было эффективным и не повлияло на сроки и результат лечения. Согласно исследованиям травматолога – ортопедической службы Самарской области, у женщин с гигантомастией после радикальной мастэктомии в 90% случаев в течение первого года после операции развивается компенсаторная кифотическая, сколиотическая осанка или их комбинация.

Для разработки математических моделей и оценки достоверности полученных результатов применяется подография, стабилметрия, электромиография, рентгенография и МРТ позвоночника. При планировании типа масторедукции учитывали ростовые показатели, индекс массы тела, возраст, индивидуальные антропометрические данные молочных желез. При выполнении первичной масторедукции ортопедические нарушения не проявлялись. У лиц, которым масторедукция была произведена в отсроченном периоде через 1,5–3 года после мастэктомии, отмечали следующие осложнения: у 9 пациенток сформировались спинно-мозговые грыжи и кифосколиотическая осанка.

Выполняя первичную масторедукцию, мы придерживались следующих положений: операция выполняется в один этап, без коррегирующих вмешательств; сосково-ареолярный комплекс перемещается в более высокое положение; грудь должна иметь естественный вид, сохраняются соски с ареолами, при необходимости их диаметр уменьшается. Первичная масторедукция выполнялась со следующими вариантами питающих лоскутов: верхне-нижний, верхне-боковой, нижний и боковой (наружный и внутренний).

Выводы. Первичную масторедукцию у больных с гигантомастией, перенесших радикальную мастэктомию с противоположной стороны, необходимо включить в стандарты планирования объема хирургического лечения.

Первый опыт одномоментной реконструкции молочной железы с использованием сетчатого эксплантата

Козлов С.В., Савельев В.Н., Каганов О.И., Кочетков Р.И., Борисов А.П., Кокшарова О.Г., Катюшин А.А., Ткачев М.В., Ламонов М.С., Буканова М.С., Ткачева В.М.

Место работы: Самарский областной клинический онкологический диспансер

e-mail: m9277477577@mail.ru

Актуальность. Максимально возможное мышечное укрытие имплантата молочной железы во время первичной рекон-

струкции являлось теоретически обязательным условием неосложненного послеоперационного периода, фактором, снижающим частоту развития капсулярной контрактуры.

Цель работы. Оценить возможность применения синтетических эксплантов для создания кармана эндопротеза при выполнении реконструкции молочной железы.

Материалы и методы. В 2013 году пятнадцати 15 больным I–II стадией РМЖ после радикальной мастэктомии с сохранением сосково-ареолярного комплекса выполнялась реконструкция молочной железы имплантом с использованием синтетического эксплантата, вшиваемого между субмаммарной складкой и осеченной от нее большой грудной мышцей. Показаниями к использованию послужили птоз молочных желез 1–2 степени и объем молочной железы более 300 мл. Мобилизация передней зубчатой мышцы для укрытия имплантата выполнена четырем больным при расположении опухоли в нижне-наружном квадранте. Первым этапом фиксировали сетку к складке, начиная от медиального края отдельными узловыми швами. Далее размещали имплант и сшивали сетку по краю большой грудной мышцы отдельными матрацными швами. Нижний мастэктомический лоскут отдельно фиксировали к сетке. Дренажи удаляли на 4–6 сутки при объеме выделяемого менее 50 мл. У всех больных были установлены высокопрофильные протезы: 300–400 мл у шести пациенток, 400–500 мл – у семи, 500–550 мл у двух.

Полученные результаты. Ранних послеоперационных осложнений не было. Лимфорея в области эксплантата к 14 суткам составляла в среднем 20 мл и обычно прекращалась через 2 недели. У одной больной произошла протрузия протеза на 2-м месяце на фоне курсов химиотерапии в связи с расположением кожного рубца непосредственно над сетчатым эксплантом.

Эстетические результаты через 6–12 месяце после завершения хирургического лечения наблюдались как отличные (n=5), хорошие (n=8), удовлетворительные (n=1). У восьми больных удалось восстановить птоз молочной железы, достигнув значительной симметрии без вмешательства на противоположной железе. Ни у одной пациентки не зарегистрировано формирование фиброзной капсулярной контрактуры 3–4 степени, напротив, отмечалась выраженная подвижность имплантата в сравнении с больными, у которых выполнено полное мышечное укрытие эндопротеза.

Выводы. Таким образом, неполное мышечное укрытие имплантата не приводит к увеличению числа послеоперационных осложнений. Использование сетчатого эксплантата позволяет добиться более значимого эстетического результата за счет формирования птоза молочной железы и большей подвижности имплантата.

Лучевая диагностика посттравматических олеогранулем молочной железы по данным ГБУЗ РМ «Республиканский онкологический диспансер»

Торгашова И.С., Кулаев М.Т.

Место работы: ГБУЗ РМ «Республиканский онкологический диспансер», г. Саранск

e-mail: Torgashova_irisha@mail.ru

Во всем мире рост онкологической заболеваемости представляет огромную социальную проблему, в том числе и для РФ. Заболеваемость и смертность от злокачественных опу-

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

холей остается высокой и по настоящее время, несмотря на заметный технический прогресс.

Самым распространенным онкологическим заболеванием среди женщин является рак молочной железы, который по разным источникам колеблется от 20,2% до 26,3% от всех онкологических заболеваний. В России ежегодно регистрируется около 55000 случаев рака молочной железы. Причем, в течение года 22000 женщин умирает.

Рак молочной железы – это заболевание, которое имеет тенденции к омоложению. А выживаемость больных напрямую зависит от стадии процесса на момент выявления опухолевого процесса. Поэтому на сегодня единственный и надежный способ борьбы против рака молочной железы – превентивная диагностика (на доклинической стадии).

В случае ранней диагностики вероятность полного выздоровления достигает 94%. Однако, всего 30% российских женщин посещают маммолога один раз в год, в то время как 40% проходят осмотр гораздо реже. Поскольку рак молочной железы среди женщин по заболеваемости стоит на первом месте, представляют интерес и те заболевания, которые, не являясь злокачественными по своей природе, имитируют рак молочной железы. К такой патологии относится олеогранулема молочной железы, о которой среди врачей неонкологических специальностей нет никаких представлений из-за их относительной редкости. В литературе отсутствуют статистические данные по олеогранулемам молочных желез.

Основным этиологическим фактором олеогранулемы молочной железы является полученная травма. Клинически имеет сходные признаки с раком молочной железы, так как может появиться узловое образование плотной формы, возможен некроз и втягивание соска. Рентгенологически так же трудно отличить от рака, что представляет большую проблему лучевой диагностики. Поэтому необходим анализ методов лучевой диагностики указанных патологий, которые могут помочь лучевому диагносту их различить. Нашей целью явилось – изучить возможности лучевых методов диагностики (маммография, УЗИ, МРСТ и КТ) в выявлении посттравматической олеогранулемы молочной железы в Республике Мордовия. Наибольшая роль в диагностике узловых образований молочной железы принадлежит лучевым методам диагностики – маммографии, УЗИ, МРТ и КТ.

Работа выполнена на базе кафедры онкологии с курсом лучевой диагностики и лучевой терапии Мордовского государственного университета. Материалом исследования явились амбулаторные карты и истории болезни 155 больных с олеогранулемами и раком молочной железы, которые получали амбулаторное и стационарное лечение в ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер» в период с 2009 по 2015 гг. Для стандартизации полученных сведений общее количество больных разделено на 120 больных с гистологически подтвержденным диагнозом олеогранулемы и 35 больных с гистологически подтвержденным диагнозом рака молочной железы. Для обследования больных применялись следующие методы: сбор жалоб и анамнеза; физикальное обследование (осмотр и пальпация молочной железы); маммография на маммографе Philips, УЗИ молочных желез на аппарате Toshiba AplioMX; цитологическое исследование материала, полученного с помощью аспирационной пункционной биопсии узла тонкой иглой или мазка-отпечатка с биопсийного материала; экспресс и плановое гистологическое исследование операционного материала; дополнительные инструментальные методы исследо-

вания – спиральный компьютерный томограф. Проведенное исследование показало, что частота олеогранулем молочной железы в Республике Мордовия составляет 4,3 на 100 000 лиц женского пола, и, как следствие, практически врачи не имеют опыта диагностики и лечения этой группы больных.

Средний возраст больных составляет 54,5 лет. Каждая вторая больная отметила в анамнезе травму молочной железы. Срок от момента её получения до обращения в онкодиспансер составил $7,4 \pm 2,3$ мес. Основной жалобой больных (54%) является наличие болезненного, узлового образования преимущественно в верхне-наружном квадранте (18,1%). В верхней части железы жировой некроз встречается в 2,5 раза чаще, чем в нижней. Клиническая диагностика позволила поставить правильный диагноз на догоспитальном этапе лишь у 5,6% больных. Размеры олеогранулем в 60% не превышали 2-х см в наибольшем измерении. Для рака молочной железы эти размеры узла соответствуют I ст., которая составляет на настоящий момент менее 10%. После физикального и инструментального обследования в онкологическом диспансере диагноз олеогранулемы или подозрение на нее был установлен почти у четверти больных (26,5%).

Диагностическая ценность маммографии в выявлении олеогранулем составила 63%. Гипердиагностика допущена в 9%. У 41,4% больных повторная рентгенограмма эффективнее первой. Ультразвуковой метод использовался у 30,8% больных в 35% случаев выставлено заключение олеогранулемы, а в 5,4% случаев – допущена гипердиагностика. Информативность цитологического метода диагностики оказалась недостаточной ввиду отсутствия специфических для данной патологии клеток и нарушения техники выполнения пункции. Точность гистологического метода составила 100%. В ходе нашего исследования разработаны практические рекомендации. Во-первых, при наличии узлового образования молочной железы у женщин следует тщательно выяснять в ее анамнезе фактор травмы грудной клетки и молочных желез в частности, являющегося этиологическим моментом для жирового некроза молочной железы.

Во-вторых, оптимальным диагностическим алгоритмом для олеогранулем молочной железы является сбор анамнеза; осмотр; пальпация молочной железы в положении стоя и лежа; УЗИ молочной железы и (особенно при отсутствии УЗИ) двухсторонняя маммография; пункционная биопсия узла тонкой иглой (желательно под контролем УЗИ). В заключении следует отметить, что в диагностике олеогранулемы, так же, как и узлового рака молочной железы ведущая роль принадлежит лучевым методам диагностики – маммографии, УЗИ. Показанием к КТ и МРТ молочной железы, в виду их высокой стоимости, как самого исследования, так и контраста, служит лишь явное подозрение на рак.

Эффективность дуктоскопии в выявлении внутрипротоковой опухолевой патологии молочной железы

Попов Е.А., Криворотько П.В., Маменко Г.В., Вышакова А.К.
Место работы: Санкт-Петербургский Городской консультативно – диагностический центр № 1
e-mail: popov.onco@yandex.ru

Наличие синдрома патологической секреции из протоков молочной железы сопровождается как доброкачественную,

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

так и злокачественную патологию молочной железы. Однако данные физикального обследования, ультразвуковое исследование, маммография, цитологическое исследование выделений не всегда могут позволить установить окончательный диагноз. Дуктоскопия на сегодняшний день является единственным методом прямой визуализации внутрипротоковой патологии.

Дуктоскопия – это инструментальное исследование протоков молочной железы с помощью миниатюрной оптики (диаметром менее 0,8 мм). Методика дуктоскопии существует в рамках онкологического отделения специализированных видов медицинской помощи Городского консультативно – диагностического центра № 1 с 2013 года.

Цель исследования. Изучить возможности дуктоскопии при диагностике внутрипротоковых образований молочной железы.

Материалы и методы. Оборудование, используемое для исследования: дуктоскоп производства Karl Storz, диаметром 0,8 мм, мобильная видеосистема Karl Storz Telepack. Для бужирования устья протоков мы использовали набор Bowmanских слезных зондов (Karl Storz). После бужирования устья для расширения канала и с целью обезболивания мы вводили через тубус 0,25% раствор лидокаина, затем, после удаления обтюлятора тубуса, вводили дуктоскоп.

При исследовании стандартными этапами являлись:

1. контроль прохождения устья,
2. визуализация бифуркации 1-го уровня,
3. прохождение протоков 2-го уровня ветвления. По поводу выделений из соска молочной железы в 2015 году 94 пациенткам было предложено выполнить дуктоскопию. Всего было выполнено 87 дуктоскопий. В 7 случаях причинами неудач оказались невозможность прохождения оптики из-за узости устья протока, а также из-за изгиба протока первого уровня сразу за устьем на 90 градусов. Исследования сопровождались записью видео на жестком диске.

Оценка макроскопических находок осуществлялась в соответствии с единой классификацией внутрипротоковых поражений, принятой на 6-м съезде Японской ассоциации дуктоскопии в 2001 году. При визуализации внутрипротокового образования выполнялась попытка биопсии внутрипротокового образования с помощью щипчиков и/или корзинки Dormia с последующим выполнением гистологического/цитологического исследования. Также по завершении процедуры брались промывные воды из протоков для выполнения цитологического исследования.

Осложнения после исследования возникли у 6 пациенток, во всех случаях это была подкожная эмфизема. Одновременно всем пациенткам, в зависимости от возраста, выполнялись маммография и/или ультразвуковое исследование молочных желез. Всем пациенткам в рутинном характере выполнялись дуктография, цитологическое исследование мазков – отпечатков выделений из протоков.

Результаты. В 17 (20%) случаях по данным дуктоскопии была заподозрена внутрипротоковая бластома, в 20 (23%) случаях – цистаденопапиллома, в 2 (2%) случаях – папилломатоз, в 28 (32%) случаях – хронический галактофорит, в 4 (5%) случаях обнаружен сладж, в 2 (2%) случаях внутрипротоковая киста, в 5(6%) – галакторея, в 9 (10%) случаях в исследуемом протоке образований не выявлено.

Мы провели сравнение результатов, полученных с помощью дуктоскопии и других методов: маммографии, ультразвуко-

вого метода, дуктографии, цитологического исследования мазков-отпечатков выделений.

Результаты маммографии и дуктоскопии совпали в 18 из 37 случаев (в 3-х (8%) случаях по результатам маммографии было подозрение на внутрипротоковое образование, подтвердившееся при дуктоскопии, в 15 (40%) случаях внутрипротоковое образование не обнаруживалось как по рентгенограммам, так и при дуктоскопии). В 18 (49%) случаях при дуктоскопии было обнаружено опухолевое образование, в то время как при рентгенографии оно не визуализировалось. В одном случае (3%) заподозренное по результатам маммографии образование было исключено при дуктоскопии.

При сравнении ультразвукового метода и дуктоскопии результаты совпали в 35 (40%) случаях.

В 16 (28%) случаях при дуктоскопии было обнаружено опухолевое образование, в то время как при ультразвуковом методе оно не визуализировалось. В семи случаях (12%) заподозренное по результатам ультразвукового метода образование было исключено при дуктоскопии. Результаты дуктографии и дуктоскопии совпали в 33 (49%) случаях. В 3 (4%) случаях при дуктоскопии было обнаружено опухолевое образование, в то время как при дуктографии оно не визуализировалось. В 32 случаях (47%) заподозренное по результатам дуктографии образование было исключено при дуктоскопии.

Мы отдельно проанализировали результаты цитологического исследования в тех случаях, когда по дуктоскопии была заподозрена внутрипротоковая бластома. Атипичная гиперплазия в мазках зафиксирована только в 3 (18%) случаях, сплошь эритроциты в поле зрения оказались в 5 (29%) случаях, сосочковые структуры обнаружены в 3 (18%) случаях, макрофаги и чешуйки эпидермиса в 6 (35%) случаях.

Выводы. Дуктоскопия является неинвазивной безопасной диагностической технологией, выполняемой в амбулаторных условиях под местной анестезией. Данный метод позволяет получить материал для проведения цитологического и гистологического исследования внутрипротокового образования молочной железы. Дуктоскопия является наиболее точным методом для проведения дифференциальной диагностики при подозрении на внутрипротоковое образование и позволяет в большинстве случаев исключить ложноположительный результат при дуктографии, избавляя тем самым пациентку от выполнения ненужного оперативного вмешательства.

В то же время, дуктоскопия – единственный метод, который позволяет на дооперационном этапе диагностировать злокачественное внутрипротоковое образование при отрицательных рутинных методах: маммографии, ультразвуковом исследовании, дуктографии, цитологическом исследовании мазков-отпечатков.

Опыт использования дополнительного реконструктивного материала в ларингологии и лор-онкологии

Решульский С.С., Дайхес Н.А., Виноградов В.В.

Место работы: ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России», г. Москва

e-mail: rss05@mail.ru

Цель. Повышение эффективности хирургической реабилитации пациентов с дефектами передней и боковых стенок гортани и трахеи.

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Пациенты и методы. С 2009 по 2014 гг. на лечении находилось 36 пациентов с дефицитом передне-заднего расстояния боковых стенок трахеи и гортани. Так же наблюдали 41 пациента с обширными дефектами передней стенки трахеи, грубыми рубцовыми и постлучевыми изменениями местных тканей, что затрудняло их использование при ликвидации стомы. Всем выполняли восстановительные операции с применением дополнительного реконструктивного материала.

В зависимости от использованного реконструктивного материала пациентов, с дефицитом передне-заднего расстояния боковых стенок трахеи и ларинготрахеостомы, разделили на 3 группы. У 15 больных (I группа) использовали аутохрящ, у 12 больных (II группа) применили аллохрящ, и у 9 пациентов (III группа) применили ксеноматериал на основе политетрафторэтилена.

Осложнения со стороны операционной раны наблюдались нами у 6,7% больных в I группе, в 33,4% случаев во II группе и у 26,3% пациентов III группы. Осложнения в I и II группах носили инфекционно-воспалительный характер, а в III группе мы наблюдали миграцию ксеноматериала в сторону просвета трахеи и выход его через кожу. Для предупреждения подобных осложнений нами разработана методика погружения ксеноматериала в мышечное ложе созданное в медиальных порциях грудино-ключично-сосцевидных мышц, мобилизованных и пексированных к боковым стенкам стомы. Данная методика позволила улучшить хирургические результаты лечения на 15%.

У 34 пациентов с обширными дефектами передней стенки трахеи реконструкция производилась местными тканями с дополнительным ее укреплением с целью предупреждения флотации. По типу выбранного реконструктивного материала пациенты были разделены на 4 группы. I группа состояла из 19 человек у которых применялась пластина из пористого никелида титана. Для этого формировали кожные лоскуты вокруг стомы, мобилизовали их по периметру и сшивали по средней линии эпидермисом в просвет трахеи. Выделяли медиальные ножки кивательных мышц, формировали в их толще ложе, для предупреждения миграции материала, и укладывали пластину из пористого никелида титана и так же сшивали по средней линии, рану послойно ушивали.

II группа – 6 человек применили аутохрящ, в III группе так же 6 пациентов использовали материал на основе политетрафторэтилена и в IV состоящей из 3 человек применили аллохрящ по методике аналогичной описанной выше.

В I группе в 5,3% случаев наблюдали смещения импланта в просвет трахеи, что потребовало его удаления с дальнейшей коррекции и в 15,3% случаев расхождения швов наружного слоя. Во II группе мы не наблюдали осложнений со стороны послеоперационной раны. В III группе у 16,6% пациента наблюдался частичный выход трансплантата наружу в области верхнего края послеоперационной раны спустя 1 месяц после его установки. Трансплантата был частично иссечен и повторно укрыт мягкими тканями. В IV группе у 66,6% пациентов возникла реакция отторжения трупного материала с выраженной местной реакцией мягких тканей, в последующем мы отказались от использования данного материала в связи с наблюдаемой нами высокой частотой осложнений.

У 5 пациентов имелись грубые рубцово-дистрофические изменения местных тканей, что делало их применение невозможным или сопряженным с большим риском. Для ликвидации дефекта передней стенки трахеи мы применили

разработанный нами скользящий кожно-подкожно-платизмальный лоскут с передней грудной стенки.

Формирование кожно-подкожно-платизмального лоскута производили следующим образом. Выполняли два горизонтальных, параллельных друг другу разреза на уровне верхнего и нижнего края дефекта с мобилизацией кожно-подкожно-платизмального слоя во всех направлениях. Нижнему лоскуту придавали языкообразную форму, иссекая два прямоугольника в его боковых частях. Для формирования внутренней выстилки верхний край языкообразного лоскута подшивали к нижнему краю стомы, подтягивая его и заворачивая эпидермисом в просвет трахеи последовательно, фиксируя к боковым стенкам узловыми швами. После чего в месте заворота нижнего лоскута иссекали эпидермис и послойно ушивали рану.

У 40% пациентов оперированных по данной методике выявили формирование серомы между внутренним и наружным лоскутом. Осложнение было купировано путем пунктирования под контролем УЗИ с аспирацией содержимого.

У 2 пациентов у которых изменения местных тканей сочетались с объемным дефектом передней стенки трахеи использовали пекторальный лоскут. Закрытие трахеостомы пекторальным лоскутом выполняли по описанной в литературе технике, при этом питающую ножку мы проводили в сформированном под ключицей тоннеле. После формирования и перемещения пекторального лоскута в реципиентную зону к нему фиксировали пластину из пористого никелида титана, размерами превышающими дефект на 0,5 см., располагая трансплантат на нижней поверхности большой грудной мышцы.

В обоих случаях применения пекторального лоскута мы наблюдали краевой некроз лоскута, однако на функциональный результат лечения данные осложнения не повлияли.

Выводы.

1. Применение материала на основе политетрафторэтилена при реконструктивных операциях на гортани и трахеи с методикой установки и фиксации ксенотрансплантата повышает эффективность лечения на 15%, не значительно уступает по эффективности применению аутохряща и не требует дополнительного хирургического вмешательства.
2. Укрепление передней стенки трахеи пористым никелидом титаном и медиальными порциями кивательных мышц позволяет избежать флотации создаваемой стенки и смещения последнего.
3. При наличии обширных дефектов передней и боковых стенок гортани и трахеи, рубцовых изменений кожи вокруг трахеостомы возможно применение скользящего кожно-подкожно-платизмального и пекторального лоскута.

Опыт применения комплексного интраоперационного нейромониторинга двигательных черепно-мозговых нервов во время шейной лимфодиссекции

Виноградов В.В., Дайхес Н.А., Решульский С.С.

Место работы: ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России» г. Москва.

e-mail: rrs05@mail.ru

Цель исследования. Повышение эффективности хирургического лечения пациентов с метастатическим раком гортани и гортаноглотки.

Материалы и методы. В группу исследования включен 21 пациент мужского пола, в возрасте от 49 до 75 лет, с рас-

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

пространственным регионарным метастазированием рака гортани и гортаноглотки III-б и IV-б стадии, что соответствует T3–4N1–3M0. Всем пациентам было проведено комбинированное лечение, включавшее хирургическое вмешательство в виде одномоментной операции ларингэктомии и шейной лимфодиссекции с дистанционной гамма-терапией.

В объеме предоперационного исследования пациентов входило клиническое обследование, эндоскопический осмотр. В большинстве случаев (91%) опухолевое поражение локализовалось в вестибулярном и среднем отделах гортани. При раке гортаноглотки поражение имело место либо в области одного из грушевидных синусов (49%), либо с переходом на противоположную сторону. По гистологической структуре преобладал плоскоклеточный ороговевающий (высокодифференцированный) рак. Также выполнялось МРТ мягких тканей шеи.

Метастатическое поражение лимфатических узлов шеи диагностировали при помощи ультразвукового исследования, а также на основании пункционной биопсии поражённого узла под контролем УЗИ с дальнейшим цитологическим исследованием полученного материала.

Пациенты разделены на две группы различные по методу визуализации и контроля повреждений двигательных черепно-мозговых нервов во время выполнения хирургического этапа лечения. Исследованию подвергались добавочный, блуждающий, лицевой, подъязычный и диафрагмальный нервы. В основную группу включено 11 пациентов, при лечении использовали методику комплексного интраоперационного нейромониторинга черепно-мозговых нервов, в группу сравнения 10 пациентов которым производился визуальный контроль целостности указанных нервов.

В основной группы первичный очаг соответствовал индексу T 3, и выявлен у 3 больных (27,3%), T 4 у 8 (72,7%). В группе сравнения 5 (50%) и 5 (50%), соответственно. В основной группе N1 определялось у 4 больных (36,4%), N2 так же у 4 пациентов (36,4%), N3 выявлено у 3 (27,2%). В группе сравнения N1 встречался у 6 больных (60%), N2 у 4 пациентов (40%), N3 не включен.

Результаты использования. В послеоперационном периоде производился осмотр врачом неврологом для выявления травмы черепно-мозговых нервов, выполнялось рентгенологическое обследование органов грудной клетки, для диагностирования паралича купола диафрагмы.

В сроки до 6 месяцев нарушение функции черепно-мозгового нерва нами интерпретировалось как парез в сроки более 6 месяцев как паралич. Для оценки сохранения функции лицевого, добавочного, блуждающего, языкоглоточного и диафрагмального нерва использовались стандартные методики неврологического осмотра, которые прилагаются к истории болезни, нами использовались только заключение специалиста о наличии или отсутствии поражения всех или одной из ветвей изучаемого нерва.

В основной группе пациентов парез добавочного нерва наблюдался в 27,2% (3 пациента), лицевого нерва в 27,2% (3 пациента), диафрагмального и языкоглоточного нерва в 9% (1 пациент). В сроки наблюдения от 6 месяцев и более нарушения функции добавочного и нижней ветки лицевого нерва сохранялось у 1 пациента (9%). У остальных пациентов наблюдалось восстановление функций нервов.

В группе сравнения парез добавочного нерва имело место в 40% (4 пациента), нижних веток лицевого и диафрагмального нерва в 50% (5 пациентов), а языкоглоточного нерва в 20%

(2 пациента) случаев. В сроки наблюдения более 6 месяцев нарушение функций добавочного нерва сохранилось у 20% (2 пациента), лицевого нерва в 40% (4 пациента), языкоглоточного в 10% (1 пациент), а диафрагмального нерва в 30% (3 пациента).

В обеих группах несмотря на проводимое лечение восстановление функций нервов в сроки наблюдения более 1 года не наблюдалось.

Оценить функцию блуждающего нерва в отдаленном послеоперационном периоде не представляется возможным. Определить наличие его повреждения возможно только интраоперационно на этапе выполнения шейной диссекции, до удаления основного препарата (гортань/гортаноглотка) посредством установленных в перстне-щитовидную мышцу регистрирующих электродов.

Так же в раннем послеоперационном периоде можно косвенно судить о нарушении целостности левого блуждающего нерва по наличию или отсутствию у пациента тахикардии.

После выявления парезов указанных нервов применяли медикаментозное лечение по существующим стандартам, включающее в себя препараты улучшающие кровоснабжение тканей, ноотропные средства, витаминотерапию.

Учитывая ограниченные возможности применения физиотерапевтического лечения при онкопатологии нами применялись специально разработанные упражнения, направленные на восстановление функции пораженных мышц. Что позволило повысить эффективность проводимого лечения.

Выводы.

1. Целесообразно использование комплексного интраоперационного нейромониторинга (КИОН) черепно-мозговых нервов при выполнении шейной лимфодиссекции, а именно – нижней ветки лицевого, добавочного, блуждающего, подъязычного и диафрагмального нервов.
2. КИОН по сравнению с визуальным контролем позволяет достоверно снизить частоту необратимого поражения добавочного нерва на 11%, а нижней ветки лицевого на 31%.
3. Разработанный тренинговый комплекс в сочетании с консервативной терапией позволяет уменьшить частоту параличей указанных нервов, в среднем 13,6%, по истечении 1 года наблюдения.

Физическая реабилитация больных раком гортани III стадии с осложнениями фасциально-фулярного иссечения шейной клетчатки

Грушина Т.И.

Место работы: ГАУЗ «Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины» Департамента здравоохранения, г. Москва

e-mail: tgrushina@gmail.com

Цель. Оценить эффективность и безопасность физической реабилитации больных раком гортани.

Материалы и методы. Автором наблюдались 160 больных плоскоклеточным раком гортани III стадии (T 3N0–1M0) III клинической группы диспансерного наблюдения (полностью закончившие противоопухолевое радикальное лечение и не имеющие рецидива и метастазов опухоли) после ларингэктомии и фасциально-фулярного иссечения шейной клетчатки. Вследствие интраоперационной травмы во время пересече-

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

ния и удаления 2 и 5 фасций шеи у всех больных отмечались разной степени выраженности нарушения, характерные для корешковых и сегментарных расстройств (4–6 шейные сегменты) по типу выпадения и/или раздражения, верхний паралич Дюшенна-Эрба (верхнеплечевой плексит).

Боли в шейном отделе позвоночника, шее и плечевом поясе с иррадиацией в руку по визуальной аналоговой шкале (ВАШ) у 90% больных были 6–7 баллов, у 10% больных – 4–5 баллов. Подвижность в плечевом суставе на стороне операции, оцененная по углометрии сустава, была снижена от нормы на 50–60% у 70% больных (II степень ограничения подвижности), более 75% (III степень) – у 30% больных. Также у всех больных отмечались гипо- и атрофия мышц плечевого пояса на стороне операции, деформация шеи, грубые рубцовые изменения мягких тканей с формированием рубцовых контрактур, нарушение правильной осанки. Все больные в течение 12–15 дней получили комплекс физиотерапевтических процедур. Многоканальная низкочастотная электронейромиостимуляция мышц плечевого пояса с частотой следования импульсов 40–70 Гц, формой импульсов – биполярная симметричная, диапазонами изменения длительности импульсов 0,3–0,6 мс, длительностью посылок и пауз – 1,0–3,0 с в течение 15 мин в день. Переменное низкоинтенсивное синусоидальное магнитное поле на плечевой пояс на стороне операции частотой 50 Гц в непрерывном режиме с индукцией 30–40 мТ в течение 15–20 мин в день. Лечебный массаж спины, плечевого пояса и руки на стороне операции и лечебную гимнастику с элементами механотерапии по разработанной методике.

Результаты. В результате 1 курса лечения боли исчезли у 56%, уменьшились до 2–3 баллов по ВАШ – у 44% больных. Подвижность в плечевом суставе на стороне операции значительно увеличилась: объем движений остался снижен на менее, чем 40% от нормы у 38% больных (I степень ограничения подвижности), на 50–60% – у 48% больных (II степень), на 75% – у 14% больных (III степень). У больных увеличился тонус надлопаточных, межлопаточных мышц, трапециевидной мышцы, мышц плеча на стороне операции, улучшилась осанка, патологические гипертрофические или келоидные рубцы стали эластичнее, безболезненными, у 30% больных – атрофическими. Восстановление кожной чувствительности и рефлекторной сферы наступило у 70% больных.

За время наблюдения 5-летняя выживаемость больных составила 81,3%, количество рецидивов и метастазов – 18,7%.

Заключение. Для ликвидации в короткие сроки последствий иссечения шейной клетчатки и повышения качества жизни больных раком гортани III стадии III клинической группы возможно использование низкочастотных низкоинтенсивных электротерапии и магнитотерапии, массажа и лечебной гимнастики.

Когнитивные нарушения у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга при проведении конформной лучевой терапии

Пименова М.М., Давыдова О.Н., Сыралева К.Н., Максимовская А.Ю., Ложков А.А., Нейвирт Е.В.

Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер» ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Челябинск

e-mail: Pimenovamtm@mail.ru

Актуальность. В связи с неуклонным ростом частоты заболеваемости злокачественными новообразованиями головного мозга, проблема лечения данной категории пациентов, является крайне актуальной. Современные тенденции в лечении злокачественных глиом головного мозга предполагают проведение комплексной терапии: на первом этапе хирургическое удаление опухоли, с дальнейшим проведением химиолучевого лечения. За последние 10 лет отмечена тенденция к увеличению продолжительности жизни больных со злокачественными глиомами, для которых все более значимыми становятся поздние последствия лучевого и химиолучевого лечения. В этой связи при изучении результатов лечения нейроонкологических больных все чаще предлагается оценивать качество жизни, одним из основных параметров которого являются когнитивные функции.

Цель работы. Оценка когнитивных функций у пациентов с использованием конформной лучевой терапии, в комплексной терапии злокачественных глиом головного мозга.

Материалы и методы. В настоящее исследование вошло 40 пациентов со злокачественными глиомами головного мозга, получивших за период с 2008г по 2014г лечение в Челябинском областном клиническом онкологическом диспансере. Из них 26 пациентов было с глиобластомами (ГБ) и 14 пациентов с анапластическими астроцитомами (АА), преобладали мужчины (соотношение мужчин и женщин 2:1). Средний возраст – 48 лет. Всем пациентам проведен курс конформной лучевой терапии в стандартных дозах.

Оценка когнитивных нарушений до, в процессе и после лечения, оценивалась при помощи стандартизированных тестов MMSE. Оценку выполнения этих заданий оценивали по 5 бальной системе (от 0 до 5), с последующим сложением всех данных. Критерием отсчета результатов MMSE, согласно рекомендациям RTOG(2013–2014г), является сумма 23 балла: так ниже данного показателя мы можем говорить о значительных нарушениях когнитивных функций. При этом снижение более чем на 3 балла по MMSE, расценивается как выраженное ухудшение когнитивных функций.

Результаты исследования. Проведена оценка выраженности когнитивных нарушений в зависимости от степени злокачественности опухоли, возраста, локализации. При анализе результатов исследования пациентов с ГБ и АА явного снижения выраженности когнитивных функций не отмечено, как не в группе с показателями MMSE ниже 23 баллов, так не в группе с более высокими результатами.

Оценивая когнитивные функции до и после лучевой терапии, в зависимости от локализации, нами было отмечено незначительное ухудшение данных показателей (но не более 3 баллов), у пациентов с теменной – затылочной локализацией опухолевого процесса. Следующим клинически важным показателем в оценке когнитивных функций является возраст: нет существенных изменений данного показателя, как в группе молодых пациентов (возраст до 50 лет), так и в более старшей возрастной группе.

Выводы. Применение конформной лучевой терапии в комплексном лечении злокачественных глиом головного мозга, не приводит к ухудшению когнитивных функций, у пациентов со злокачественными глиомами головного мозга.

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Селективная эндоваскулярная химиоэмболизация опухолевых сосудов при лечении местно-распространенного рака ротоглотки с высоким риском кровотечения

Мошуров И.П.¹, Ольшанский М.С.¹, Знаткова Н.А.², Редькин А.Н.², Стикина С.А.², Сухочев Е.Н.¹, Фонштейн М.С.¹, Константинова Ю.С.²

Место работы: 1. БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»; 2. ГБОУ ВПО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж

e-mail: stickina.svetlana@yandex.ru

Актуальность. Более 70% больных злокачественными новообразованиями ротоглотки обращаются в лечебные учреждения за помощью уже с распространенными III и IV стадиями процесса. Хирургическое лечение у данного контингента больных в большинстве случаев невозможно. Кровотечение из сосудов, питающих опухоль, является противопоказанием к проведению химиотерапии и лучевой терапии. Поэтому поиск терапевтических опций, дающих шанс на спасение и prolongation жизни таких больных, является актуальной проблемой. **Цель.** Анализ результатов применения селективной эмболизации и химиоэмболизации опухолевых сосудов при лечении местно-распространенного неоперабельного рака ротоглотки с высоким риском кровотечения, или с продолженным опухолевым ростом после завершения химиолучевого лечения.

Материалы и методы. С 2013 г. методы селективной эмболизации опухолевых сосудов и внутриартериальной химиотерапии в сочетании с эмболизацией (химиоэмболизация) были использованы при лечении 10 больных III (T2–3N0–1M0) и IV (T2–4N1–2M0) стадиями морфологически верифицированного плоскоклеточного местно-распространенного неоперабельного рака ротоглотки.

Селективная внутриартериальная химиотерапия и химиоэмболизация являлись у данного контингента больных единственным методом лечения в связи с прогрессированием заболевания после безуспешно проведенной ранее системной химиотерапии и невозможностью проведения лучевой терапии, или в связи с уже возникшим кровотечением из опухоли. У всех больных перед первым эндоваскулярным вмешательством значение гемоглобина было ниже 90 г/л, у троих – ниже 80 г/л, у одного пациента значение гемоглобина составляло 32 г/л и эндоваскулярное вмешательство проводили на фоне гемотрансфузии.

Трём пациентам с острым массивным кровотечением на первом этапе в порядке экстренной помощи проводили селективную эмболизацию опухолевых сосудов частицами поливинилалкоголя 300–500 мкм., добиваясь остановки кровотечения. У всех пациентов схема лечения включала курсы внутриартериальной химиотерапии, с использованием цисплатина (75 мг/м²) и 5-фторурацила (750 мг.), которые повторялись через 21 день. Во время повторных эндоваскулярных процедур после внутриартериальной химиоинфузии осуществляли также химиоэмболизацию опухолевых сосудов при помощи концентрата цисплатины, а в случае рецидива кровотечения – частицами поливинилалкоголя.

Результаты. Осложнений во время проведения эндоваскулярных вмешательств не наблюдали. Срок наблюдения за

пациентами составил 2,5 года. После выполнения эмболизации у подавляющего большинства пациентов кровотечение остановилось прямо на операционном столе, у остальных 2-х больных в ближайшие шесть часов после вмешательства. У 3-х больных при возникновении повторного кровотечения а сроки от 3-х до 7 месяцев после первого этапа эмболизации вновь выявляли источник кровотечения при помощи суперселективной ангиографии ветвей обеих наружных сонных артерий. Во всех случаях выявляли новые артериальные ветви, обуславливавшие возникновение кровотечения. Селективная эмболизация этих сосудов частицами поливинилалкоголя приводила в немедленной остановке кровотечения. У одного больного эмболизация выполнялась трижды. Вначале была выполнена эмболизация левой верхней щитовидной артерии, через 3 месяца – эмболизация правой верхней щитовидной артерии и через 7 месяцев – эмболизация левой нижней щитовидной артерии. Продолжительность жизни этого пациента составила 14 месяцев.

У всех 10 больных удалось достичь стабилизации процесса. Все пациенты пережили один год. Общая 2-х летняя выживаемость составила 70%. Два с половиной года пережили 5 из 10 (50%) пациентов.

Заключение.

1. Селективная эндоваскулярная эмболизация и химиоэмболизация опухолевых сосудов являются перспективным методом лечения больных местно-распространенным раком ротоглотки, когда другие методы лечения невыполнимы, или малоэффективны, например, в случае продолженного роста опухоли после завершения химиолучевого лечения, а также при угрозе кровотечения, или состоявшемся кровотечении.
2. Соматическая тяжесть больных не является фактором лимитирующим выполнение эндоваскулярного вмешательства, что подчёркивает преимущества интервенционных радиологических методик при лечении крайне тяжёлого и ослабленного контингента онкологических больных.

Реконструктивно-восстановительные вмешательства при мягкотканых дефектах орофарингеальной и краниофациальной областей с применением лоскутов с сохранением осевого кровотока как альтернатива свободным реваскуляризированным лоскутам

Гашченко А.Д., Забуня Г.А., Абоян П.И., Костюк Р.Е., Нефедов О.Н., Овсиенко П.Г.

Место работы: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический онкологический диспансер № 1» министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар

e-mail: gashchen-ko@mail.ru

Цель. Выявление оптимального метода реконструкции мягкотканых дефектов орофарингеальной и краниофациальной областей после обширных резекций по поводу злокачественных опухолей.

Материалы и методы. В отделении опухолей головы и шеи ГБУЗ КОД № 1 МЗ КК за 2014–2015 года выполнено 45 реконструктивных вмешательств при обширных дефектах орофарингеальной и краниофациальной областей.

Практически все реконструкции выполнялись одномоментно

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

с резекционным этапом, исключение составили лишь больные с орофарингостомами, которым восстановление пищевода проводилось опосредованно.

Подавляющее большинство пациентов (38 из 45, что составило 84,4%) были мужчинами. У 95,5% пациентов (43 из 45) на первом этапе проводилась либо предоперационная, либо радикальная лучевая терапия. Возраст больных варьировал от 37 до 83 лет. У большинства больных, которым производились реконструктивные вмешательства, первичный очаг располагался в ротовой полости (дно полости рта – 12 больных, что составило 26,6% от общего числа больных; тело языка – 11 больных, что составило 24,4%). Остальные локализации распределились следующим образом: кожа носа – и кожа лица по 5 больных (9,09%), больные с орофарингостомами – 4 (8,8%), ротоглотка – 6 больных (13,3%), слизистая щеки – 2 больных (4,4%).

Использовались следующие виды лоскутов: кожно-мышечный лоскут с сохранением осевого кровотока на большой грудной мышце – 23 (51,1%), кожно-фасциальный реваскуляризованный лучевой лоскут – 9 (20%), кожно-фасциальный парамедианный «индийский» лоскут с сохранением осевого кровотока – 5 (11,1%), кожно-фасциальный дельтопекторальный и кожно-мышечный субментальный лоскуты с сохранением осевого кровотока по 3 (6,6%), кожно-мышечный лоскут с сохранением осевого кровотока на подподъязычных мышцах – 2 (4,4%).

Результаты. У исследуемых больных количество несостоятельных реконструкций по тем или иным причинам составило 5 (11,1%). У двоих больных (4,4%), которым реконструкция выполнялась с использованием кожно-фасциального реваскуляризованного лучевого лоскута на 3 и 5 сутки послеоперационного срока отмечался тромбоз сосудистой ножки, что повлекло за собой ишемию и некроз трансплантата. У одной пациентки, мягкие ткани ротовой полости которой восстанавливались с использованием кожно-мышечного лоскута на большой грудной мышце, на 14 сутки послеоперационного периода также развился тромбоз сосудистой ножки и, как следствие, некроз трансплантата.

У одного пациента (2,2%), которому выполнялась реконструкция орофарингостомы кожно-мышечным лоскутом на большой грудной мышце, развилась несостоятельность кожно-слизистых швов, что послужило причиной развития глоточного свища. Один пациент (2,2%), которому выполнялась резекция тела языка с реконструкцией кожно-мышечным лоскутом на подподъязычных мышцах, умер в раннем послеоперационном периоде, причиной чему послужила ТЭЛА.

Заключение. Реконструкция мягких тканей орофарингеальной и краниофасциальной областей остается по сей день довольно актуальной проблемой. Широкое использование различных видов лоскутов с сохранением осевого кровотока позволяет полноценно решить этот вопрос.

В нашей клинике реконструктивно-восстановительные операции с использованием мягкотканых лоскутов с сохранением осевого кровотока проводятся рутинно. Предпочтение лоскутов с сохранением осевого кровотока лоскутам с использованием микрохирургической техники отдается ввиду нескольких причин: простоты и скорости забора лоскута, возможности выполнить полноценную реконструкцию одной бригадой хирургов, отсутствия частых тромботических осложнений.

Видеоасситированная эндоларингоскопия в диагностике и лечении новообразований гортани

Габриелян А. Г., Махонин А. А., Кудинова Н. Н., Синотин А. И., Нагорнов А. Н., Иванов А. В.

Место работы: ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»

e-mail: gabriel_002@mail.ru

С каждым годом в России отмечается прирост заболеваемости раком гортани. В структуре заболеваемости всех злокачественных опухолей, рак гортани занимает 10 место. Ежегодно регистрируются более 7 тыс. новых случаев. Число впервые выявленных больных в Самарской области за 2014 год составило 144 человека. Неуклонно растет и количество больных с запущенными формами. Причина всему этому: как низкая просвещенность населения, так и «слабые места» в организации первичного звена.

Проблемы, связанные с визуализацией распространенности опухолевого роста в гортаноглотке и гортани, с последующим уточнением стадии заболевания, и выбора оптимального метода лечения, по-прежнему остаются не решенными и спорными.

Цель. Повысить качество дифференциальной диагностики и визуальной оценки местной распространенности опухолевого роста при новообразованиях гортани, для адекватного отбора больных на малоинвазивные органосохраняющие вмешательства

Задачи. Использовать метод как расширенную петлевую биопсию при новообразованиях гортани различной природы; Оптимизировать стадирование рака гортани по критерию «Т»; Систематизировать отбор больных раком гортани на эндоларингохирургическое лечение; Оценить результаты эндоларингоскопической резекции при раке гортани I–II стадии; Сократить сроки пребывания пациентов в стационаре.

Материалы и методы. В период с 2012 по 2015 гг. в отделении опухолей головы и шеи № 2 выполнены эндоларингеальные диагностические и лечебные процедуры 87 пациентам в возрасте от 40 до 83 лет с использованием эндоскопической стойки и подвесной системы. На долю мужчин приходилось 85 (93%), а женщин 6 (7%). Всем пациентам с проведенной прямой эндоларингоскопией с новообразованиями гортани, на догоспитальном этапе выполнена фиброларингоскопия.

Лечебные эндоларингеальные вмешательства выполнены 74 (85%) пациентам, которые распределились следующим образом: рак гортани (T1a, v) 40 (54%), (T2) 6 (8%) объем операции – электрохирургическая резекция гортани; с доброкачественными новообразованиями 28 (37%) электрохирургическое удаление. Критерием, оценки эффективности эндоскопического лечения рака гортани I–II стадии: удаленная голосовая складка и/или (вестибулярная) с опухолью и передняя комиссура; линия резекции; дно раны. По степени злокачественности: G1 (83%), G2 (14%), G3 (3%). По критерию «R». R0 – 39 (84%), R1 – 7 (16%).

Заключение. Использование данного метода позволяет радикально удалить доброкачественные новообразования гортани и выполнить расширенную биопсию с целью тотального морфологического исследования; после проведенной эндоскопической оценки полости гортани и полученного морфологического заключения, диагностика показывает в 100% правильность интерпретации местной распространенности опухолевого роста; все пациенты отобранные на эндоларин-

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

гохирургическое лечение прооперированы данным методом. Сроки без рецидивного периода от 1 до 34 месяцев; В одном случае диагностирован рецидив через 8 месяцев после лечения, в другом случае перихондрит хрящей гортани после проведенной эндоларингеальной операции и отсроченной лучевой терапии, через 5 месяцев.

В 15% из 100% больных со злокачественными опухолями гортани, установлен диагноз: рак гортани II–III стадии, и начато адекватное лечение (по причине инвазивного роста); сроки пребывания пациентов в стационаре сократились с 20 до 7 дней.

Полученные результаты диагностики и лечения с использованием данного метода, свидетельствуют о необходимости применения видеоассистированной прямой эндоларингоскопии. Как показали наблюдения, особенно важной остается оценка «местной распространенности», которая напрямую связана с качеством жизни пациентов.

Использование высокочастотного ультразвука при лечении злокачественных опухолей орофарингеальной зоны

Габриелян А. Г., Махонин А. А., Шумский А. В., Кудинова Н. Н., Синотин А. И., Чуйкова А. Ю., Иванов А. В.

Место работы: ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»
e-mail: gabriel_002@mail.ru

Рак орофарингеальной зоны имеет особую специфику опухолевого роста и течения, ввиду, сложных анатомо-топографических особенностей строения полости рта и глотки. Обще принятыми методами лечения опухолевой патологии слизистой орофарингеальной зоны по – прежнему остаются: хирургический, лучевой и химиотерапевтический.

При рассмотрении этапов хирургического лечения, таких как: щадящее воздействие на слизистую, мягкие ткани и адекватный гемостаз, необходимо уделять особое внимание, от которого во много зависит, как процесс заживления, так и реабилитация пациентов. В свою очередь операции при злокачественных опухолях языка, слизистой дна полости рта, ротоглотки, за чистую выполняются с массивными кровопотерями, обусловленные особенностями кровоснабжения данной анатомической области. С целью адекватного гемостаза при стандартных операциях, используется: лигирование сосудов (перевязка), коагуляция сосудов диаметром 1 мм и менее, ультразвук.

Цель. Оптимизация этапа хирургического лечения при опухолевой патологии орофарингеальной зоны с использованием высокочастотного ультразвука.

Задачи: минимизировать агрессивное воздействие на слизистую; Осуществить должный гемостаз и уменьшить кровопотерю, при резекции слизистой и мягких тканей в сложной анатомической области, с целью более точной визуализации границ опухоли; Сократить сроки ранней послеоперационной реабилитации пациентов (дыхания, приема пищи и речи).

Материалы и методы. В отделении опухолей головы и шеи № 2, в период с 2013 по 2015 гг., проведено 28 операций с использованием ультразвуковых ножниц, при лечении злокачественных опухолей языка, дна полости рта, боковой стенки ротоглотки и мягкого неба. Возраст больных от 43 до 88 лет. На долю женщин 12%, а мужчин 88%. 28 пациентов, которым

выполнена операция, распределились следующим образом: 19 первичных больным, 9 пациентов с продолженным ростом после полного курса лучевой терапии. Количество больных со злокачественными опухолями языка 15 человек. По стадийности опухолевого роста: 4 пациента (I), 3 больных (II), 2 пациента (III), 6 больных с (IV) с индексом N0, N1.

С опухолями слизистой дна полости рта 8 человек. Со (II) стадией 3 пациента, с (III)N0–4, с (IV)N1–1 больной. Слизистой ротоглотки 5 пациентов (II) и у 3 больных (III)N0, N1 стадией опухолевого роста. При I, II, III стадии рака языка выполнены резекции с использованием ультразвуковых ножниц (половинная и субтотальная) без использования для реконструкции трансплантата. На лимфатическом коллекторе шеи: 9 пациентам выполнена двусторонняя и односторонняя селективная шейная диссекция (I–II) уровней.

У 8 пациентов при выполнении половинной (субтотальной) резекции языка, язычная артерия и вена не перевязывались, осуществлена коагуляция ультразвуковыми ножницами. С IV стадией опухолевого процесса, выполнена экстирпация языка с селективной и радикальной шейной диссекцией при помощи ультразвукового скальпеля, с пластикой дефекта дезэпидермизированным кожным лоскутом с шейной области в одном случае, а в другом без использования трансплантата.

Пациентам со злокачественными процессом слизистой дна полости рта, выполнены различные объемы операций: комбинированная резекция фронтального отдела дна полости рта с пластикой дефекта на себя, селективной и радикальной шейной диссекцией; резекция бокового отдела дна полости рта с половинной резекцией языка; комбинированная резекция бокового отдела дна полости с пластикой дефекта дезэпидермизированным кожным лоскутом с шейной области. Резекция мягкого неба с использованием ультразвукового скальпеля выполнена 4 пациентам.

Резекция боковой стенки ротоглотки с пластикой дефекта дезэпидермизированным кожным лоскутом с шейной области 2 пациентам, и 2 больным с пластикой кожно-мышечным трансплантатом на грудинно-ключично-сосцевидной мышце. На лимфоколлекторе шеи, модифицированная и радикальная шейная диссекция. Всем пациентам выполнена привентивная нижняя трахеостомия. Кровопотеря при половинных резекциях языка с использованием ультразвукового скальпеля в среднем составила 50 мл; при резекциях слизистой дна полости рта и селективной и/или радикальной шейной диссекцией 200 мл; при резекциях слизистой ротоглотки в сочетании с радикальной шейной диссекцией и/или модифицированной 300 мл. Все пациенты в послеоперационном периоде находились на парентеральном питании. 19(67%) больным проведены 7–10 сеансов ГБО терапии. В среднем на 4–6 сутки после операции у 9% пациентов отмечен гипоксический дерматит трансплантата. На 18 суток выполнена некрэктомия. 40% больных деканулирована на 6–8 сутки. Прием пищи через естественные пути восстановлен у 70% пациентов, в среднем на 7–10 сутки. Логопедические занятия до операции и после на 10 сутки. В послеоперационном периоде группе пациентов со II, III, IV стадией опухолевого процесса и гистологической формой представленной: плоскоклеточным ороговевающим и неороговевающим раком (G2, G3, G4) проведен курс дистанционной лучевой терапии СОД 50 Гр.

Заключение. Анализирую приведенные данные, использование высокочастотного ультразвука при операциях на слизистой полости рта и орофарингеальной зоны, должным

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

образом оправдано, как в плане соблюдения эстетики, так и в процессе реабилитации больных, что позволяет расширить область его применения и активно использовать при лечении данной группы пациентов.

Выбор оптимального трансплантата для реконструкции дигестивного тракта после расширенно-комбинированных операций орофарингеальной области и гортани

Габриелян А. Г., Махонин А. А., Кудинова Н. Н., Синотин А. И., Нагорнов А. Н., Иванов А. В., Степанков А. В.

Место работы: ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»

e-mail: gabriel_002@mail.ru

Во всем мире отмечается рост заболеваемости злокачественными опухолями головы и шеи, что обусловлено множеством факторов. Новообразования опухолей головы и шеи составляют до 20% всех опухолей человека, характеризуются разнообразием морфологических форм и многообразием вариантов клинического течения. Учитывая агрессивность, и сложные анатомо-топографические взаимоотношения области головы и шеи, в опухолевый процесс вовлекаются жизненно важные структуры, нарушение функций которых приводит к значительному снижению качества жизни пациентов, обуславливая их социальную дезадаптацию.

Особую значимость приобретает категория больных злокачественными опухолями орофаринголарингеальной области. Заболеваемость раком данной категории больных по России составляет около 10% от всех злокачественных новообразований, причем более 75% диагностируется у мужчин, соотношение с женщинами примерно – 4:1. У 60–70% больных как правило распространены с III – IV стадией заболевания.

Этим обусловлена сравнительно невысокая пятилетняя выживаемость больных, которая составляет по данным разных авторов 56–65%. Эффективная помощь больным с опухолями орофаринголарингеальной области представляется сложной, в первую очередь в связи с трудностью выполнения радикального удаления опухоли в этой зоне. Необходимо учитывать, что с развитием современной онкохирургии при выполнении расширенно-комбинированных операций улучшается онкологический прогноз пациентов, но это в свою очередь может приводить к образованию обширного дефекта с дефицитом тканей, нарушению витальных функций, косметическому несовершенству и инвалидизации.

Возникает необходимость восполнения комбинированного дефекта различными типами тканей, что является трудной задачей. В решении данной проблемы, хирург должен учитывать характер повреждения, размер, конфигурацию и объем дефекта, соматический статус пациента, возраст, пол, проведенное ранее лечение. Таким образом для восстановления образовавшегося дефекта возможно проведение реконструктивно-пластической операции с максимальным восстановлением функциональности поврежденных тканей и анатомо-топографической архитектоники. Благодаря появлению микрососудистых пересадок в начале 70-х годов XX века открылась целая вселенная новых возможностей в реконструктивной хирургии. Внедрение этой методики показало высокую эффективность при лечении данных пациентов. В литературе последних лет, благодаря накопленным исследованиям в области вариант-

ной анатомии, отработке хирургической техники, встречаются множество результатов успешного применения в качестве пластического материала различных кожно-мышечных лоскутов с сохранением питающей ножки, которые в большинстве случаев удовлетворяют реконструктивным подходам.

В настоящее время наиболее популярны лучевой лоскут предплечья, латеральный лоскут плеча, передне-латеральный лоскут бедра, лоскут широчайшей мышцы спины, лопаточный лоскут, малоберцовый лоскут и лоскут гребня подвздошной кости. На наш взгляд оптимальным трансплантатом для замещения дефектов аэродигестивного тракта, является использование торакодорсального лоскута с осевым кровоснабжением.

Цель. Улучшить качество реабилитации больных со злокачественными новообразованиями орофаринголарингеальной зоны с использованием торакодорсального лоскута с осевым кровоснабжением при реконструкции дефектов дигестивного тракта.

Дизайн. В исследование вошли пациенты обоего пола, после проведенного специального лечения местно-распространенного рака орофарингеальной зоны и гортани состоящие на диспансерном наблюдении и мотивированные на реконструктивно-пластическую операцию дигестивного тракта.

Материалы и методы. В отделении опухолей головы и шеи № 2 Самарского областного клинического онкологического диспансера в период с 2013 по 2015 год проведено 17 реабилитационных операций у больных с дефектами аэродигестивного тракта с применением в качестве трансплантата торакодорсального лоскута с осевым кровоснабжением и реконструкцией дефекта местными тканями. В исследование были включены пациенты с первичной локализацией опухоли в ротоглотке, гортани, гортаноглотке, а так же с поражением двух и более перечисленных областей. При включении в исследование все пациенты давали добровольное информированное согласие.

Проанализированы результаты лечения больных раком орофаринголарингеальной зоны (n=17), среди которых мужчины составили 16 (90%), женщины 1 (10%), возраст которых 35–89 лет. Основная группа больных по критерию T 4a–98%. Всем пациентам выполнены расширенно-комбинированные операции с оформлением оро-, фарингостом. Первичное заживление пациентов составило 83%, при котором размеры оформленных оро- и фарингостом остались прежними, у 19% в раннем послеоперационном периоде отмечалось несостоятельность швов оформленных оро- и фарингостом, что привело к увеличению размеров дефекта.

В послеоперационном периоде данной группе больных (n=17) проведены курсы лучевой терапии в суммарной очаговой дозе 48–55 Гр в плане комбинированного лечения. Реконструктивно – восстановительные операции у данной группы пациентов проводились в средние сроки 3,5–4,5 месяца после завершения лучевой терапии, где учитывались изменения кожного покрова и слизистой на наличие явлений постлучевого мукозита и дерматита. Исходя из размеров дефектов дигестивного тракта все пациенты были поделены на три группы.

Первая группа 9 (52,9%): оростома диаметром от 2,5 до 4,0 см – 1 (11,2%) пациент, фарингостома диаметром от 2,5 до 4,0 см – 6 (66,6%) пациентов, орофарингостома диаметром от 2,5 до 4,0 см – 2 (22,2%) пациентов. Вторая группа 7 (41,1%): орофарингостома 4,5–6,0 см – 3 (43%) пациента,

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

фарингостома 4,5–6,0 см – 4 (57%) пациента. Третья группа 1 (6%): дефект размером 11 см – 1 больной.

Результаты. В первой группе – 6 пациентам реконструкция дефекта выполнена с использованием местных тканей заживление первичное в один этап у 4 пациентов, а у 2-х больных в два этапа с отсроченной реконструкцией.

Трем пациентам из этой группы была выполнена реконструкция дефекта с использованием торакодорсального лоскута с осевым кровоснабжением, у которых отмечалось первичное заживление. Во второй группе всем пациентам реконструкция дефекта выполнена исключительно с использованием торакодорсального лоскута с осевым кровоснабжением. У трех пациентов отмечался полный некроз кожно-мышечного трансплантата уже на 1–2 сутки после операции, а у четырех первичное заживление. В третьей группе применяли вышеописанный способ реконструкции. У данного больного так же наблюдалось первичное заживление. Во всех трех группах на 14 сутки выполнено: рентгенографическое и фиброскопическое исследование глотки и пищевода.

Заключение. Использование для реконструкции дигестивного тракта оптимального трансплантата, существенно сказывается на реабилитации больных и их качестве жизни, при всем этом не вызывая значимых функциональных нарушений со стороны донорской и реципиентной области.

Пути оптимизации предоперационного и послеоперационного периодов у пациентов с онкологической патологией головы и шеи

Чуйкова А. Ю., Махонин А. А., Габриелян А. Г., Синотин А. И., Кудинова Н. Н., Иванов А. В.

Место работы: ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»

e-mail: mahonin1968@gmail.com

Актуальность. В настоящее время экономически обоснованным является сокращение периода пребывания пациентов в стационаре. Решение данной задачи осуществимо за счет сокращения предоперационного и послеоперационного койко-дня, при сохранении высокого качества оказания медицинской помощи, при условии выполнении комплекса лечебно-диагностических процедур проводимых на догоспитальном этапе в предоперационном периоде.

Цель исследования. Уменьшение предоперационного и послеоперационного койко-дня у пациентов с онкологической патологией головы и шеи.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов лечения 241 больных с различной онкологической патологией органов головы и шеи, которым проведены хирургические операции различной степени сложности в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере отделении Опухолей Головы и Шеи № 2 с января 2015 г по июль 2015 г. Критерии включения в исследование – пациенты которым выполнены все диагностические процедуры предусмотренные руководством «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований» под редакцией академика РАМН В. И. Чиссова, Москва 2010 г. амбулаторно, на догоспитальном этапе. Проведена перед госпитализацией медикаментозная коррекция жизненно важных функций организма. Критерий исключения – пациенты которым амбулаторно на догоспитальном этапе выполнена часть диагностических процедур предусмо-

ренных руководством «Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований» под редакцией академика РАМН В. И. Чиссова, Москва 2010 г. Перед госпитализацией медикаментозная коррекция жизненно важных функций организма не проводилась.

Пациенты по половому признаку разделены: мужчин 118, женщин 123. Средний возраст пациентов составил 55 (19–92) лет. Пациентов с доброкачественными опухолями на органах головы и шеи 71 (30%), пациентов со злокачественными опухолями на органах головы и шеи 170 (70%).

Для оптимизации пред и после операционного периода в ООГШ 2 на до госпитальном этапе применены следующие мероприятия:

- формирования потока пациентов для госпитализации на хирургическое лечение.
 - разделения потока пациентов с различными локализациями злокачественных новообразований.
 - коллегиальное планирование тактики лечения основного заболевания.
 - определение сроков госпитализации (экстренно, срочно, планово).
 - определение объема предстоящей операции, с прогнозированием возможных осложнений у конкретного пациента.
- Для выявления пациентов с высоким риском послеоперационных осложнений, то есть выявления пациентов с выраженной сопутствующей патологией осуществляется на до госпитальном этапе совместный осмотр заведующего отделением с терапевтом отделения. Далее по показаниям к осмотру привлекаются: анестезиолог, кардиолог, невропатолог, ревматолог, эндокринолог, сосудистый хирург, гастроэнтеролог, клинический фармаколог.

При прогнозировании и выявлении рисков осложнений проведения хирургического вмешательства на фоне отсутствия компенсации сопутствующего заболевания (гипертоническая болезнь без адекватной гипотензивной терапии, наличие гипертонического криза, пароксизмальной тахикардии, гипертензии, острых воспалительных заболеваний, атеросклерозе сонных артерий с выраженной гемодинамикой, тромбозе подкожных вен нижних конечностей и тд), проводилась амбулаторно предоперационная подготовка, с подбором дальнейшей терапии и фиксированной датой для госпитализации в ООГШ № 2. Некоторым пациентам перед госпитализацией в ООГШ № 2 потребовалось лечение и коррекция сопутствующей патологии в дневном стационаре ГБУЗ СОКОД (25 пациента) и специализированных отделениях г Самары: сосудистом, кардиологическом, неврологическом, гастроэнтерологическом, эндокринологическом (15 пациентов).

Таким образом, плановая госпитализация пациентов на хирургическое лечение в ОГШ 2, происходит при наличии данных дополнительных инструментальных и лабораторных методов обследования, подобранной терапии сопутствующей патологии. Такая методика позволяет ставить пациентов в операционный график либо в день госпитализации, либо на следующий день после нее, с оценкой операционных рисков в каждом конкретном случае.

Все, поступившие на операцию, в день поступления осматриваются заведующим отделением, лечащим врачом, анестезиологом, терапевтом. Всем проводится профилактика тромбоэмболических осложнений, назначается премедикация.

Результаты. За счёт внедрения данной методики отбора больных на хирургическую операцию удалось сократить пре-

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

дооперационной койко-день с 5 дней до 1,5 дней, послеоперационный койко-день с 21 дня до 17 дней. Снизить затраты на материально-техническое, медикаментозное обеспечение. Улучшить психоэмоциональное состояние пациентов и, следовательно, улучшить их удовлетворенность качеством оказываемой медицинской помощи. Уменьшить частоту внутрибольничных инфекционных осложнений.

Заключение. Таким образом, данный путь оптимизации пред и после операционного периода считаем наиболее целесообразным и перспективным, в хирургическом лечении пациентов с онкологической патологией органов головы и шеи.

Влияние состояния регионарного лимфатического коллектора на результаты комбинированного лечения плоскоклеточного рака головы и шеи

Шарабура Т.М.^{1,2}, Важенин А.В.^{1,2}, Гузь А.О.¹, Захаров А.С.¹, Давыдова О.Н.¹, Пименова М.М.¹, Збицкая М.А.¹

Место работы: 1. ГБУЗ Челябинский областной клинический онкологический диспансер, г. Челябинск; 2. Южно-Уральский государственный медицинский университет, г. Челябинск

e-mail: tatyana1612@yandex.ru

Цель исследования. Изучение результатов комбинированного лечения больных с местно-распространенным плоскоклеточным раком головы и шеи в зависимости от состояния регионарного лимфатического коллектора.

Материалы и методы. В Челябинском областном клиническом онкологическом диспансере с 2011 по 2014гг комбинированное лечение с послеоперационной лучевой или химиолучевой терапией проведено 115 пациентам с плоскоклеточным раком гортани и слизистой оболочки ротовой полости III–IVA стадии (Т 3–4N0–2M0). Комбинированное лечение включало хирургический этап (удаление первичной опухоли и селективная регионарная лимфодиссекция 2–3 уровней и 1, 4 и 5 уровней при наличии показаний) с последующей адъювантной лучевой терапией на зоны регионарного метастазирования (лимфатические узлы шеи I–IV уровней) с суммарной дозой 46–50Гр и на ложе опухоли с суммарной дозой 46–66Гр ± цисплатин 100 мг/м² 1 раз в 3 недели. Изучены отдаленные результаты лечения среди 70 больных с метастазами в регионарных лимфатических узлах и без метастазов. В первую группу вошло 40 больных с распространенностью процесса Т 3–4N0M0, во 2 группу – 30 больных с распространенностью процесса Т 3N2M0, Т4N1–2M0. Среднее количество удаленных и исследованных ЛУ составило 10,6±8,5 и 11,4±6,7 (от 2 до 33), соответственно. Во 2 группе метастазы выявлены в среднем в 3,5±2,4 (от 1 до 9) лимфатических узлах шеи.

Результаты. Медиана наблюдения составила 17,5 месяцев. Рецидивы диагностированы у 11 (27,5%) больных с N0 и у 12 (40%) больных с N1–2. Рецидивы в регионарных лимфатических узлах преобладали в обеих группах (6 и 7 случаев), диагностировано по 3 случая рецидивов в ложе опухоли и по 2 случая сочетанных локо-регионарных рецидивов в каждой группе. Среди больных с N0 частота регионарного метастазирования составила, таким образом, 20%, рецидивы в ЛУ шеи были выявлены, в том числе, у двух больных, которым при селективной лимфодиссекции было удалено и исследовано 13 и 25 ЛУ с последующей АЛТ в дозе 46 и 50Гр, соответственно. Частота регионарного метастазирования во 2 группе составила 30%.

Значимыми факторами прогноза оказались такие морфологические признаки, как перинеуральная или лимфоваскулярная инвазия и/или экстракапсулярное распространение опухоли. В первой группе больных с указанными факторами риска было всего 4 (10%), во 2 группе – значительно больше – 11 (37%). Частота рецидивов среди больных с факторами риска значительно преобладала в обеих группах (50% и 55%) в сравнении с теми, кто не имел этих факторов (19% и 32% соответственно). Рецидивы встречались значительно чаще у больных с плоскоклеточным раком низкой степени дифференцировки, в первой группе – у 4 из 5 больных, во 2 группе – у 2 из 4 больных.

Во 2 группе рецидивы развивались раньше, чем в первой, в среднем через 7,0±2,7 против 8,6± 5,2 месяцев. Медиана безрецидивной выживаемости в 1 и 2 группах составила 15,5 и 9,0 месяцев, соответственно.

Из 8 больных 1 группы, получивших на ложе опухоли суммарную дозу 60–66Гр, локальные рецидивы диагностированы в трех случаях, все – в течение года после завершения лечения, а у трех больных, получивших одновременно с ЛТ химиотерапию, рецидивов не было. Во 2 группе большинство больных с локальными рецидивами получили на ложе удаленной опухоли 50Гр, проведение одновременно с облучением ХТ у 10 больных не оказало значимого влияния на риск рецидивов и выживаемость. Очевидно, что 50Гр при АЛТ не достаточно для обеспечения высокого локального контроля. Подведение доз 60Гр и более требует визуализации области высокого риска как в ложе опухоли, так и зонах регионарного метастазирования с контролем дозы в органах риска.

Заключение. Факторами риска локо-регионарных рецидивов у больных с плоскоклеточным раком головы и шеи является, наряду с N+, наличие перинеуральной и/или периваскулярной инвазии, экстракапсулярного распространения и низкой степени дифференцировки опухоли. Конформное облучение и выделение зон риска необходимо для подведения адекватного уровня доз. Для повышения эффективности АЛТ при местно-распространенном процессе, в том числе при N0 и положительных факторах риска следует предусмотреть проведение одновременной ХТ.

Повторное лучевое лечение при рецидивах рака носоглотки

Назаренко А.В., Алиева С.Б.

Место работы: ФБГНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», г. Москва

e-mail: drsevil@mail.ru

Цель. Улучшить результаты консервативного лечения рецидивов плоскоклеточного рака носоглотки за счет использованием методики стереотоксического облучения на аппарате CyberKnife.

Материалы и методы. В ФБГНУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» с 2013 по 2015 годы было пролечено 21 пациент с диагнозом – рецидив плоскоклеточного рака носоглотки. В исследование были включены больные, получившие лучевую или химиолучевую терапию по поводу первичной опухоли.

Среди критериев включения: неоперабельная рецидивная опухоль размером не более 7см. Средний возраст больных – 57 лет, 10-женщин, 11-мужчин. Лечение проводилось на аппарате CyberKnife, РОД 6Гр, СОД 36Гр (через день, в течение 12 дней). Клинический объем мишени (СТВ) обрисовывался в аксиальных сечениях, с отступом для РТВ в 3 мм во всех направлениях, 80% изодоза покрывала не менее 95% РТВ, на спинной мозг и ствол мозга доза облучения не превышала 6 Gy.

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Результаты. Медиана прослеженности: 17 месяцев, общая 2-х летняя выживаемость – 78%, локальный контроль – 93%, острые лучевые повреждения – не превышали II степень по критериям RTOG/EORTS.

Заключение. Лучевая терапия в современном исполнении может улучшить качество и продолжительность жизни пациентов. Совершенствование методики лучевого лечения уменьшает количество фатальных осложнений, позволяя улучшить отдаленные результаты лечения.

Новые технологии современной лучевой терапии опухолей головы и шеи: от 2D к 3D

Алиева С.Б., Назаренко А.В., Мудунов А.М., Задеренко И.А.

Место работы: ФБГНУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», г. Москва
e-mail: drsevil@mail.ru

Цель. Определить эффективность различных технологий конформной лучевой терапии у больных раком носоглотки.

Материалы и методы. В исследование включено 56 пациентов плоскоклеточным раком носоглотки получавших конформную лучевую терапию. 3D-CRT было выполнено – 28, IMRT – 22, RapidArc – 6 пациентам.

Были определены дозиметрические параметры планируемых объемов облучения и органов риска. СОД на зоны высокого риска составила – 70Гр, на зоны промежуточного риска – 60–66Гр и на зоны низкого риска 50–56 Гр. Определены параметры длительности сеанса облучения и количество мониторинговых единиц при различных технологиях конформной лучевой терапии.

Результаты. Средняя (Dmean), максимальная (Dmax) и минимальная (Dmin) дозы при RapidArc, IMRT и 3D-CRT на PTV составили 70,2 Гр, 69,1 Гр и 70,7 Гр; 76,2 Гр, 76,1 Гр и 77Гр; 48,8, 54,4 и 46,6Гр соответственно. Использование RapidArc позволило снизить Dmean на ствол головного мозга и зрительные нервы, по сравнению с технологиями IMRT и 3R-CRT, на 14,1% и 23%; 12,2% и 25% соответственно.

Среднее количество MU (мониторные единицы) при RapidArc, IMRT и 3D-CRT составило 357, 1386 и 807. Медиана времени сеанса облучения при RapidArc, IMRT и 3D-CRT – 300, 900 и 480 сек. По сравнению с IMRT и 3D-CRT количество мониторинговых единиц и медиана длительности времени лечения при RapidArc сокращалось на 74%, 42% и 67%, 47%.

Заключение. Технологии RapidArc и IMRT позволяют получить лучшее дозное распределение в облучаемом объеме по сравнению с 3 D-CRT по гомогенности и конформности. Техника RapidArc дало возможность уменьшить нагрузку на критические органы, сократить время сеанса облучения и количество MU.

Послеоперационное ведение пациентов с опухолями орофарингеальной зоны после химиолучевого лечения с применением иммуномодулирующего препарата «Галавит»

Подоскин А.А., Подоскина Н.В., Панов Е.Д., Минакова Е.С., Карапетян Е.А., Мануковская О.В., Голубев Ю.К., Петров М.Б.

Место работы: БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»
e-mail: Dohin01@yandex.ru

Цель исследования. Определить степень снижения иммунного статуса у больных с опухолями орофарингеальной зоны,

оценить эффективность применения иммуномодулирующего препарата «Галавит» в ведении больных с опухолями орофарингеальной зоны в послеоперационном периоде.

Материалы и методы. Нарушение иммунного статуса считается одним из факторов развития онкологических заболеваний. Все методы лечения онкологических больных также ведут к угнетению гуморального и клеточного иммунитета. Проведено сравнительное исследование больных с опухолями орофарингеальной зоны прооперированных по поводу остаточных опухолей после химио-лучевого лечения. 2 группы: Пациенты основной группы (N-29) получали иммуномодулирующий препарат «Галавит» после хирургического этапа лечения (в 6 случаях курс начат за 5 дней до операции).

Пациенты контрольной группы (N-30) в послеоперационном периоде только антибактериальную и дезинтоксикационную терапию. Всем пациентам проводилось исследование иммунного статуса, выявлен иммунодефицит у всех больных обеих групп.

Применение препарата «Галавит» осуществлялось по стандартной схеме: 5 дней ежедневно по 100 мг, далее – 5 введений по 100 мг через 48 часов и 5 введений по 100 мг через каждые 78 часов. Критерием эффективности стали сроки пребывания пациентов в стационаре, количество и тяжесть осложнений, сроки перевода пациентов с зондового на питание per os.

Результаты. Приобретенный иммунодефицит выявляется у всех больных опухолями орофарингеальной зоны после химио-лучевого лечения. В основной группе больных отмечено значительное уменьшение сроков пребывания в стационаре, меньший процент гнойных осложнений и некрозов, более ранние сроки появления грануляций на фоне применения иммуномодулирующего препарата «Галавит».

Заключение. Дополнительное назначение иммуномодулирующего препарата «Галавит» в послеоперационном периоде у больных опухолями орофарингеальной зоны, прооперированных после химио-лучевого лечения, уменьшает количество осложнений и сокращает средние сроки пребывания этой группы пациентов в стационаре.

Микрохирургическая идентификация гортанных нервов при операциях на щитовидной железе

Трофимов Е.И., Сивкович О.О., Фуки Е.М., Кочесокова Э.А.

Место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии. Федеральное медико-биологическое агентство» России, г. Москва

e-mail: sivkovich@mail.ru

Цель. Улучшение контроля хирурга за двигательными гортанными нервами во время операций на щитовидной железе (ЩЖ), в том числе – по поводу злокачественных опухолей.

Материал и методы. Идентификацию гортанных нервов (наружной ветви верхнего гортанного нерва и возвратного) выполняли под контролем операционного микроскопа. Нами было проведено обследование 68 больных от 20 до 65 лет, которым выполнены хирургические вмешательства на ЩЖ в объеме от гемитиреоидэктомии до тиреоидэктомии по поводу опухолей. Больные были разделены на 2 группы, в зависимости от способа интраоперационного контроля за гортанными нервами: 1. с использованием операционного микроскопа (38);

2. без микроскопического выделения (30).

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Результаты. На 4–5 сутки после операции на ЩЖ при ларингоскопии послеоперационные осложнения в виде одностороннего пареза гортани наблюдались у 3 (7,9%) больных 1-й группы (все трое с экстрафасциальным прорастанием раковой опухоли).

Во 2-й группе парез гортани выявлен у 14 (46,6%) пациентов. У 6 (20%) односторонний, у 8 (26,6%) – двусторонний. Четкой зависимости между типом операций и степенью повреждения (одно- или двустороннего) нами отмечено не было.

Выводы. Данные наблюдения указывают на преимущества микроскопической интраоперационной визуализации при операциях по поводу опухолей на щитовидной железе, что играет важную роль в дальнейшей реабилитации больных. Поэтому предпочтительно проведение таких операций с использованием микрохирургической техники.

Возможности фаготерапии при гнойно-воспалительных осложнениях у больных раком гортаноглотки.

Трофимов Е.И., Сивкович О.О., Кочесокова Э.А.

Место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-клинический центр оториноларингологии федерального медико-биологического агентства» России, г. Москва

e-mail: sivkovich@mail.ru

Цель. Изучить эффективность использования бактериофагов в комплексе с антибиотиками для усиления этиотропной терапии инфекционных осложнений у послеоперационных больных раком гортаноглотки.

Несмотря на широкое применение антибиотиков в онкологической клинике, частота гнойно-воспалительных осложнений после вмешательств на гортаноглотке составляет 9–17%. частыми причинами указанных осложнений являются: развитие устойчивых к антибиотикам микроорганизмов; возрастание количества условно-патогенных грамотрицательных бактерий (протейная палочка, клебсиелла) в содержимом глотки, отличающихся выраженной природной резистентностью; высокий процент (64%) микробных ассоциаций в раневом отделяемом. Нагноение послеоперационных ран с образованием вторичной ларингофарингостомы; нагноение подкожной клетчатки обычно возникают на 5–12-е сутки. Лечебные бактериофаги в комплексе с антибиотиками могут усилить этиотропную терапию инфекционных осложнений у данной категории больных.

Материалы и методы. Для оценки эффективности фаготерапии проведен сравнительный клинико-лабораторный анализ у 30 больных, разделенных на 2 группы. В 1-й группе (n=18); в плане этиотропного лечения гнойных осложнений одновременно применяли фаги и антибиотики в соответствии с чувствительностью к ним выделенной микрофлоры.

Больные 2-й (контрольной) группы (n=12), получавшие в качестве антибактериальной терапии только антибиотики, были отобраны методом ретроспективной рандомизации и по основным параметрам (возраст, локализация и стадия опухолевого процесса, объем операции, вид послеоперационного гнойного осложнения) были сходны с таковыми в 1-й группе. Фаги (стафилококковый, синегнойный, пиофаг) применяли ежедневно однократно в виде аппликаций и орошения в количестве 10–30 мл в зависимости от размера раны в течение 7–10 дней.

Результаты. Включение фагов в комплексную терапию дало положительный результат: после 3–5 аппликаций очищались от некротических масс, появлялись чистые грануляции, что часто предохраняло от развития вторичных дефектов гортани и глотки, препятствовало образованию деформирующих рубцов. Сроки заживления послеоперационных ран в 1-й группе составили $26,8 \pm 2,4$ дня, во 2-й – $32,2 \pm 3,1$ дня.

Фаготерапия позволила достигнуть положительных результатов (отсутствие фарингостомы) у 15 (13%), по сравнению с группой контроля – у 8 (67%). Наибольшая терапевтическая активность отмечена у синегнойного фага (86%), меньшая (74%) – у стафилококкового при лечении одноименной моноинфекции. Пиофаг, применяемый при смешанной инфекции, дал положительный результат у 57% больных.

Заключение. При лечении послеоперационных местных гнойно-воспалительных осложнений у больных раком гортаноглотки целесообразно использование бактериофагов в комбинации с антибиотиками.

Рак среднего уха

Светицкий П.В., Енгибарян М.А.

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

e-mail: rnioi@list.ru

Рак среднего уха является крайне редким заболеванием. По данным отечественных и зарубежных авторов данная патология встречается в единичных случаях и составляет до 0,06% среди всех онкологических заболеваний. На долю рака среднего уха, среди злокачественных опухолей уха, приходится до 5%. Результаты лечения неудовлетворительные. Операция в комбинации с облучением и химиотерапией является оптимальным лечебным сочетанием.

Цель. Представить результаты собственных наблюдений по лечению больных раком среднего уха.

Материалы и методы. В отделении опухолей головы и шеи РНИОИ за период с 2003 по 2013 гг. находилось на лечении 8 больных (4 мужчин и 4 женщины) раком среднего уха. У всех больных был плоскоклеточный рак. Лечение заключалось в предоперационной лучевой терапии, операции и адьювантной химиотерапии. Лучевая терапия проводилась на гамма-терапевтическом аппарате «Theratron» до СОД 45 Гр. Операция предусматривала резекцию височной кости с удалением опухоли. При поражении наружного уха, проводилась его резекция. При наличии шейных метастазов, осуществлялась лимфодиссекция, которая была проведена троим больным. В послеоперационном периоде назначалась адьювантная химиотерапия (цисплатин, фторурацил).

Результаты. После проведенного лечения 2 года прожило 5 больных, 3 г. – 3. Представляем случай клинического наблюдения. Пациентка А. 42 лет поступила в РНИОИ с диагнозом распространенный плоскоклеточный рак среднего уха справа. Предварительно получила предоперационную лучевую терапию. При поступлении в отделение опухолей головы и шеи РНИОИ состояние больной удовлетворительное. Лицо симметричное. Клинические анализы в пределах нормы. Правый наружный слуховой проход обтурирован опухолью. Из слухового прохода кровянистые с гноем выделения. Шейные лимфатические узлы на стороне поражения увеличены в объеме IIА-В, III уровней.

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Акуметрия выявила снижение слуха по типу нарушения звукопроводения. Данные спиральной рентгеновской компьютерной томографии установили опухоль наружного слухового прохода справа с распространением на структуры среднего уха с разрушением вершины пирамиды височной кости, пещеры, а так же основания сосцевидного отростка в нижней внутренней поверхности до сигмовидного синуса.

Больной проведена субтотальная резекция височной кости с радикальным удалением опухоли. В процессе операции был обнажен лицевой нерв, сигмовидный синус, луковича яремной вены. Осуществлена, адекватная метастазированию, шейная лимфодиссекция, частичная резекция наружного слухового прохода.

Операция закончилась формированием наружного слухового прохода из тканей ушной раковины. В послеоперационном периоде проведена адьювантная химиотерапия. Лицо после операции симметричное. Длительность наблюдения без продолженного роста опухоли составляет 13 мес.

Заключение. Рак среднего уха является редким и тяжелым заболеванием, чаще с неблагоприятным исходом. Данная патология требует совершенствования существующих и поиска новых методов диагностики и лечения.

Иммунофенотип опухоли и ее микроокружения как фактор прогноза течения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта

Кутукова С.И.¹, Беляк Н.П.¹, Манихас Г.М.¹, Раскин Г.А.², Яременко А.И.³, Иваськова Ю.В.¹, Ермакова Т.С.¹, Божор С.С.³
Место работы: 1. СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; 2. ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»; 3. ГБОУ ВПО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И. П. Павлова»
e-mail: dr.s.kutukova@gmail.com

Цель. Целью нашего исследования явилось определение prognostической ценности Т-цитотоксических (CD8) лимфоцитов, эозинофилов и нейтрофилов опухоли и ее непосредственного микроокружения в течении плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта, а также выявление корреляционных зависимостей между показателями микроокружения и основными характеристиками опухоли у данной нозологической группы пациентов.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находилось 18 пациентов, проходивших лечение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» с диагнозом: плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта и орорфарингеальной зоны. В исследовании приняли участие 8 женщин и 10 мужчин, в возрасте от 44 до 84 лет, медиана возраста составила 64 года (95% CI от 60,2325 до 71,8786, $p < 0,0001$).

У 7 пациентов первичный опухолевый очаг локализовался в области боковой поверхности передней или средней трети языка, у 4 пациентов первично была поражена задняя треть языка, 4 имели поражение слизистой оболочки дна полости рта, у 2 диагностировано поражение альвеолярной части нижней челюсти и 1 пациент страдал наличием опухоли в области слизистой оболочки крыло-челюстной складки.

После стандартного обследования и стадирования у 2 пациентов зарегистрирована I стадия заболевания (T1N0M0),

у 3 пациентов – II стадия (T2N0M0), III стадия – у 2 пациентов (1 – T1N1M0, 1 – T2N1M0), у остальных 11 пациентов была зарегистрирована IV стадия опухолевого процесса (2 – T4N1M0, 9 – T4N2M0).

При морфологическом исследовании у 10 пациентов была выявлена высокая дифференцировка опухоли, у 3 она была умеренная, и у 2 – низкая; у 3 пациентов дифференцировка опухолевого процесса не была определена. У 11 больных были выявлены гистологические признаки ороговения, у 4 данных за наличие ороговения не получено и у 3 – данный показатель не определен.

15 из 18 пациентов было проведено исследование нативной опухолевой ткани на содержание в ней вирусной ДНК или РНК с помощью метода ПЦР. Были определены следующие виды вирусов: HSV I и II типов, EBV, CMV, HPV 6,11 типов, HPV 16 типа и HPV 18 типа.

Результаты. Ни в одном, из исследуемых образцов не были обнаружены следы HSV I и II типов, CMV, а также HPV 16 типа. У 4 пациентов было зарегистрировано наличие EBV, у 3 – HPV 6,11 типов и у 2 – HPV 18 типа. Причем у 1 пациента было выявлено наличие EBV и HPV 18 типа, и у 1 – HPV 6,11 типов и HPV 18 типа.

Проведенное ИГХ-исследование иммунофенотипа опухоли и микроокружения показало следующие результаты.

Показатель нейтрофильного звена микроокружения варьировал в пределах от 5 до 1000 клеток в кв.мм. (8 стандартных полей зрения): средний показатель составил $266,0556 + 67,6979$ (95% CI от 23,2255 до 308,8856; $p < 0,0257$); медиана количества нейтрофилов составила $34,5 \text{ мм}^2$ (95% CI от 18,7947 до 107,6158).

Эозинофильный компонент варьировал в пределах от 0 до 872 клеток в кв.мм., причем только у 1 пациента от достиг максимального предела (872 клетки), у остальных 17 данный компонент значения распределились следующим образом: у 7 пациентов эозинофилы выявлены не были, у 2 пациентов были выявлены 3 и 4 клетки соответственно, у 2 пациентов количество эозинофилов составило 16 клеток, и у остальных больных зарегистрировано 29, 39, 48 и 53 клетки в 1 мм^2 . Средний показатель количества эозинофилов и его медиана были рассчитаны без учета экстремально высокого уровня клеток (872) и составили: среднее количество эозинофилов – $12,8824 + 4,4108$ клеток (95% CI от 3,5319 до 22,2328; $p = 0,01$), медиана – 3 клетки (95% CI от 0,0000 до 16,0000).

Экспрессия CD8 колебалась в пределах от 190 до 1380 клеток/ мм^2 , средний показатель составил $551,2778 + 80,7383$ (95% CI от 380,9349 до 721,6207; $p < 0,0001$), медиана – $542,5000$ (95% CI от 250,3315 до 763,1692). Исследование корреляционных зависимостей позволило обнаружить следующие закономерности.

Количество нейтрофилов обратно коррелирует с наличием ороговения опухоли, $r = -0,6327$ (95% CI от $-0,8647$ до $-0,1783$; $p = 0,0114$). Количество эозинофилов в данной группе пациентов не показало корреляции с характеристиками опухолевого процесса пациентов.

Экспрессия CD8 обратно коррелировала с размером первичного опухолевого очага (критерий Т), $r = -0,5332$ (95% CI от $-0,8008$ до $-0,08836$; $p = 0,0227$) и стадией опухолевого процесса, $r = -0,4756$ (95% CI от $-0,7712$ to $-0,01118$; $p = 0,0461$) и имела прямое корреляционное взаимоотношение с наличием ороговения опухоли $r = 0,5368$ (95% CI от $0,03382$ to $0,8228$; $p = 0,0391$).

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Сравнение показателей иммунофенотипа опухоли и ее микроокружения между собой на данной выборке достоверных корреляционных зависимостей не выявило. Нами была оценена общая и безрецидивная выживаемость пациентов с использованием модели Kaplan-Meier: медиана общей выживаемости составила 38 месяцев (95% CI от 12,000 до 48,000); медиана времени до прогрессирования составила 14 месяцев (95% CI от 5,000 до 14,000).

Также нами был проведен многофакторный (с использованием модели Кокса) анализ влияния количественных показателей наличия нейтрофилов, эозинофилов и экспрессии CD8 на общую выживаемость пациентов и на время до прогрессирования заболевания. Достоверных влияний пока не выявлено, что вероятнее всего связано с малым объемом выборки, однако о тенденции к влиянию на общую выживаемость говорить уверенно можно, что безусловно подтверждает прогностическую ценность этих показателей.

На общую выживаемость вероятность влияния экспрессии CD8 составила $p=0,1655$ (95% CI of Exp(b) от 0,9794 до 1,0035), вероятность влияния нейтрофильного компонента – $p=0,1546$ (95% CI of Exp(b) от 0,9951 до 1,0008), а эозинофильного – $p=0,2242$ (95% CI of Exp(b) от 0,9972 до 1,0122). Общий уровень значимости модели Кокса составил $p=0,1368$. На время до прогрессирования вероятность влияния рассматриваемых факторов малозначительна: значимость экспрессии CD8 составила $p=0,6887$ (95% CI of Exp(b) от 0,9943 до 1,0038), значимость нейтрофильного компонента – $p=0,9759$ (95% CI of Exp(b) от 0,9963 до 1,0036), а эозинофильного – $p=0,4248$ (95% CI of Exp(b) от 0,8689 до 1,0607). Общий уровень значимости модели Кокса составил $p=0,4328$.

Заключение. Проведенное нами исследование свидетельствует о несомненной ценности рассмотренных факторов в прогнозировании течения плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта.

Оптимизация дистанционной лучевой терапии больных раком полости рта и ротоглотки с позиций эффективности и токсичности лечения

Раджапова М.У., Гулидов И.А., Семин Д.Ю.

Место работы: МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, г. Обнинск

e-mail: mradzh@mrrc.obninsk.ru

Цель данной работы – улучшение результатов лечения больных раком полости рта и ротоглотки за счет использования ускоренного гиперфракционирования дневной дозы облучения в протоколах химиолучевого лечения без увеличения токсичности проводимой терапии.

Материалы и методы. Клинические наблюдения представлены 188 больными с морфологически верифицированным диагнозом первичного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки. В 98,1% случаев гистологическая картина соответствовала плоскоклеточному раку различной степени дифференцировки. Опухолевый процесс III и IV стадий диагностирован у 75,1% больных. Дистанционная лучевая терапия проводилась на гамма-терапевтических установках типа «Рокус». Пациенты в зависимости от метода лечения были распределены на две группы. Больным первой группы ($n=91$) проводили одновременную химиолучевую терапию ускоренным гиперфракционированием дневной дозы облучения

(УГФ) 1Гр+1,5Гр с 4–5 часовым интервалом между фракциями, а пациентам второй группы (исторический контроль, $n=97$) осуществлялась стандартная лучевая терапия в самостоятельном варианте с разовой очаговой дозой 2Гр пять раз в неделю до суммарной очаговой дозы 60Гр.

Для проведения полихимиотерапии использовали препараты: цисплатин и 5-фторурацил. В первый день лечения, до начала лучевой терапии, внутривенно на фоне гипергидратации вводили цисплатин из расчета 100–120 мг/м² площади поверхности тела в течение 30 минут, затем начинали внутривенное введение 5-фторурацила в дозе 3000 мг непрерывно в течение 72 часов при помощи инфузионного шприцевого насоса. Всего одновременно с лучевой терапией проводили два цикла полихимиотерапии с интервалом в 21 день. Клиническую регрессию первичной опухоли оценивали эндоскопическим, рентгенологическим, ультразвуковым методами исследования в соответствии с рекомендациями ВОЗ. Анализ выживаемости осуществляли по методу Каплана-Мейера. Токсичность лечения оценивали в соответствии со шкалой RTOG/EORTC.

Оценка непосредственной эффективности лечения показала, что после химиолучевой терапии УГФ дозы облучения частота объективных ответов (сумма полных и частичных регрессий) составила 97,8%, а после стандартной лучевой терапии – 61,9% наблюдений ($P<0,001$). При этом полная регрессия опухоли имела место у 60 из 91 пациента (65,9%), а после лучевой терапии стандартным облучением – у 35 из 97 человек (36,1%). Частичная регрессия опухоли была отмечена у 29 (31,9%) и 25 (25,8%) больных соответственно.

Стабилизация опухолевого процесса имела место у 2 человек (2,2%) после химиолучевого лечения УГФ дозы облучения и у 37 пациентов (38,1%) после лучевой терапии стандартным облучением. Оценка кривых выживаемости по методу Каплана-Мейера выявила статистическую значимость различий в пользу больных после химиолучевого лечения УГФ дозы облучения по сравнению с пациентами, леченными стандартной лучевой терапией ($P=0,039$). Время жизни пациентов составило $40,4\pm 2,4$ и $34,1\pm 2,8$ месяцев соответственно.

Поздние лучевые повреждения нормальных тканей и органов полости рта и ротоглотки, возникшие в сроки более трех месяцев после завершения терапии, были оценены у 90 человек после химиолучевого лечения УГФ дозы облучения и у 94 пациентов после лучевой терапии стандартным облучением. У четверых больных имел место летальный исход от основного заболевания в течение двух месяцев после окончания лечения, и они не были включены в анализ.

Полученные данные свидетельствуют о том, что после химиолучевой терапии УГФ 1Гр+1,5Гр отмечается устойчивая тенденция к снижению частоты поздних лучевых повреждений, которые имели место у 8 из 90 (8,9%) больных. В то время как после лучевой терапии стандартным облучением эти осложнения возникли у 19 из 94 пациентов (20,2%).

Остеорадионекрозы нижней челюсти в данном исследовании были наиболее частым поздним осложнением и развились у 24 из 184 больных (13,0%). Из них у 21 (87,5%) пациента они были 3 и 4 степени токсичности и у 3 (12,5%) человек – второй. После химиолучевой терапии в режиме 1Гр+1,5Гр данное повреждение имело место у 8 из 90 (8,9%) пациентов, а после стандартной лучевой терапии у 16 из 94 (17%) больных. Следует отметить тот факт, что у большинства пациентов были выраженные симптомы данного осложнения: боле-

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

вой синдром, отечность мягких тканей, тризм, затруднение речи и приема пищи.

У некоторых из них отмечали образование свищей, самопроизвольное отхождение секвестров и патологический перелом нижней челюсти. Для улучшения качества жизни больных с данным осложнением требовались дополнительное консервативное или хирургическое лечение. После лучевой терапии стандартным облучением также возникали повреждения в виде лучевой язвы, выраженного фиброза языка и атрофического фарингита (3,2%).

Заключение. Одновременная химиолучевая терапия УГФ дневной дозы облучения 1Гр+1,5Гр с 4–6 часовым интервалом между фракциями до СОД 60Гр значительно улучшает результаты лечения больных раком полости рта и ротоглотки по сравнению со стандартным лучевым лечением без увеличения поздней токсичности терапии.

Комбинированное лечение нерезектабельных эпителиальных опухолей головы и шеи с применением лучевой терапии в сочетании с регионарной химиотерапией

Севаков И.Е., Остапенко Ю.В., Гончар А.Г., Осипенков Р.А., Румянцева И.В.

Место работы: Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря, г. Донецк
e-mail: dimaco1986@gmail.com

Цель. Применения комбинации лучевой терапии и селективной регионарной внутриартериальной химиотерапии в сочетании с антибиотикотерапией при лечении нерезектабельных эпителиальных опухолей головы и шеи: достижение максимального уменьшения размера опухоли; уменьшение осложнений; улучшение качества жизни пациентов; а также обеспечение возможности выполнения хирургического вмешательства при необходимости.

Материалы и методы. В исследование вошли 72 пациента (54 мужского пола и 18 – женского) в возрасте от 21 до 80 лет, с морфологически подтвержденным диагнозом рак языка (20 человек), рак других отделов полости рта и ротоглотки (43), рак губы (5), рак гортани (5), поражение полости носа, параназальных синусов и носоглотки, среди которых у 16 были выявлены III (T3N0M0, T1–3N1M0), а у 40 IV (T4N0–1M0, T любая N2–3M0) стадии опухолевого процесса. Первым этапом проведенного лечения являлась хирургическая операция, заключающаяся в постановке внутриартериального катетера в одну из ветвей наружной сонной артерии на стороне опухолевого поражения или катетеризации сосудов с двух сторон в случае распространения опухоли на противоположную сторону

На втором этапе – курс антибактериальной терапии во внутриартериальный катетер в первые сутки после операции и затем регионарная химиотерапия с цисплатином в режиме непрерывной 12-часовой инфузии с последующей антибиотикотерапией (также непрерывно 12 часов) и одномоментной внутривенной непрерывной 24-часовой инфузией 5-фторурацила 750–1000 мг/м² в сутки в течение 5 суток.

По завершении курсов химиотерапии, но не позднее чем через 21 день, пациентам была проведена лучевая терапия на опухоль и пути лимфооттока (СОД 60 Гр.), с последующим изъятием катетера и дальнейшим наблюдением пациентов

у онколога по месту жительства с выполнением контрольных исследований на спиральном компьютерном томографе в динамике, а также решением вопроса о проведении новых курсов химиотерапии.

Результаты. Оценка клинического эффекта внутриартериального применения химиотерапии в сочетании с антибиотикотерапией показала: купирование воспалительной реакции окружающих тканей, исчезновение зловонного запаха; при раке языка – очищение и уменьшение в размерах опухолевой язвы, увеличение подвижности языка; при опухолях носоглотки – восстановление проходимости по носовым ходам; снижение интенсивности болевого синдрома, и как следствие уменьшение или отказ от анальгетиков у всех пациентов. Специфическим осложнением внутриартериальной регионарной химиотерапии можно считать локальный химический ожог в зоне приложения химиопрепаратов, а также лизис опухоли. Кроме того, были отмечены: кровотечение из распадающейся опухоли 3 степени по СТС (5,3%); оральная мукозит 1 и 2 степени по СТС (89,2%), 3 степени по СТС (10,7%); нейтропении 1–2 степени по СТС (87,5%), 3 степени по СТС (7,1%), 4 степени по СТС (5,3%); офтальмопатия 3 степени (3,6%); постлучевые эпителииты 1–2 степени по СТС встречались (80%).

Заключение. Учитывая данные анализа контрольных спиральных компьютерных томографий (в соответствии с критериями RECIST 1.1) подтверждена эффективность противоопухолевой терапии: полная регрессия опухоли – в 5,3% случаев; частичная – в 80,4%; стабилизация опухолевого процесса – в 10,7%; прогрессия опухолевого процесса – в 3,6%. Средняя безрецидивная продолжительность жизни составила 24±11 месяцев; 3-х летняя выживаемость была достигнута в 73,2% случаев, 5-ти летняя выживаемость – в 16%.

В соответствии с результатами исследования, сочетание лучевой терапии и селективной регионарной внутриартериальной химиотерапии, дополненной антибактериальной терапией, позволяет обеспечить достаточно высокий уровень контроля опухолевого процесса при наличии допустимой системной токсичности, что делает целесообразным дальнейшее развитие применения данной методики при лечении пациентов с онкопатологией головы и шеи.

Риск развития рака гортани, ассоциированный с инфицированностью слизистой оболочки низкоонкогенным 6 типом вируса папилломы человека

Дворянинова О.Ю., Мухамедов М.Р., Черемисина О.В., Чойнзонов Е.Л., Ананина О.А., Жуйкова Л.Д.

Место работы: Томский НИИ онкологии
e-mail: tomsk1980@mail.ru

Цель. Оценить риск развития рака гортани, ассоциированный с инфицированностью слизистой оболочки вирусами папилломы человека, и 11-летнюю скорректированную общую и безрецидивную выживаемость в группах ВПЧ-позитивных и – негативных больных.

Материал и методы исследования. В исследование включено 104 больных раком гортани – мужского (n=100) и женского (n=4) пола, средний возраст которых составил 57,6±1,05 лет. Парные образцы (опухолевой и прилежащей) ткани получены в результате диагностической биопсии и/или после оперативного вмешательства. У всех больных верифицирован

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

плоскоклеточный тип разной степени дифференцировки. Скорректированная общая и безрецидивная выживаемость рассчитана для 40 больных. Контрольная группа ($n=56$) представлена лицами мужского ($n=34$) и женского ($n=22$) пола, средний возраст которых составил $45,9 \pm 1,94$. Слизистая оболочка гортани данной категории лиц на момент обследования была без клинических, эндоскопических и морфологических изменений.

Типирование ВПЧ (6, 11, 31, 33, 16 и 18) в образцах ткани осуществлено с использованием коммерческих наборов фирмы «Амплисенс» (ФГУН ЦНИИИЭ, Москва). Статистическая обработка данных проведена с использованием пакета прикладных программ «Statistica for Windows 6.0». В случае малого объема группы (≤ 5 человек) применяли критерий Пирсона с поправкой Йетса и критерий Фишера.

Для оценки взаимосвязи порядковых признаков применяли непараметрический метод корреляционного анализа по Спирмену, в результате которого отобраны корреляционные связи с уровнем статистической значимости $p \leq 0,05$. Для выявления факторов риска развития рака гортани проведен первый этап регрессионного анализа в результате которого были отобраны наиболее информативные параметры – с коэффициентом значимости $p \leq 0,05$.

Скорректированная общая и безрецидивная выживаемость оценены с использованием программы Survival Analysis, STATISTICA 6.0. Кривые выживаемости построены по методу Каплана-Майера. Значимость различий в уровне выживаемости между группами ВПЧ-положительными и – негативными больными оценена по log-rank критерию.

Результаты. Частота встречаемости ВПЧ в группах больных раком гортани и контрольной составила 20,4% и 5,4%, соответственно ($p \leq 0,05$). При сопоставлении уровня инфицированности опухолевой и прилежащей ткани больных раком гортани ДНК ВПЧ обнаружена в 8,7% образцах опухолевой и 15,5% – прилежащей ткани ($p \geq 0,05$), с преобладанием случаев моно-инфицирования (13,0%) ВПЧ (6, 11) в прилежащей и микст- (6,0%) (6/11, 31/33, 6/16/18, 6/11/18) – в опухолевой ткани. Тогда как в контрольной группе во всех случаях выявлено микст-инфицирование (ВПЧ31/33).

Исследование спектра инфицированности ВПЧ слизистой оболочки больных и лиц контрольной группы показало, что наиболее часто детектируемыми типами вируса являются 6 и 11. В опухолевой ткани больных раком гортани кроме 6, 11, 31 и 33 типов, обнаруженных в прилежащей ткани, были выявлены 16 и 18. Отмечено, что в опухолевой ткани больных с III стадией злокачественного процесса и умеренной степенью дифференцировки представлены все 6 изученных типов ВПЧ. В результате проведения корреляционного анализа в группе больных раком гортани установлено наличие прямых – между случаями инфицированности опухолевой ткани ВПЧ 6 и 11, а так же – 16 и 18, и обратных – между присутствием в опухолевой ткани ВПЧ 11 и 18 связей.

Оценив риск развития рака гортани у лиц, инфицированных папилломавирусами, выявлено наличие ассоциации между носительством ВПЧ 6 и 8,5-кратным риском развития злокачественного процесса в гортани по сравнению с лицами контрольной группы. Результаты по расчету 11-летней скорректированной общей и безрецидивной выживаемости не показали статистически значимых различий между ВПЧ-положительными и –негативными группами больных.

Заключение. Несмотря на тот факт, что гортань является

локализацией, с минимальной частотой детекции ВПЧ среди органов области головы и шеи, в представленной работе уровень инфицирования слизистой оболочки гортани у больных раком гортани был высок и составил 20%, что, возможно, объяснить широким распространением вируса *per se* в популяции Томской области. В то же время, принимая во внимание низкую частоту встречаемости ВПЧ среди лиц контрольной группы (5,4%), интерпретация данного события одной лишь эпидемиологией некорректна.

Следует отметить, что в анамнезе 98,9% обследованных больных раком гортани значится курение с продолжительным стажем (до 45 лет), что подразумевает наличие фонового хронического процесса, который, в свою очередь, создает благоприятные условия для инфицирования. С другой стороны, учитывая средний возраст больных ($57,6 \pm 1,05$ лет), рассмотрение передачи вируса половым/оральным путем остается спорным.

Неожиданные результаты получены нами относительно высокой частоты встречаемости 6 типа ВПЧ как в опухолевой, так и прилежащей ткани больных. Примечательно, что данный тип вируса признан низкоонкогенным для эпителия шейки матки. Однако, учитывая вышесказанное, а так же результаты регрессионного анализа, согласно которому, инфицирование слизистой оболочки гортани ВПЧ 6 ассоциирует 8,5-кратным риском развития рака, возможно, предположить, что данный тип вируса является высокоонкогенным для эпителия гортани. Следует акцентировать внимание на отсутствии в доступных нам литературных источниках информации о наличии связи риска развития неоплазии гортани именно с ВПЧ 6 типом.

Подтверждением вклада вируса папилломы человека в процесс канцерогенеза слизистой оболочки гортани может выступить наиболее значимая, с точки зрения патофизиологии, корреляционная связь, установленная между инфицированностью опухолевой и прилежащей ткани 6 типом. Данное событие может быть рассмотрено в аспекте моноклональности опухолевого пула клеток, произошедшего из первоначально инфицированной ВПЧ 6 клетки. С другой стороны, сравнение 11-летней скорректированной общей и безрецидивной выживаемости не выявило достоверных различий между группами ВПЧ-положительных и –негативных больных раком гортани, что может быть объяснено с двух позиций: малое количество ВПЧ-положительных больных, для которых мы располагали информацией о статусе рецидивирования и выживаемости, а так же незначительное влияние вирусной компоненты канцерогенеза на такие клинически емкие понятия как рецидивирование и выживаемость.

Полученные результаты свидетельствуют о необходимости пересмотра наших представлений о ВПЧ 6 как низкоонкогенном типе вируса относительно слизистой оболочки гортани, что тем не менее, потребует дальнейшего изучения и детализации патогенетических механизмов вирусного канцерогенеза для верификации истинных ВПЧ-ассоциированных случаев рака гортани.

РАК ЛЕГКОГО (ХИРУРГИЯ, ЛЕЧЕНИЕ)

Эндобронхиальная ультрасонография в диагностике периферических новообразований легких

Вакурова Е. С., Унгуадзе Г. В., Чистякова О. В.

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

e-mail: vakurova@bk.ru

Цель. Оценить эффективность эндобронхиальной ультрасонографии в диагностике и морфологической верификации периферических образований легких.

Материалы и методы. В анализ включено 114 пациентов, из них мужчин было 69, женщин – 45. Средний возраст составил 61,8+/-12,2. Всем пациентам было выполнено эндобронхиальное ультразвуковое исследование с использованием радиального мини-зонда с частотой сканирования 20 МГц. Перед исследованием определялась предполагаемая локализация образования на основании данных КТ или ПЭТ/КТ. Исследование выполнялось под местной анестезией (sol. Lidocaini 2%) гибким эндоскопом фирмы Olympus.

Во время исследования в рабочий канал бронхоскопа проводился ультразвуковой мини-зонд радиального сканирования с частотой 20 МГц (Olympus UM-4R, внешний диаметр 2.0 мм). Осуществлялось последовательное сканирование субсегментарных бронхов, проходящих через опухолевое образование или максимально близко от него. При визуализации опухоли, после извлечения ультразвукового зонда, проводилась трансbronхиальная биопсия опухоли.

Результаты. С помощью EBUS удалось визуализировать и определить местоположение патологического образования, выполнить щипцовую и браш-биопсию в 100 из 114 случаев. У 14 пациентов при ультразвуковом исследовании определить наличие патологического процесса не удалось. Забор материал для цитологического исследования (аспирация и браш-биопсия) выполнен у 100 больных. Диагноз верифицирован у 81 пациента из 100. У 63 пациентов из 100 выполнена щипцовая биопсия. Гистологическая верификация получена у 46 из 63 пациентов. В целом морфологическая верификация диагноза получена у 88 (88%) из 100 больных. Результаты морфологической верификации материала, полученного при эндоскопическом исследовании, подтверждены данными торакоскопии и исследования операционного материала. Первичный рак легких диагностирован у 67 пациентов, метастатическое поражение – у 13; доброкачественные заболевания – у 8 пациентов. При анализе результатов морфологического исследования, нами выявлены следующие эндоскопические параметры образований легких, влияющие на морфологическую верификацию.

1. Размеры образования, мм: до 10 (29 пациентов из 100) морфологическая верификация получена у 24, не получена – у 5. От 10–30 мм (44/100 пациентов) – верификация получена у 39 пациентов, не получена – у 5. Больше 30 мм (27/100) – верификация получена у 25 больных, не получена – у двух.
2. Положение ультразвукового датчика относительно образования, При центральном положении датчика (у 53 пациентов из 100) – верификация получена у 50 пациентов, не получена у трех. При краевом положении датчика (у 47 пациентов из 100) – верификация получена у 38 больных, не получена – у девяти.

Заключение. Эндобронхиальная ультрасонография является эффективным и безопасным методом контроля эндоскопической биопсии легкого при периферических образованиях лег-

кого. Прогностическими факторами эффективности биопсии являются: размеры образования от 20 до 30 мм и больше, центральное положение мини-зонда относительно образования.

Использование показателя DALY для оценки медико-демографических потерь региона, обусловленных смертностью от рака легкого

Сафонцев И. П.¹, Зуков Р. У.^{1,2}, Модестов А. А.^{1,2}, Наркевич А. Н.²
Место работы: 1. КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», г. Красноярск, Россия; 2. ГБОУ ВПО «Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого» Министерства здравоохранения РФ, г. Красноярск, Россия
 e-mail: safoncev@gmail.com

В структуре смертности населения России злокачественные новообразования (ЗНО) занимают второе место (2013 г. – 15,4%; 2012 г. – 14,9%) после болезней системы кровообращения. Ежегодно в нашей стране от ЗНО умирает более 280 тыс. человек (2013 г. – 288 636; 2012 г. – 287 789).

Абсолютное число умерших от рака легкого в России в 2013 г. составило 50 068 человек; стандартизованный показатель – 20,7 на 100 тыс. населения («грубый» – 34,89). Приrost смертности от рака легкого у обоих полов за 10-летний период составил – 7,59%, среднегодовой темп прироста – 0,79%.

Красноярский край занимает седьмое место среди всех регионов России по смертности от рака легкого – 1 340 случаев в 2013 г.; стандартизованный показатель – 29,63 на 100 тыс. населения («грубый» – 47,02). По данным государственного доклада о состоянии здоровья населения Красноярского края в 2013 г., доля рака легкого в структуре онкологической заболеваемости населения региона занимает первое место и составляет 21,0%.

По прогнозам, распространенность рака легкого и ущерб от данной патологии в ближайшие десятилетия будут увеличиваться, что обусловлено продолжающимся воздействием факторов риска и изменением возрастной структуры населения (увеличение средней продолжительности жизни).

Цель. Оценка медико-демографических потерь региона вследствие смертности от рака легкого на примере Красноярского края.

Материалы и методы. Медико-демографические потери населения региона от рака легкого вследствие смертности были рассчитаны по методике DALY (Disability Adjusted Life Years) за период 2012–2013 гг. Показатель DALY рассчитывается как разница между реальным состоянием здоровья населения на данный момент и ситуацией, когда каждый человек доживает до возраста средней продолжительности жизни в состоянии полного здоровья.

Применяемая методика позволяет учитывать случаи смерти во всех традиционных для демографического анализа возрастных группах. Принимая во внимание, что единица DALY приблизительно соответствует одному потеряному году здоровой жизни, проведена оценка потери валового регионального продукта (ВРП) Красноярского края от утраченных лет здоровой жизни, обусловленных смертностью от рака легкого. При этом за возраст окончания экономической активности человека принимали 72 года.

Для статистической обработки данных использовалась компьютерная программа Microsoft Office Excel 2007.

РАК ЛЕГКОГО (ХИРУРГИЯ, ЛЕЧЕНИЕ)

Результаты. Поскольку показатель DALY свидетельствует о потерях здоровья за счет преждевременной смертности, охарактеризуем динамику, гендерные особенности и возрастную структуру смертности от рака легкого. За период 2012–2013 гг. в Красноярском крае от рака легкого умерло 2 604 человека, из них 560 женщин и 2 044 мужчины. Смертность среди мужского населения превышает соответствующие показатели смертности среди женщин в 3,6 раза. Стандартизованный показатель смертности от рака легкого среди мужчин в регионе каждый год превышал смертность среди женщин более чем в 6 раз, максимально в 7,1 раза в 2013 г. – 60,9 на 100 тыс. мужчин против 8,53 на 100 тыс. женщин.

При оценке по возрастной смертности среди обоих полов за исследуемый период выявлено, что максимальное количество умерших отмечается в возрастных группах 55–59, 60–64 и 70–74 года независимо от пола. В 2012 г. наибольший уровень по возрастной смертности пришелся на возрастную группу 60–64 года и составил 245 умерших (155 случаев на 100 тыс. населения соответствующего возраста). В 2013 г. наибольшее количество умерших отмечается в той же возрастной группе 60–64 года и составляет 235 (296,3 на 100 тыс. населения соответствующего возраста).

При анализе относительных показателей, пик смертности у мужчин в 2012 г. отмечается в возрасте 75–79 лет – 585,0 на 100 тыс. населения, в 2013 г. максимальные значения сместились в более старшую возрастную группу – 80–84 года и составили 643,2 на 100 тыс. населения. Это связано с уменьшением численности населения в старших возрастных группах. Среди женского населения максимальная смертность отмечается в возрастной группе 85 и более лет как в 2012, так и 2013 годах (178,2 и 217,6 на 100 тыс. населения соответственно).

За период с 2012 по 2013 гг. из-за смертности населения Красноярского края от рака легкого было потеряно в абсолютных числах 34 830 единицы DALY, из которых на долю потерь среди мужского населения приходится 79,8% (27 789 единиц DALY) и 20,2% (7042 единицы DALY) – среди женщин.

Наибольшие абсолютные потери DALY среди мужчин отмечались в 2013 г. и пришлись на возрастную группу 55–59 лет (3 298 единицы DALY). Пик потерь за 2012–2013 гг. отмечался в возрастной группе 60–64 года (6 155 единиц). При этом на трудоспособный возраст приходится почти половина всех потерь – 44,7%. В то же время максимум относительных по возрастных потерь DALY за время наблюдения приходится на возрастную группу 65–69 лет (10 944,4 DALY на 100 тыс. населения соответствующего возраста). Это обусловлено тем, что численность мужского населения возрастной группы 65–69 лет в 2,5 раза ниже, чем численность населения возрастной группы 60–64 года.

Среди женского населения Красноярского края максимальная доля абсолютных потерь DALY пришла на 2012 г. в возрастной группе 60–64 года – 649 единиц DALY. Пик потерь DALY среди женщин смещается в более старшие возрастные группы. При этом за исследуемый период у женщин в возрасте старше 60 лет потери составили 4 513 единиц DALY, что составляет 64% всех потерь, в то время как потери DALY среди мужчин после 60 лет составили 55,2% от всех потерянных единиц DALY. Наибольшие потери в трудоспособном возрасте за 2012–2013 гг. приходятся на возрастные группы 50–54 и 55–59 лет – 26,9%. При расчете экономического ущерба учитывали потери DALY и ВРП региона в 2012 и 2013 гг. На основании данных

показателей экономические потери за 2012 г. составили 5 692,9 млн. руб., за 2013 г. – 6 406,2 млн. руб., суммарные потери – 12 099,1 млн. руб.

Заключение. Таким образом, смертность от рака легкого является причиной существенных медико-демографических потерь в Красноярском крае. Установлены гендерные различия в потерях DALY от рака легкого во всех возрастных группах за счет преобладания потерь среди мужского населения в 4,4–4,6 раза по сравнению с женским. Кроме того, практически половина потерь DALY среди мужчин приходится на возрастные группы трудоспособного возраста.

Потери ВРП региона из-за смертности, обусловленной раком легкого, за 2012–2013 гг. приблизительно можно оценить в 12,1 млрд. рублей. Учитывая приведенные данные, разработка мероприятий, направленных на профилактику заболеваемости и снижение смертности от рака легкого, имеет большое значение для снижения медико-демографических потерь региона. Наиболее важной целевой группой для работы по снижению смертности от рака легкого являются мужчины в возрастной группе 55–59 лет.

Применение метформина с паллиативной целью у больных раком легкого

Лейман И.А., Сергосьянц Г.З., Айранетова Т.Г., Лазутин Ю.Н., Пыльцин С.П., Анистратов П.А.

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

e-mail: rnioi@list.ru

Цель. Увеличение продолжительности жизни больных с низкодифференцированным местно-распространенным и генерализованным раком легкого.

Материалы и методы. Первым этапом нами было проанализированы особенности клинического течения и результаты лечения 31 радикально прооперированного в отделении торакальной хирургии РНИОИ большого раком легкого с сопутствующим диагнозом «сахарный диабет 2 типа», принимавших планово препарат метформин в суточной дозе 1000–1500 мг. Выбор больных в контрольную группу был произведен следующим образом: 60 последовательных радикально прооперированных пациентов в 2010 году с диагнозом рак легкого аналогичной распространенности без сопутствующего сахарного диабета.

При исследовании гистологической структуры рака легкого выявлено, что в контрольной группе лидирующую позицию занимает аденокарцинома (53,3%), в то время как в основной группе на долю железистого рака пришлось лишь 32,2% – разница значима с 95% достоверностью (Z – оценка: $-1,991669629$, P – значение $0,02320$). Это можно объяснить более высоким процентом женщин в контрольной группе. При этом лидирующее положение в основной группе пришлось на плоскоклеточный рак (48,8% против 36,7% в контроле).

Проведенное лечение: хирургическое (лобэктомии, пневмонэктомии) у 10 из 31 пациента основной группы (32,3%) и у 21 из 60 больных контрольной группы (35%), комбинированное (радикальное хирургическое + адъювантная химиотерапия) – у 16 из 31 больного раком легкого с сопутствующим сахарным диабетом (51,6%) и у 24 из 60 пациентов с раком легкого без такового (40%). На долю комплексного лечения (хирургическое + химиотерапевтическое + лучевая терапия)

РАК ЛЕГКОГО (ХИРУРГИЯ, ЛЕЧЕНИЕ)

пришлось лишь 5 больных из основной группы (16,1%) и 15 из контрольной группы (25%).

Интересным представляется выявленный в ходе исследования факт, что 45,16% больных основной группы (14 из 31) на момент обращения в РНИОИ не предъявляли жалоб, раковый процесс протекал бессимптомно, в то время как в контрольной группе этот показатель составил лишь 25% (15 из 60). Разница значима с 95% – достоверностью (Z – оценка 1,912420205, P -значение 0,97209). При этом хочется дополнительно отметить факт сопоставимости обеих групп по стадии опухолевого процесса, возрасту.

Вторым этапом выполнено проспективное исследование применения метформина у 9 пациентов с мелкоклеточным раком легкого, без сопутствующего сахарного диабета. При этом у 3 пациентов с локализованной формой заболевания было проведено от 3 до 6 курсов ПХТ первой линии по схеме PE, в дальнейшем при генерализации процесса и отказе больных от продолжения специального лечения, пациентам нами был назначен дополнительно к симптоматической терапии метформин в дозе по 500 мг 2 раза в сутки.

У 6 пациентов с распространенной формой мелкоклеточного рака легкого с метастазами в паренхиму обоих легких и массивным поражением внутригрудных лимфоузлов, обусловливающих тяжесть состояния больного (шкала EGOC3 балла), в проведении специального лечения было отказано. Назначен метформин в дозе по 500 мг 2 раза в сутки. Достоверность результатов исследовалась при помощи калькулятора статистической значимости для Microsoft Excel через Z -оценку и P -значение.

Результаты. При исследовании используемого в нашей работе ретроспективного материала, нами были отслежены 2-летние результаты лечения больных. Так, локальный рецидив рака легкого через 12 месяцев от выполненного хирургического вмешательства, отмечен у 2 из 31 больного основной группы (6,5%) и 3 из 60 пациентов в контроле (5%), через 24 месяца – у 5 из 31 прооперированного больного раком легкого с сопутствующим сахарным диабетом (16,1%) и 7 из 60 больных контрольной группы (11,7%).

Генерализация опухолевого процесса через 12 месяцев наблюдения наблюдалась у 3,2% пациентов в основной группе и 6,7% в контрольной. Но наиболее интересные данные выявлены через 24 месяца наблюдения: генерализация рака легкого была у 9,7% больных с сопутствующим сахарным диабетом и у 23,2% без такового. Разница значима с 95% достоверностью. Z – оценка –1,792935477, P -значение 0,03649.

В проведенном проспективном исследовании у 3 пациентов с локализованной формой заболевания после прекращения ПХТ и назначения метформина медиана выживаемости составила 5,5 месяца. При проведенном контрольном обследовании через 2 месяца – отмечена стабилизация размеров метастазов, новых метастазов не зарегистрировано, увеличение первичной опухоли легкого не более 20%. У 6 больных с распространенной формой мелкоклеточного рака легкого, медиана выживаемости к настоящему времени составила 4,2 месяца, при этом 2 пациента живы в настоящее время и продолжают прием препарата.

Закключение. В проведенном нами ретроспективно – проспективном исследовании применение метформина на наш взгляд ингибирует опухолевую прогрессию при низкодифференцированных и агрессивно протекающих формах рака легкого, в частности при мелкоклеточном раке легкого.

Дополнительные прогностические критерии у больных с опухолями вилочковой железы

Чхиквадзе В.Д., Колесников П.Г., Гребенкин Е.Н., Станоевич У.С.

Место работы: ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики», г. Москва

e-mail: genbytu@mail.ru

Доля новообразований вилочковой железы среди всех новообразований средостения занимает около 20%. По сей день актуальной проблемой является персонализация лечения больных с тимоматами, так как современная классификация не отвечает требованиям клиницистов.

Целью нашего исследования являлся поиск дополнительных прогностических критериев у больных с тимоматами, для дальнейшего определения показаний к проведению комбинированного лечения.

В наше исследование вошли 106 пациентов с тимоматами, прошедших лечение в РНЦРР за период более 30 лет. В исследование было включено 49 женщин и 57 мужчин, средний возраст мужчин составил $47,13 \pm 17,5$ лет, женщин $47,8 \pm 14,8$ лет. На основании анализа собственных клинических наблюдений, непосредственных и отдаленных результатов лечения больных с тимоматами, а так же данных литературы, нами сформулирована система индивидуального прогнозирования клинического течения тимом. Для разработки алгоритма индивидуального прогнозирования течения заболевания у больных с опухолями вилочковой железы мы использовали «последовательный анализ Вальда». Расчет прогностической модели велся по двум прогностическим факторам, достоверно влияющим на выживаемость больных – гистологическому типу опухоли и степени инвазии в капсулу.

Анализ данных факторов риска позволил выделить 3 прогностические группы – с условно благоприятным, сомнительным и неблагоприятным прогнозом.

Проведен ретроспективный анализ с использованием прогностического коэффициента, получены статистически достоверные результаты.

Медиана выживаемости для группы больных с благоприятным прогнозом составила – 97,0 мес., для группы больных с сомнительным прогнозом – 54,0 мес, для группы с неблагоприятным прогнозом – 14,5 мес. Полученная разница достоверна.

Разработанная индивидуальная прогностическая система оценки вероятности прогрессирования заболевания, основанная на выделенных критериях, является достаточно простым методом прогнозирования течения заболевания у больных с тимомой. В ней используется комплексная оценка гистологического типа с учетом стадии заболевания. Обнаружена прямая зависимость между значением прогностического коэффициента и прогнозом течения заболевания.

Изолированно хирургическое лечение как радикальный метод применялось у больных с благоприятным прогнозом. Таких пациентов в исследовании было 24. Еще у 31 пациента хирургическое лечение использовалось как этап комбинированного или комплексного лечения, это, в основном, больные с сомнительным прогнозом. Комбинированное химиолучевое лечение проведено у 38 пациентов, в основном, у больных с неблагоприятным клиническим прогнозом. Еще 13 пациентам проведено паллиативное, либо симптоматическое лечение.

Следует отметить, что предложенная нами система требует дальнейшей оценки и апробации на большем проспективном

РАК ЛЕГКОГО (ХИРУРГИЯ, ЛЕЧЕНИЕ)

клиническом материале с поиском новых дополнительных молекулярно-биологических критериев прогноза.

Тем не менее, на наш взгляд, предложенная система прогноза уже сегодня может служить дополнительным фактором для определения показаний к комбинированному и комплексно-му лечению больных опухолями вилочковой железы.

Хирургическое лечение больных раком грудного отдела пищевода

Сатыбалдиев Т.Д., Макаров И.В., Долженко К.И.

Место работы: Самарский государственный медицинский университет, г. Самара

e-mail: satybaldiyevt@mail.ru

Актуальность темы. Исследования определяют особенности рака пищевода:

1. рак пищевода остается одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний;
2. рак пищевода занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в азиатском регионе и относится к одной из наиболее тяжело протекающих форм онкологической патологии;
3. преклонный возраст заболевших, отягощенных сопутствующими заболеваниями;
4. применение у этого контингента больных абдоминального и комбинированного доступов;
5. завершение резекции пищевода формированием анастомоза с относительно высокой недостаточностью швов;
6. малоэффективными методами лучевой терапии;
7. низкой чувствительностью опухоли пищевода к существующим химиопрепаратам.

Цель работы. Улучшение непосредственных результатов хирургического лечения рака пищевода

Материалы и методы исследования. Нами изучены непосредственные результаты хирургического лечения 526 больных раком грудного отдела пищевода за период с 1991 по 2013гг, из них 424 (80,6%) больным выполнена операция типа Льюиса и 102 (19,4%) операция типа Гэрлока.

Из осложнений – 63,4% можно отнести к категории хирургических, а 36,6% – терапевтических. Общий показатель послеоперационных осложнений у больных, перенесших операции по поводу рака грудного отдела пищевода, составляет 19,8% (104 из 526), а показатель послеоперационной летальности составил 4,2% (22 из 526).

Результаты и обсуждение. По нашим данным наличие сопутствующих заболеваний достоверно повышает ($p < 0,001$) количество послеоперационных осложнений и показатель послеоперационной летальности ($p < 0,05$). Из больных с сопутствующими заболеваниями у 56 ($53,1 \pm 4,7\%$) послеоперационный период протекал с осложнениями, которые в 22 ($18,7 \pm 3,7\%$) случаев послужили причиной летального исхода, причем, наибольший удельный вес в этой группе составили пациенты в возрасте старше 60 лет – 85,7% (48 из 56).

Заключение. возраст старше 60 лет и наличие сопутствующей патологии следует рассматривать как факторы повышенного риска при хирургическом лечении рака грудного отдела пищевода. Послеоперационная летальность у больных с сопутствующими заболеваниями и возрасте старше 60 лет достоверно выше аналогичного показателя в группе больных без сопутствующей патологии и составила $18,7 \pm 3,7\%$ против $10,6 \pm 13,2\%$.

Отдаленные результаты хирургического и комплексного лечения мелкоклеточного рака легкого

Лазутин Ю.Н., Айрапетова Т.Г., Сергосьянц Г.З., Лейман И.А., Пыльцин С.П., Анистратов П.А., Чубарян А.В.

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

e-mail: rnioi@list.ru

Цель работы. Изучение отдаленных результатов хирургического лечения и комплексного лечения мелкоклеточного рака легкого.

Материалы и методы. С 1989 по 1999 г. прооперированы 110 пациентов с мелкоклеточным раком легкого в возрасте от 34 до 65 лет; мужчин – 100, женщин – 10, что составило 12,5% от общего числа оперированных с диагнозом «рак легкого» мужчин и 4,2% женщин. Центральная форма наблюдалась у 68 (62%), периферическая – у 42 (38%). На долю IA и IB стадии пришлось 51 пациента (46,3%), IIA стадии – 20 (18,1%), IIB стадии – 17 (15,5%), IIIA стадии – 22 (20%). Первоначально хирургическое лечение проведено 92 (83,6%) пациента, предоперационная терапия 18 (16,3%).

Резектабельность составила 90%: пневмонэктомии выполнены у 66 (66,7%) больных, лобэктомии – у 28 (28,3%) и сублобарные резекции – у 5 (5%) больных. Морфологически верифицированное поражение лимфатических узлов составило: N0–43 (43,4%), N1–33 (33,3%), N2–23 (23,2%). Только хирургическое лечение получили 22 (25,8%) пациента, хирургическое лечение с адьювантной полихимиотерапией – 47 (55,2%) по схемам: EP-26, CMV-11, CAM-7 и CAV-3, неоадьювантная полихимиотерапия проведена по схеме CAP с хирургическим лечением – 8 (9,4%) больных, хирургическое лечение с лучевой терапией и адьювантной полихимиотерапией – 8 (9,4%).

Результаты. Отдаленные результаты при медиане последующего наблюдения 103 мес. прослежены у 87 пациентов, которые на основании постхирургического рестадирования были разделены на две группы: с локализованным мелкоклеточным раком легкого (I–IIA стадии) – 54 (62,1%) больных, и местно-распространенным (IIB–IIIA стадии) – 33 (37,9%).

С локализованным мелкоклеточным раком легкого у 18 пациентов после хирургического лечения общая выживаемость составила: 3-х летняя – 38,8%, 5-ти летняя – 22,2% и 10-ти летняя – 5,5%; у 28 больных после хирургического лечения с адьювантной полихимиотерапией: 46,4%, 35,7% и 14,3%; у 8 после хирургического лечения с лучевой терапией и адьювантной полихимиотерапией: 50%, 37,6% и 12,5%, соответственно. С местно-распространенным процессом из 8 больных после неоадьювантной полихимиотерапии с хирургическим лечением и адьювантной полихимиотерапией 3 года прожили 37,5%, 5 лет – 12,5%, а из 19 пациентов после хирургического лечения с адьювантной полихимиотерапией 2 года прожили 21% больных.

Заключение. Хирургический метод необходим и полезен в комплексном лечении мелкоклеточного рака легкого, когда опухоль выявляется в виде одиночного патологического очага в легочной паренхиме и гистологическое строение выясняется во время операции; при опухолях смешанной гистологической структуры; при заранее планируемом комплексном

РАК ЛЕГКОГО (ХИРУРГИЯ, ЛЕЧЕНИЕ)

лечения, состоящим из неoadьювантной полихимиотерапии с последующим хирургическим лечением пациентов с локализованными стадиями мелкоклеточного рака легкого; при резектабельном процессе, резистентном к инициальной химиолучевой терапии.

Экспрессия белка киназы анапластической лимфомы (ALK) у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) Юга России

Новикова И.А., Непомнящая Е.М., Ульянова Е.П.

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

e-mail: rnioi@list.ru

В последние два десятилетия бурное развитие молекулярной биологии и генетики привело к появлению новых данных, касающихся механизмов канцерогенеза. Описан ряд морфофункциональных и морфогенетических изменений клеток, связанных с их злокачественной трансформацией. Открыты факторы, влияющие на рост, размножение и дифференцировку клеток. Выявлены структурно-генетические изменения в многокомпонентной системе передачи сигналов, связанные с поверхностными рецепторами, обладающими тирозинкиназной активностью (EGFR-Rs, PDGFR-Rs и др.), транскрипционными факторами, ответственными за регуляцию клеточного цикла, что позволило принципиально изменить подход к диагностике и лечению, в том числе и больных немелкоклеточным раком легкого

Цель. Оценить эффективность визуализации с использованием иммуногистохимического метода (ИГХ-теста) белка киназы анапластической лимфомы (ALK) в тканях немелкоклеточной карциномы легкого у больных, проживающих на территории Юга России

Материалы и методы. Исследования проведено 225 больным НМРЛ, проживающим на территории Юга РФ в возрасте от 21 до 78 лет, III–IV стадии заболевания. Доля больных до 50 лет составила 19,1% (43 человека), старше 50 лет – 80,9% (182 человека). Для выявления экспрессии ALK использовали первичные моноклональные кроличьи антитела VENTANA анти-ALK (D5F3).

Окрашивание проводили на иммуностейнере VENTANA BenchMark GX на образцах тканей больных первичным НМРЛ, включая материал резекций и бронхобиопсий, фиксированных в формалине и залитых в парафин, с применением системы детекции OptiView DAB IHC Detection Kit и набором для амплификации сигнала OptiView Amplification Kit. Позитивным ALK-статус считался в случае ярко выраженного гранулярного цитоплазматического окрашивания опухолевых клеток (любая доля позитивных клеток). В случае положительного и сомнительного результатов экспрессии белка материал был направлен на FISH-исследование.

Результаты. Исследование проводилось в образцах ткани больных НМРЛ после подтверждения EGFR-отрицательного статуса опухоли молекулярно-генетическим методом исследования. Проведенное исследование в 7,5% случаев (у 17 из 225 больных) выявило наличие равномерного ярко-выраженного гранулярного цитоплазматического окрашивания опухолевых клеток, из них 52,9% (9 человек из 17) были мужчинами и 47,1% (8 из 17) женщинами.

По регионам ALK-позитивные пациенты были распределены следующим образом: Краснодарский край – 9 человек (52,9%), Ростовская область – 7 человек (41,2%), Ставропольский край – 1 человек (5,9%). В 92,5% случаев (у 208 из 225 больных) отмечено отсутствие иммунного окрашивания опухолевых клеток, и ALK-статус был определен как отрицательный. Из них мужчины – 138 человек (66,3%), женщины – 70 человек, что составило 33,7%. Большинство пациентов – жители Ростовской области (95 человек – 45,7%), на втором месте жители Краснодарского края – 56 человек (26,9%), на третьем – жители Волгоградской области (27 чел. – 13%), на другие регионы Юга России приходится 14,4% (30 человек из 208). У одного больного было отмечено гетерогенное окрашивание опухолевых клеток на ограниченных участках от яркого до слабого. Материал этого больного был отправлен на FISH исследование, определивший ALK статус опухоли как отрицательный. Все ALK-позитивные случаи, выявленные с использованием метода ИГХ, были подтверждены FISH исследованием. **Заключение.** Полученные результаты встречаемости положительной экспрессии белка ALK у больных НМРЛ Юга России не противоречат литературным данным по частоте перестройки ALK от 2 до 7% в зависимости от исследуемой популяции. Проведение исследования ИГХ методом является чувствительным и специфичным для определения ALK-статуса опухоли и может являться альтернативой FISH-исследованию, что позволит назначать ингибиторы тирозинкиназ в случаях положительной экспрессии при НМРЛ в отсутствие мутации EGFR.

Некоторые особенности эффективности хирургического лечения кардиоэзофагеального рака

Нечунаев В.П., Шойхет Я.Н., Лазарев А.Ф., Агеев А.Г., Панасьян А.У., Карпов В.М., Максименко А.А., Дегтярев И.В.

Место работы: Алтайский филиал ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул

e-mail: 79069683235@yandex.ru

Цель. Установить эффективность хирургического лечения кардиоэзофагеального рака (КЭР) в зависимости от правильно выбранного оперативного доступа и оптимального объема оперативного вмешательства и лимфодиссекции.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ непосредственных и отдаленных результатов лечения больных с КЭР, охватывающий период 2000–2012 г.г. В первую группу сравнения вошло 213 больных, прооперированных в ранний период, которым была выполнена лимфодиссекция в объеме D0-D1. Во вторую (основную) группу вошло 164 пациента, прооперированных в поздние сроки. В этот период времени всем больным с КЭР в отделении проводились радикальные оперативные вмешательства со стандартным (D2–2S) и расширенным (D3, 2F) объемом лимфодиссекции.

По основным параметрам: возрасту, полу, стадии процесса, гистологической структуре опухоли, объему оперативных вмешательств – группы были сопоставимы.

Среди 164 пациентов основной группы мужчин было 117 (71,3%), женщин 47 (28,7%) в возрасте от 27 до 81 года. Основная группа пациентов приходится на возрастной интервал 50–69 лет – 125 (76,3%) пациентов.

В основной группе пациентов мы использовали классификацию КЭР по J.R. Siewert. По степени распространенности I и II стадия заболевания отмечена у 32,3% больных, III ста-

РАК ЛЕГКОГО (ХИРУРГИЯ, ЛЕЧЕНИЕ)

дия – у 56,7%, IV стадия (M0) – у 11%. Опухоль I типа встречалась в 49 (29,9%) случаях, II – в 34 (20,7%), III типа – в 81 (49,4%).

Результаты. Правильно выбранный доступ оперативного вмешательства определяет его объем и эффективность лечения. Нами были использованы следующие комбинированные доступы в основной группе: по Льюису – 52, по Осава-Гэрлоку – 59, по Савиных – 15, чрезбрюшинных – 38. Больным были выполнены следующие виды радикальных оперативных вмешательств: чрезбрюшинная гастрэктомия с резекцией абдоминального сегмента пищевода – 38, проксимальная субтотальная резекция желудка с анастомозом в средостение по Савиных – 15, гастрэктомия с резекцией нижней трети пищевода (Осава-Гэрлока) – 31, субтотальная проксимальная резекция желудка и резекция нижней трети пищевода (Осава-Гэрлока) – 28, операция типа Льюиса – 46 и субтотальная резекция пищевода с гастрэктомией и пластикой толстой кишкой – 6.

В основной группе преобладали комбинированные, расширенные операции: в 3 раза увеличились операции типа Льюиса и почти в 1,5 раза – операции по Осава-Гэрлоку и в 2 раза сократились чрезбрюшинные гастрэктомии, как не отвечающие принципам онкологической безопасности.

Всем пациентам основной группы выполнялась стандартная абдомино-медиастинальная лимфодиссекция в объеме D2–2S единым блоком с пораженным желудком и пищеводом. Лимфодиссекция D3, 2F выполнялась с предварительными срочными цитологическими и гистологическими исследованиями заинтересованных лимфоузлов («сторожевых») верхнего средостения и парааортальных в брюшной полости. Анализ послеоперационных осложнений показал, что ведущее место в структуре заняли терапевтические осложнения (со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой системы). В основной группе хирургические осложнения встречались значительно реже, чем терапевтические. Самым частым осложнением в обеих группах были послеоперационные пневмонии (7,9%). Послеоперационная летальность составила в группе сравнения – 8,9%–1,9, в основной группе 3,0%–1,3.

Заключение. Таким образом, перспективу эффективного хирургического лечения КЭР мы видим в правильно выбранном оперативном доступе и оптимальном объеме оперативного вмешательства. Необходимым условием в хирургическом лечении КЭР является стандартная двухзональная абдомино-медиастинальная лимфодиссекция (D2–2S), а в некоторых случаях и расширенная (D3, 2F), которая не увеличивает количество послеоперационных осложнений и летальность.

Опыт необходимости комбинированного лечения больных местнораспространенным кардиоэзофагеальным раком

Нечунаев В. П., Агеев А. Г., Панасьян А. У., Карпов В. М., Нечунаева Т. Г. Скрыбина Л. С., Лубенникова М. В., Максименко А. А., Дегтярев И. В., Лазарев А. Ф.

Место работы: Алтайский филиал ФГБНУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина, КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул

e-mail: 79069683235@yandex.ru

Цель. Изучить эффективность лучевой терапии в комбинированном лечении больных раком кардиоэзофагеальной зоны после радикального хирургического лечения.

Материалы и методы. Проанализированы данные клинических наблюдений 157 больных местнораспространенным кардиоэзофагеальным раком (КЭР), находившихся на лечении в КГБУЗ «АКОД» с 1996 по 2009 год. Всем больным было выполнено радикальное оперативное вмешательство с двухзональной лимфодиссекцией (D2 2S2F). В послеоперационном периоде через 2 недели, учитывая местнораспространенный процесс (III стадия и IV без отдаленных метастазов), назначена была лучевая терапия в режиме обычного фракционирования в РОД 1,8–2 Гр. до СОД 48–50 Гр. В поле облучения помимо ложа опухоли включались смежные ткани и органы до паратрахеальных лимфоузлов и парааортальных до нижнебрыжеечной артерии в зависимости от типа опухоли по J. R. Siewert.

В группу сравнения вошло 76 пациентов из 157, которым было противопоказано комбинированное лечение по возрасту, сопутствующей патологии и развившимся послеоперационным осложнениям. В основную группу вошли 71 пациент, из них мужчин было 55 (67,9%), женщин – 26 (32,1%) в возрасте от 27 до 68 лет. Средний возраст пациентов 53 года.

Сравнительный анализ хирургического и комбинированного методов исследования проведен с учетом ведущих прогностических факторов: стадии заболевания, гистологического типа опухоли и степени ее дифференцировки. Учитывались также пол, возраст пациентов, степень инвазии и локализация опухоли по J. R. Siewert, объем оперативного вмешательства, объем лимфодиссекции.

Результаты. Оценка эффективности лечения осуществлялась на основании изучения пятилетней актуаральной выживаемости, а также частоты и сроков возникновения местных рецидивов. Оказалось, что в целом пятилетняя выживаемость составила 34,3%. При только хирургическом лечении она была равна $25,8 \pm 5,4\%$, при комбинированном – $42,3 \pm 5,9\%$. Частота местных рецидивов составила 16,1%. Чаще они возникали при хирургическом методе лечения – $22,7 \pm 5,2\%$ по сравнению с комбинированным методом – $9,9 \pm 3,5\%$. Эта разница статистически значима ($p < 0,05$). Отмечается тенденция к увеличению без рецидивного периода при комбинированном лечении.

Заключение. Проведенное исследование показало преимущество комбинированного метода лечения больных с местнораспространенным КЭР перед хирургическим.

Бронхопластические резекции в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого

Седаков И. Е., Попович А. Ю., Семикоз Н. Г., Ладур А. И., Кондратьев Б. П., Кубышковский А. Л., Глазков А. В., Зыков Д. С.
Место работы: Республиканский онкологический центр им. проф. Г. В. Бондаря, г. Донецк
e-mail: dimaco1986@gmail.com

Цель. Повысить выживаемость и качество жизни больных раком легкого путем расширения показаний к органосохраняющим операциям, изучить эффективность комбинированной терапии местнораспространенного рака легкого, включающей органосохраняющие резекции легкого и современную химио-лучевую терапию.

Материалы и методы. В Донецком онкологическом центре с 2001 года выполнены 150 (6,9%) бронхопластических резекций легких и 420 (19,4%) пневмонэктомий. Бронхопластические операции при I стадии РЛ выполнены 54 (36%) больным,

РАК ЛЕГКОГО (ХИРУРГИЯ, ЛЕЧЕНИЕ)

II стадии – 50(33,3%) больным, IIIA стадии – 46 (30,6%) больным. Плоскоклеточный рак был у 99 (66%) больных, аденокарцинома у 23(15,3%), другие формы рака у 28 (18,7%) больных. Бронхопластическую верхнюю лобэктомия справа выполнили 74(49,3%) больным, нижнюю лобэктомия справа 3(2,2%), верхнюю билобэктомия справа 9(6,7%), нижнюю билобэктомия справа 3(2,2%), среднюю лобэктомия справа 6(4%).

Верхнюю лобэктомия слева выполнили 40(26,6%) больным, нижнюю лобэктомия слева 13(8,6%) больным. 13(8,9%) пациентам были выполнены ангиобронхопластические операции (резекция бронха сопровождалась резекцией легочной артерии). В одном случае с перерывом в 5 лет между операциями резецированы всего 12 сегментов легкого, по поводу метастатических опухолей справа и слева. В другом случае пациенту с перерывом в 3 года между операциями выполнены 2 бронхопластические операции – вначале удалена верхняя доля слева, затем средняя доля справа. Больным с N+ и высоким риском развития рецидива в послеоперационном периоде проводилась химио-лучевая терапия. При IIIA(N2) стадии лечение начиналось с индукционной химиотерапии, в послеоперационном периоде продолжалось химио-лучевое лечение. В каждом конкретном случае показания к лечению определяются индивидуально, мы на практике руководствуемся следующими показаниями:

- При T 1–3 N2 и потенциальной возможности выполнения органосохраняющей резекции проводится индукционная ПХТ с последующей повторной оценкой показаний к операции;
- при pT 1–2 N0, расстоянии от линии резекции бронха до края опухоли более 1 см., отсутствии опухолевых клеток по линии резекции и дифференцированной опухоли – адьювантная терапия не назначается;
- при наличии опухолевых клеток по линии резекции и/или отступе менее 1 см. от края опухоли и pT 1–2N0 – в адьювантном режиме назначается лучевая терапия на зону анастомоза на линейном ускорителе (РД-1,8Гр., СОД – 40Гр.);
- во всех остальных случаях назначается адьювантная химио-лучевая терапия: 4 курса платиносодержащей ПХТ + лучевая терапия на зону анастомоза, корень легкого, средостение.

Результаты. В двух случаях (1,5%) была клинически выявлена недостаточность швов межбронхиального анастомоза, больные выписаны после консервативного лечения. После бронхопластических операций умерли 4(2,7%) больных, в 2 случаях вследствие эмпиемы плевры в результате альвеолярной фистулы, у 1 больного причиной смерти был острый инфаркт миокарда и еще в одном случае причиной смерти была ТЭЛА. Послеоперационные осложнения развились у 14 больных (9,5%). Рецидив в зоне межбронхиального анастомоза диагностирован через 8 месяцев у 1 больного – оперирован повторно, выполнена пневмонэктомия.

Функциональные результаты после органосохраняющих операций значительно лучше, чем после пневмонэктомии, особенно справа. Общая 3-летняя выживаемость при бронхопластических резекциях составила 63,5%, при пневмонэктомиях – 44%, различия недостоверны. Показатели 5-летней выживаемости изучаются.

Заключение. Бронхопластические операции позволяют расширить показания к радикальному комбинированному лечению рака легкого, увеличить продолжительность и улучшить качество жизни больных. Радикальные органосохраняющие резекции при немелкоклеточном раке легкого могут быть методом выбора в программе комбинированной

терапии больных IA – IIIA стадий заболевания. Показания к назначению пред- и послеоперационной химио-лучевой терапии в этой группе больных требуют дальнейшего изучения и уточнения.

Использование таргетной терапии при немелкоклеточном раке легких

Рафиева Н. Т., Фараджев О. Ф., Ахадова А. Т.

Место работы: Военный госпиталь Министерства национальной безопасности Азербайджанской Республики
e-mail: nigar@rafijevs.com

Ежегодно в мире, рак легких диагностируется у 1,2 млн. человек, а более 1 млн. человек умирают от него [1]. За последние годы в Азербайджане значительно возросло количество заболевших раком легких, особенно среди некурящих женщин. Немелкоклеточный рак легких составляет 80–85% случаев.

К сожалению, около 60% больных немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) обращаются за лечением на поздних (третьей и четвертой) стадиях болезни [2, 3].

В последние годы достигнуты значительные успехи в терапии злокачественных образований в первую очередь за счет разработки инновационных лекарственных препаратов. Это стало возможным благодаря фундаментальным открытиям в молекулярной биологии и генетики. Были выявлены десятки генов опухолевого роста, а также определены основные пути передачи сигналов в клетки, что позволило обнаружить новые мишени для медикаментозной терапии. Одной из таких мишеней является рецептор эпидермального фактора роста – EGFR [4].

Данную мутацию при НМРЛ отмечают примерно у 10% представителей европейской популяции и у 30% жителей стран Азии. В контексте лечения НМРЛ таргетное воздействие на EGFR вызывает большой интерес.

Как результат этих открытий, были созданы и изучены два таблетированных препарата селективно обратимые ингибиторы тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста – gefitinib (иресса) и erlotinib (тарцева) [5].

Цель исследования. Изучение и подборка эффективных методов лечения на третьей и четвертой стадии НМРЛ при негативном или позитивном статусе EGFR, определение уровня выживаемости безпрогрессирования заболевания.

Материалы и методы. В исследовании участвовало 142 больных НМРЛ на третьей и четвертой стадиях, которые проходили лечение в период с 2009 по 2015 год в Военном госпитале Министерства национальной безопасности Азербайджанской Республики и «Hisar Intercontinental Hospital» (Стамбул, Турция). Из 142 больных 87 мужчин и 55 женщин в возрасте от 40 до 80 лет. У всех больных верифицирован гистологический диагноз, у 79-и – проведено исследование EGFR статуса. Исследуемые были разделены на три группы.

Первая группа (63 больных) – статус EGFR не исследован. Больные получили различные схемы химиотерапии (таксаны, гемцитабин, пеметрексед) по 4–6 курсов.

Вторая группа (51 больной) – EGFR статус негативный. Больные проходили курс химиотерапии с последующей поддерживающей терапией Тарцевой при дозировке 150 мг/м² в день в течении 4–8 месяцев.

Третья группа (28 больных) – положительный EGFR статус. Больные принимали Тарцеву по 150 мг/м² в день в течении 4–8 месяцев.

РАК ЛЕГКОГО (ХИРУРГИЯ, ЛЕЧЕНИЕ)

Результаты. Все 142 больных успешно окончили запланированный курс лечения. С целью выбора оптимальных методов лечения нами проведен сравнительный анализ.

В первой группе, получавшей только химиотерапию, объективный ответ на лечение был у 19-и больных (13,3%).

Во второй группе, объективный ответ был у 21 больного (14,8%), а в третьей – у 73,2%. Кроме того, только в третьей группе у пятерых больных наблюдалась полная ремиссия, которой не было в других группах.

Медиана без рецидивной выживаемости для первой группы составила 3,8 месяцев, для второй – 4,1 месяца и 14,1 месяца в третьей.

Суммируя результаты можно отметить, что лечение Эрлотинибом в первой линии терапии больных НМРЛ с позитивным EGFR статусом по сравнению с химиотерапией почти утраивает, как уровень объективного ответа, так и показатель без рецидивной выживаемости.

Одновременно, в ходе лечения у некоторых больных наблюдались нежелательные гематологические и негематологические явления. Наиболее часто встречающиеся осложнения в группе больных получавших химиотерапию были анемия, нейтропения и тромбоцитопения.

В группе больных получавших Эрлотиниб в основном отмечались гематологические нежелательные явления, такие как диарея и сыпь. У троих больных в связи с выраженной сыпью доза Тарцевы была редуцирована. Серьезных осложнений требующих прерывание лечения во всех группах не отмечалось. Нежелательные явления третьей и четвертой степени проходили после соответствующего лечения.

Заключение.

1. Эрлотиниб в первой линии терапии больных НМРЛ с позитивным EGFR статусом, почти утраивает период жизни без прогрессирования заболевания (14,1 месяца против 4,9 месяцев).
2. Частота объективного ответа существенно не увеличивалась в группе с последующей поддерживающей терапией Тарцевой по сравнению с группой, получавшей только химиотерапию.
3. У больных с негативным EGFR статусом добавление Тарцевы для поддерживающей терапии после получения химиотерапии существенно не увеличивает выживание без прогрессирования заболевания (4,1 месяцев против 3,8 месяцев)

Литература

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. статистика злокачественных образований в России и странах СНГ 2010 г., 2012.
2. Sbillier J. H., Harrington D. et al. Comparison of four chemotherapy regimen for advanced non-small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 92–8.
3. Obe Y., Obasbi Y. et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: four-arm cooperative study in Japan. *Ann Oncol* 2007; 18:317–33.
4. Salomon D.S, Brandt R. et al. Epidermal growth factor-related peptides and their receptors in human malignancies. *Crit Rev Oncol Hematol* 1995; 9: 183–232.
5. Lynch T. J., Bell D. W., et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small-cell cancer to gefitinib. *N Engl J Med* 2004; 350: 2129–39.

Опыт применения бикалутамида в гормональной терапии рака предстательной железы

Родович В. В.¹, Кукурян Р. А., Аболмасов Е. И.²

Место работы: 1. Луганский республиканский клинический онкологический диспансер; 2. ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Луганск
e-mail: rodovichv@bk.ru

Ключевые слова. Рак предстательной железы, гормональная терапия, нестероидные антиандрогены, бикалутамид.

Резюме. Проанализированы результаты клинических испытаний и данные канцер-регистра ЛНР, в которых оценивали эффективность, побочные эффекты и переносимость различных режимов применения нестероидного антиандрогена бикалутамида при лечении больных раком предстательной железы (РПЖ). Приведены данные экспериментальных исследований, которые могут указывать на новые перспективы использования этого препарата, в частности при андрогеннезависимом РПЖ.

В настоящее время рак предстательной железы (РПЖ) – одно из наиболее часто выявляемых онкологических заболеваний и одна из ведущих причин смерти от рака у мужчин во многих развитых странах. Ежегодно в мире диагностируется более 600 тыс. случаев РПЖ. Это заболевание составляет 4,5% от всех злокачественных новообразований или 12% от всех злокачественных опухолей у мужчин; смертность от РПЖ – 2,9% в структуре общей смертности от онкологических заболеваний. В мире РПЖ в структуре онкологической заболеваемости мужского населения занимает 3–4-е место, в странах Европы – 1-2-е, а в США находится на 1-м месте (в Европе и в США ежегодно заболевает более 200 тыс. мужчин). Пик заболеваемости РПЖ приходится на пожилой и старческий возраст. В 45-летнем возрасте он диагностируется примерно у 10 из 100 000 мужчин, а в 75 лет заболеваемость значительно выше (1400 на 100 000). Среди эпидемиологических факторов риска, помимо этнической принадлежности, наличие РПЖ у ближайших родственников, возраст и увеличенное потребление животного жира.

В ЛНР количество впервые выявленных больных РПЖ с 1986 по 2013 г. увеличилось на 70%. В 2008–2013 г. РПЖ занимал 4-е (8,6%) место в структуре онкозаболеваемости мужчин (грубые показатели – 14,5 и 14,56 на 100 тыс. населения, 31,5 и 31,56 па 100 тыс. мужского населения; стандартизованные (мировой стандарт) – соответственно 7,4 и 7,35; 20,3 и 20,23) В структуре онкосмертности мужчин РПЖ находится на 3-м месте (2008 г. – 6,8%, 2009 г. – 7,1%); грубые показатели смертности 6,9 и 7,23 на 100 тыс. населения, 15,0 и 15,68 на 100 тыс. мужского населения: стандартизованные (мировой стандарт) – соответственно 3,3 и 3,45; 9,5 и 9,82. Из числа впервые выявленных в 2010 г. случаев РПЖ I–II стадия установлена в 46,5%, III стадия – в 29,2%, IV – в 20,4%. Не прожили 1 года из числа с впервые выявленным РПЖ в 2009 г. 20,5% пациентов. При распределении впервые заболевших по стадиям видно, что улучшения диагностики рака предстательной железы не отмечается. За этот период уменьшился удельный вес выявленных в 1–2 стадии заболевания с 21,4% в 2004 году до 16,5% в 2013 году при наибольшем показателе в 2009 году (29,7%). Снижился удельный вес 4 стадий с 36,4% до 33,3% но выросли 3 стадии с 34,4% до 38,8%.

Морфологическая верификация диагноза выросла с 89,2% до 96,6% при средней по ЛНР в 2013 году 90,6%

Выявление рака предстательной железы при профосмотрах колебалось от 9,6% в 2010 году до 16,55 в 2011 году. Показа-

РАК ЛЕГКОГО (ХИРУРГИЯ, ЛЕЧЕНИЕ)

тели на начало и конец анализируемого периода практически не изменились, соответственно: 11,7% – 12,0%.

Удельный вес запущенных случаев менялся от 44,0% в 2006 году до 29,0% в 2011 году. В сравнении с начальным периодом показатель увеличился с 33,8% до 35,9%.

Охват больных специальным лечением увеличился с 36,8% до 77,7%. Среди видов лечения, как и прежде, преобладает химио/гормонотерапия, удельный вес которой вырос с 42,5% до 68,5%. Увеличился удельный вес только оперированных больных с 19,8% до 25,7%, но резко снизилось комбинированное лечение с хирургическим компонентом (с 16,0% до 4,0%).

Лечение РПЖ, как и всех видов онкологической патологии, определяется стадией заболевания. ГТ (антиандрогенная терапия) является ведущим и наиболее эффективным вариантом лечения, позволяющим добиваться ремиссии и стабилизации заболевания у большинства пациентов при генерализованном (метастатическом) РПЖ (IV стадия). При локализованном (II стадия) и местнораспространенном (III стадия) РПЖ ГТ также можно применять как самостоятельный метод лечения, но лечебная тактика чаще всего включает применение эндокринных воздействий в сочетании с хирургической операцией или лучевой терапией (ЛТ) в зависимости от распространенности опухолевого процесса.

ГТ используют в адьювантном режиме у пациентов, прошедших хирургическое или лучевое лечение, для предупреждения рецидива. Имеются сообщения и о неоадьювантном применении ГТ у больных РПЖ. В последнее время наблюдается тенденция к использованию ГТ у более молодых мужчин с более ранней (неметастатической) стадией заболевания, а также при рецидивах РПЖ после радикального лечения либо в качестве монотерапии, либо в составе комбинированного лечения. Выбор вида и времени ГТ основаны на мнении врача и информированном согласии пациента.

Заболеваемость составила 8,0 на 100 тыс. мужского населения ЛНР. Всего впервые заболели 55 человек. За тот же период прошлого года по Луганской республике показатель составлял 15,4 на 100 тыс. мужского населения (158 человек). Из впервые выявленных имели IV стадию заболевания 36,4%, за аналогичный период 2014 года – 36,1%. Охват специализированным лечением составил 28,8% против 73,1% в I полугодии 2014 года. Смертность за анализируемый период 5,8 на 100 тыс. мужского населения (8,5–1 полугодие 2014 года).

Вывод. Таким образом, применение нестероидных АА в ГТ при РПЖ позволяет добиться хороших результатов лечения, не снижающих качество жизни пациента. Грамотный подбор лекарственных препаратов позволяет минимизировать побочные эффекты и не прекращать необходимого лечения. Бикалутамид продемонстрировал свою эффективность как в монотерапии, так и в комбинации с другими вариантами ГТ и расширил возможности лечения многочисленных пациентов с РПЖ.

Анализ работы торакального отделения № 1 ГУ «Луганский республиканский клинический онкологический диспансер» за первое полугодие 2015 года

Торба А.В., Радомский Е.В.

Место работы: ГУ «Луганский республиканский клинический онкологический диспансер», г. Луганск

e-mail: evgen.rad.lg@mail.ru

В торакальном отделении ГУ «ЛРКОД» оказывается помощь больным раком легкого, органов средостения, мягких тканей груди, скелета груди, дизэмбриональными заболеваниями этих структур, метастатическими поражениями легких и тканей груди, а также больным с предраковыми заболеваниями этой локализации. Производятся биопсии лимфоузлов у больных с лимфопролиферативными заболеваниями.

За шесть месяцев 2015 года торакальное отделение № 1 ГУ «ЛРКОД» выполнило план койко-дня на 81,2%, что ниже показателя минувшего года, когда эта цифра составляла 98,5. Койка работала 138 дней, при ее обороте в 5,1 дня.

За отчетный период 2015 года количество больных, госпитализированных в отделение со злокачественными новообразованиями, составило 78,7%, что выше показателя минувшего года, когда цифра равнялась 69,5%. Количество больных с доброкачественными заболеваниями осталось на прежнем уровне. Так в 2014 году таких больных составило 6,4%, а в нынешнем – 5,9%.

За отчетный период вырос показатель, характеризующий общебольничную летальность, чего нельзя сказать об аналогичном периоде прошлого года. Он достиг 3,7% против 0,5% в минувшем году. Это связано с тем, что на лечении в отделении находятся симптоматические пациенты, проживающие на территориях временно не контролируемых республикой. Снизилось количество прооперированных больных со 110 до 69 человек.

Соответственно, уменьшилось и количество прооперированных больных со 110 до 69 человек, а также уменьшилось и количество больных со злокачественными новообразованиями. Так, в 2014 году таких пациентов зафиксировано 75, а в текущем – 49. В 2015 году на легких осуществлено 27 оперативных вмешательств, из них 3 ВАТ. Послеоперационных осложнений не зафиксировано, равно как и послеоперационной летальности, по сравнению с минувшим годом – 0,9%. Снизилась хирургическая активность с 54,2% до 50,7%.

Учитывая определенные сложности текущего момента, мы отмечаем ухудшение показателей, характеризующих нахождение больных на койке в связи с оперативным лечением. Так вырос койко-день до операции с 5,0 до 6,4 по сравнению с минувшим годом. Вырос койко-день нахождения больного после операции с 17 до 20 и общий койко-день с 19,5 до 24,5. Средний койко-день до начала специализированного лечения практически не изменился. В 2014 году он равнялся 6,7 дням, а 2015–7,1 дню. Процент морфологической верификации несколько снизился, составив 87% против 91% в минувшем году.

Несмотря на то, что деятельность ГУ «ЛРКОД» за шесть месяцев 2015 года ведется фактически во время боевых действий, чего нельзя сказать об аналогичном периоде прошлого года, оказание помощи больным с онкоторакальной патологией стабилизировано.

Место торакоскопии в диагностике и комплексном лечении онкологических заболеваний различных локализаций

Седаков И.Е., Попович А.Ю., Остапенко Ю.В.,

Кубышковский А.Л., Осипенков Р.А., Румянцева И.В.

Место работы: Республиканский онкологический центр им. профессора Г.В. Бондаря, г. Донецк

e-mail: dimaco1986@gmail.com

РАК ЛЕГКОГО (ХИРУРГИЯ, ЛЕЧЕНИЕ)

Цель. Определить преимущества и недостатки метода, показания и противопоказания к выполнению видеоторакоскопии.

Материалы и методы. С 2011 г. в Донецком областном противоопухолевом центре выполнено 32 видеоторакоскопических оперативных вмешательства, производимых с диагностической и лечебной целью больным как с первичными поражениями легких, средостения и плевры (рак легкого, рак средостения, лимфома, мезотелиома плевры), так и вторичными изменениями – метастазы рака легкого, почечно – клеточного рака, рака молочной железы, рака тела матки. Также, в результате проведения диагностических торакоскопий, был морфологически подтвержден саркоидоз (4 клинических случая, в 3-х из которых первичные пациенты с очагами в легких, требующих гистологической верификации образований, и 1 случай, когда больной получал противоопухолевое лечение в больнице по месту жительства по поводу рака легкого без эффекта, направлен в ДОПЦ для определения морфологии опухоли легкого). Больным после торакотомий с подозрением на внутривисцеральное кровотечение также выполнялись диагностические видеоторакоскопии, в ходе которых были обнаружены гемотораксы, сгустки крови отмыты, плевральная полость дренирована.

Объемы операции при проведении торакоскопии следующие: инцизионная (2) и эксцизионная (4) биопсии опухолей легких, средостения, плевры; атипичная резекция легкого (24) при единичных поражениях паренхимы легкого, энуклеация лимфоузлов средостения и гамартом (2).

При выполнении торакоскопии положение больного на боку, противоположном стороне оперативного вмешательства. Основные этапы видеоторакоскопии выполняются с применением биполярной коагуляции – вначале намечается условная линия резекции, затем биполярным коагулятором коагулируются паренхима легкого в пределах здоровых тканей (этого достаточно для надежного пневмомостоаза), холодными ножницами отсекают участок легкого с опухолью по линии коагуляции, линия резекции ушивается непрерывным интракорпоральным швом нитью PDS II – 2.0 (при данных вмешательствах обычно не используем сшивающие аппараты, что экономически обосновано). Дренажи из плевральной полости удаляются на 2–3 сутки после Ro-контроля.

В случаях несостоятельности гемо-пневмостатического интракорпорального шва (таких случаев наблюдалось 2), которая самостоятельно купировалась на фоне активной плевральной аспирации, дренажи из плевральной полости удаляются на 7–9 сутки после Ro-контроля.

Результаты. Используя метод видеоторакоскопии можно видеть, что осложнений, связанных с выполнением хирургического вмешательства, значительно меньше (из 32 вмешательств отмечено 2 случая несостоятельности гемо-пневмостатического интракорпорального шва), ранняя послеоперационная реабилитация пациентов, экономическая целесообразность метода без использования сшивающих аппаратов и дорогостоящих одноразовых кассет.

Заключение. Таким образом, применение видеоторакоскопии вполне обосновано, так как оно позволяет снизить число послеоперационных осложнений, хронического болевого синдрома, способствует ранней послеоперационной реабилитации пациентов, и, пожалуй, самое главное в случае онкологической патологии – влияние на стадирование онко-

логического процесса и, соответственно, на тактику лечения и прогноз заболевания.

Хирургическое паллиативное лечение распространенного кардиоэзофагеального рака

Нечунаев В. П., Агеев А. Г., Панасьян А. У., Карпов В. М., Максименко А. А., Дегтярев И. В., Нечунаева Т. Г., Скрябина Л. С., Лазарев А. Ф.

Место работы: Алтайский филиал ФГБНУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина, КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул
e-mail: 79069683235@yandex.ru

Увеличение частоты кардиоэзофагеального рака (КЭР), своевременное выявление и адекватное лечение опухолей данной локализации делает проблему чрезвычайно актуальной. На хирургическое лечение большинство пациентов поступает в III и IV стадии заболевания (до 70%) с дисфагией III–IV.

Цель. Проследить эффективность паллиативного хирургического лечения у больных при местнораспространенных опухолях, либо в случаях ограниченного отдаленного метастазирования, а также у больных с выраженной сопутствующей патологией и отягощенным анамнезом.

Материалы и методы. В основу нашего исследования положены результаты лечения 44 больных с распространенным раком кардиоэзофагеальной зоны в период с 2005 по 2014 год. Среди пациентов преобладали мужчины – 29 (65,9%). Соотношение мужчин и женщин составило 1,4:1. Средний возраст мужчин – 62 года, женщин – 59 лет.

Паллиативные резекции желудка и гастрэктомии с шунтирующей целью выполнялись нами при местнораспространенных опухолях, либо в случаях ограниченного отдаленного метастазирования, а также у больных с выраженной сопутствующей патологией и отягощенным анамнезом. В этом случае мы стремились к максимальной циторедукции.

Результаты. При КЭР из 44 паллиативных операций в 8 случаях (18,1%) выполнена операция Льюиса, в 20 (45,4%) случаях – гастрэктомия, в 16 (36,5%) случаях – проксимальная субтотальная резекция. Комбинированный торакоабдоминальный доступ справа в V межреберье использовался в 9 (20,4%) и абдоминальный доступ – в 35 (79,6%) случаях.

Послеоперационные осложнения развились у трех пациентов (6,8%) с одним летальным исходом (2,2%), в связи с несостоятельностью пищеводно-желудочного анастомоза. Рост опухолевых клеток по линии резекции со стороны пищевода нами зарегистрирован в 6 случаях (13,6%), со стороны двенадцатиперстной кишки – 2 случая (4,5%). Кормление в послеоперационном периоде проводилось посредством трансназального зонда на 2–3 сутки.

Самостоятельно больные приступали к питанию на 6–7 сутки и выписывались из стационара на 14,5±2,5 день. Медиана выживаемости составила 8±1,5 месяцев. Рецидив дисфагии констатирован у одного больного. Химиолучевую терапию в этой группе больных нам удалось провести у 21 (47,7%) больного.

Заключение. Таким образом, доказана необходимость активной хирургической тактики при лечении больных с местнораспространенными процессами и одиночными метастазами рака кардиоэзофагеальной зоны. В результате повышается качество жизни больного, появляется возможность рационального использования других специальных методов лечения.

РАК ЛЕГКОГО (ХИРУРГИЯ, ЛЕЧЕНИЕ)

Первый опыт торакоскопических лобэктомий из однопортового доступа

Войцицкий В.Е., Козлов В.В.

Место работы: ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», г. Новосибирск

e-mail: vadimkozlov80@mail.ru

В настоящее время во многих клиниках накоплен достаточно большой опыт торакоскопических операций. Наиболее распространенным является использование трехпортового или двухпортового доступа. При этом дополнительно выполняется разрез в 5 межреберье длиной 3–4 см для извлечения макропрепарата. В последние годы набирает популярность однопортовый доступ (single port), когда вся операция выполняется через один маленький разрез длиной 3–4 см.

Цель исследования. Оценить технические особенности и безопасность торакоскопических лобэктомий с использованием однопортовой техники.

Материалы и методы. В онкологическом отделении № 3 НОКОД с июля 2014 года по март 2015 года выполнено 20 лобэктомий из однопортового доступа по поводу периферического рака легкого. Распределение по виду операции было следующее: верхняя лобэктомия слева 3; верхняя лобэктомия справа 5; средняя лобэктомия 1; нижняя лобэктомия слева 6; нижняя лобэктомия справа 5. Распределение по стадиям IA – 6 человек; IB – 7 человек; IIA – 5 человек; IIB – 1 человек; IIIA – 1 человек. Средний возраст составил 56,8±6,9 лет. У всех больных гистологической формой была аденокарцинома.

Результаты. Средняя продолжительность операции составила 158±27,4 минут. Перехода на открытую торакотомию не было ни одного больного. Кровопотеря во время операции не превышала 150–200 мл. Было зафиксировано 4 осложнения, два из которых продленный сброс воздуха по плевральному дренажу (более 5 дней), один случай остаточная полость; один случай гемоторакс, который потребовал выполнения реторакоскопии. Длительность послеоперационного койка дня в среднем составил 9–11 дней.

Заключение. По результатам нашего наблюдения использование однопортового доступа является безопасной и эффективной процедурой. Используемый доступ отличается своей малотравматичностью и быстрым восстановлением пациентов. Применение single port позволяет хирургу работать в одной плоскости с видеокамерой, что является более удобным приемом.

При прохождении кривой обучаемости хирурга, возможно, сократить длительность операции и минимизировать количество осложнений, что, несомненно, определяет преимущество данной методики перед открытой торакотомией.

Результаты хирургического лечения больных с мелкоклеточным раком лёгкого

Аксарин А.А.¹, Тер-Ованесов М.Д.²

Место работы: 1. БУ ХМАО-Югры «Сургутская окружная клиническая больница», г. Сургут; 2. ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ России, г. Москва

e-mail: alexaa1971@mail.ru

Рак лёгкого, а особенно мелкоклеточный его вариант представляет большую проблему в современной онкологии из-за агрессивного течения и ограниченности методов лечения.

Цель исследования. Изучить роль хирургического метода в лечении пациентов с мелкоклеточным раком лёгкого.

Материалы и методы. Клинический материал для исследования, составили 41 больной с мелкоклеточным раком лёгкого (МРЛ), которым были выполнены радикальные операции. Среди пациентов преобладали представители мужского пола 34 (82,9%), женщин – 7 (17,1%). Пациенты чаще всего встречались в активном трудоспособном возрасте с 41 до 60 лет – 34 (82,9%). Средний возраст соответствовал 53,2 ± 6,9 года. В 56,1% случаев опухоль локализовалась в правом, в 43,9% – в левом лёгком. В 46,3% случаев встречался центральный рак, в 53,7% периферический.

Преимущественно опухоли локализовывались в верхних долях (56,1%). Только у 9 пациентов была известна гистологическая структура мелкоклеточного рака лёгкого до операции. Ещё у троих до операции гистологически выявляли плоскоклеточный рак лёгкого. У остальных верификации до операции не было из-за периферического расположения опухоли или неинформативности однократного цитологического и гистологического исследования. В распространенности опухолей правого и левого лёгкого отмечены различия при I A, I B, IIIA стадиях. Частота IA, IB, IIA, IIB, IIIA, стадий составила (правосторонняя – левосторонняя локализация): 13,1–5,6%; 21,7–38,9%; 8,7–5,6%; 21,7–22,2%; 34,8–27,7% соответственно.

Результаты. Анализируемые операции, по объему хирургического вмешательства на легочной ткани, составили: 15 (36,6%) пневмонэктомий, 20 (48,8%) лобэктомий, 6 (14,6%) билобэктомий. При центральном раке преобладали пневмонэктомии (63,2%), в то время как при периферическом лобэктомии и билобэктомии (86,4%).

При мелкоклеточном раке чаще применялся комплексный метод лечения – 27 (65,8%). В 14 случаях проведено только хирургическое лечение (34,1%).

У пациентов в IA и IB стадии в 50% случаев был применён хирургический метод лечения, в 50% комплексное лечение. Во IIA стадии все больные получили комплексный метод лечения. При IIB стадии 7 пациентов (77,8%) получили комплексное лечение. При IIIA стадии у 9 пациентов проведено комплексное лечение. Двое пациентов с данной стадией отказались от продолжения специализированного лечения. Один пациент умер в раннем послеоперационном периоде, у одного развился бронхоплевральный свищ с эмпиемой плевры.

В I стадию удалось достичь хороших результатов: однолетняя выживаемость была 100%, трёхлетняя – 75%, пятилетняя – 66% (p<0,05). Медиана не была достигнута. При более распространённом процессе (II стадия) показатели выживаемости ухудшились. Более одного года прожили 73% больных. Трёхлетняя выживаемость составила 55%, пятилетняя – 29%. Медиана выживаемости составила 46 месяцев. Неудовлетворительные результаты получены в III стадию. Более одного года прожили 41% пациентов. Трёх и пятилетняя выживаемость составила 20%. Медиана выживаемости составила только 11 месяцев.

Хорошая выживаемость была только у пациентов без метастатического поражения лимфоузлов pTNO (p<0,025). Трёхлетняя выживаемость составила 77%, пятилетняя выживаемость 64%. Медиана не была достигнута. При pTN1 более одного года прожили 64% пациентов, трёхлетняя выживаемость равнялась 50%, пятилетняя – 37%. Медиана составила 15 месяцев. При pTN2 более одного года прожили 46% пациентов, трёхлетняя и пятилетняя выживаемость составила по 18%. Медиана составила 11 месяцев.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Выживаемость после лобэктомий была выше, чем после пневмонэктомий. Трёхлетняя и пятилетняя выживаемость при лобэктомии составила 64% и 54% соответственно. Трёхлетняя выживаемость при пневмонэктомии составила 34%, пятилетняя выживаемость – 25%. Медиана выживаемости при лобэктомии не была достигнута, а при пневмонэктомии составила 19 месяцев. Выживаемость при МРЛ после выполнения систематической лимфодиссекции была выше. Трёхлетняя выживаемость при систематической лимфодиссекции и при системной биопсии не показала разницы и составила 58% и 60% соответственно. Без лимфодиссекции – 36%. Пятилетняя выживаемость при систематической лимфодиссекции значительно превосходила другие вмешательства на лимфатическом коллекторе и составила 58%, в то время как при систематической биопсии – 30%, а без таковой – 13%. Медиана выживаемости при систематической лимфодиссекции недостижима, при системной биопсии – 46, без лимфодиссекции – 19 месяцев.

Локальные внутригрудные рецидивы были выявлены у девяти больных (21,9%). При этом у шести из них лимфодиссекция не выполнялась, а у трёх выполнена системная биопсия. Метастазирование в отдалённые органы выявлено у восемнадцати пациентов (43,9%). Чаще всего поразились головной мозг. Для снижения риска развития церебральных метастазов может быть использовано профилактическое облучение головного мозга в СОД 24 Гр.

Заключение. Таким образом, поражение лимфоузлов любого уровня является плохим прогностическим признаком при мелкоклеточном раке лёгкого. Однако полный отказ от хирургического лечения при таком гистологическом строении опухоли лёгкого тоже не оправдан. Мелкоклеточный рак лёгкого в I и II стадии является показанием к радикальному лечению. Которое обязательно должно включать хирургический метод в объёме лоб- или пневмонэктомии с систематической лимфодиссекцией, с обязательным дополнением адьювантной полихимиотерапией. При наличии противопоказаний к хирургическому методу лечения, должна быть проведена лучевая терапия.

При мелкоклеточном раке III стадии хирургическое лечение может быть проведено только в случае развития жизнеугрожающих осложнений. Основным методом лечения в данной стадии является полихимиотерапия или химиолучевое лечение.

Иммуногистохимическая оценка пограничных опухолей яичников

Покуль Л. В., Порханова Н. В., Цаплина Н. Н.

Место работы: Краснодарский краевой клинический онкологический диспансер, Россия

e-mail: Tkachenkonatali@yandex.ru

Пограничные опухоли (ПО) занимают особое положение – промежуточное между доброкачественными и злокачественными и чаще протекают вполне благоприятно, но в ряде случаев могут распространяться имплантационно по серозным оболочкам и рецидивировать, а иногда даже метастазировать. Основной морфологической характеристикой данных новообразований является наличие железистой пролиферации без стромальной инвазии.

Цель исследования. Изучить особенности экспрессии рецепторов эстрогеновых гормонов и маркера пролиферации Ki 67 в ткани пограничных опухолей яичников.

Материалы и методы исследования. Материалом настоящего исследования послужил операционный материал 187 случаев различных форм эпителиальных опухолей яичников (ОЯ). Выделены три группы наблюдения. В первую вошли 59 больных с серозными пограничными цистаденофибромами яичников, во вторую – 47 больных с муцинозными пограничными цистаденофибромами яичников. Группа III (n=81) сформирована из пациенток с доброкачественными цистаденофибромами и аденофибромами яичников. Средний возраст пациенток составил $32,04 \pm 0,52$ ($\sigma=7,16$).

Всем больным проведена морфологическая оценка удаленного макропрепарата и иммуногистохимическая оценка экспрессии рецепторов стероидных эстрогенов гормонов и Ki 67 в ткани опухоли. Исследование экспрессии рецепторов α -эстрогенов, β -эстрогенов и Ki 67 с отдельной оценкой интенсивности и количества окрашенных клеток проведено с использованием моноклональных антител производства Dako, DBS, LabVision на парафиновых срезах по стандартной методике с предварительной демаскировкой антигенов в ЭДТА.

Результаты и их обсуждение. Обнаружена высокая экспрессия эстрогеновых рецепторов α и β ($\text{ЭР}\alpha/\beta$) в серозных пограничных опухолях яичников (Мср. гр I = $9,69 \pm 0,28$) у пациенток составивших группу I. У данной когорты пациентов в соответствии с ростом риска возникновения рецидива и малигнизации возрастала и реакция на эстрогеновые рецепторы. У больных группы женского здоров.

II с муцинозными пограничными опухолями яичников уровень экспрессии рецепторов стероидных гормонов был высоким, однако на достоверно меньшем уровне, чем у респондентов группы I: Мср. гр II = $7,12 \pm 0,13$, т.е. $t=9,14$, $p < 0,001$. В строме и гранулезе доброкачественных цистаденом яичника уровень суммарной экспрессии эстрогеновых рецепторов присутствовала, но находилась на минимальных пороговых уровнях, что рассматривалось как вариант нормальной экспрессии: Мср. гр III = $3,4 \pm 0,24$.

Экспрессия Ki67 увеличивалась прямо пропорционально пролиферативной активности овариальных опухолей, со следующими особенностями: в серозных и муцинозных ПО уровень экспрессии составил суммарно 20%. При этом экспрессия Ki67 в группе сравнения достигала 7%.

Выводы. Таким образом, данные экспрессии рецепторов стероидных эстрогеновых гормонов и маркера пролиферации Ki 67 в тканях ПО свидетельствуют о преобладании пролиферативных изменений в тканях пограничных цистаденофибром по сравнению с доброкачественными эпителиальными опухолями без признаков атипии. При этом наибольшая экспрессия характерна для серозных опухолей.

Генерация активных форм кислорода в лимфоцитах периферической крови больных раком предстательной железы

Грехова А. К., Корман Д. Б., Горбачева Л. Б.

Место работы: Институт Биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН

e-mail: korman@sky.chph.ras.ru

Цитотоксические лимфоциты (Л) являются важным клеточным звеном иммунологической эррадикации опухо-

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

левых клеток в организме. Одной из причин неэффективности иммунологического надзора при злокачественных опухолях является потеря Л способности вызывать гибель опухолевых клеток, которая может быть фоном, на котором развивается опухолевый процесс, быть обусловленной возникшей опухолью, а также в результате применения цитостатиков.

Одним из возможных механизмов подавления цитостатической активности Л может быть повреждение ДНК в Л, что, в частности, было подтверждено обнаружением одно- и двуниевых разрывов нитей ДНК в Л периферической крови (ПК) больных раком предстательной железы (РПЖ). Можно полагать, что это является результатом оксидативного стресса, развивающегося в разных клетках организма при опухолевом росте и действии цитостатиков.

Методы. Для проверки этого предположения был определен уровень активированных форм кислорода (АФК) в Л ПК больных РПЖ. Исследованы Л, выделенные путем центрифугирования в градиенте плотности фикол-верографина из ПК 11 здоровых мужчин и 29 больных РПЖ. Интенсивность генерации АФК определяли измерением флюоресценции клеток, обработанных красителем – 5(6)-хлорметил-2',7'-дихлоргидрофлуоресцен диацетат, который считается маркером внутриклеточных АФК.

Результаты. Обнаружено достоверное увеличение генерации АФК в Л больных РПЖ по сравнению с контролем. В контрольной группе среднее значение интенсивности флюоресценции в Л составило $0,48 \pm 0,04$ отн.ед., у больных РПЖ – $0,93 \pm 0,2$ отн.ед. ($p=0,001$). В контрольной группе интенсивность флюоресценции Л не превышала 0,75 отн.ед., тогда как у 41,1% больных РПЖ интенсивность флюоресценции Л была существенно выше этого уровня. У больных РПЖ выявлена достоверная корреляция между размерами опухоли и интенсивностью флюоресценции Л ($r=0,5$, $p=0,03$).

В опытах *in vitro* при инкубации Л больных РПЖ с цисплатиной обнаружено более чем в 2 раза повышение уровня АФК по сравнению с интактными Л этих же пациентов.

Обсуждение. При интерпретации полученных результатов следует принять во внимание, что контрольная группа и группа больных РПЖ различались распределением обследованных по возрасту – в контрольной группе возраст колебался от 35 до 60 лет, в группе больных РПЖ – от 60 до 85 лет. Можно предположить, что обнаруженное увеличение генерации АФК в Л больных РПЖ обусловлено возрастными изменениями в Л, хотя в обеих группах не выявлено корреляции между уровнем АФК и возрастом.

В то же время, нельзя исключить, что такое состояние Л у обследованных больных было одним из факторов, способствующих росту у них злокачественной опухоли, о чем может свидетельствовать, в частности, обнаруженная положительная корреляция между уровнем генерации АФК и размерами опухоли.

Заключение. Полученные данные позволяют полагать, что снижение цитотоксичности Л у больных злокачественными опухолями может быть обусловлено активацией генерации АФК. Это свидетельствует о перспективности применения антиоксидантов в борьбе с иммунодепрессией при опухолевом росте и действии цитостатиков.

Определение уровня нейротрансмиттеров в плазме крови больных меланомой кожи

Мухаматгалеева Л.Х.¹, Афанасьева З.А.¹, Билалов Ф.С.²

Место работы: 1. ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Казань; 2. ИПО ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства Здравоохранения РФ, г. Уфа
e-mail: luizamed@yandex.ru

По данным литературы, дисбаланс в нейроэндокринной системе влияет на развитие, прогрессирование и результат проводимой терапии злокачественных опухолей [Schuller Н.М., 2008]. Нейромедиаторы модулируют пролиферацию, миграцию, апоптоз трансформированных клеток, неоангиогенез в опухоли и тем самым вносят вклад в формирование и прогрессию злокачественных новообразований [Tilan J, 2010]. В литературе отсутствуют сведения о содержании нейротрансмиттеров в крови больных меланомой и их влиянии на течение и прогноз заболевания.

Цель. Определить уровень адреналина, норадреналина и их соотношение в плазме крови у больных меланомой кожи.

Материалы и методы. Исследование катехоламинов проводили у 29 первичных больных меланомой кожи до операции (1-я группа) и 18 больных с рецидивом заболевания (2-я группа). Контрольную группу составили – 43 здоровых донора (3-я группа). В 1-й группе женщин было 16, мужчин – 13 человека, средний возраст – $58,6 \pm 2,2$ лет. У 17 диагностирована I стадия, у 8 – II, у 4 – III стадия меланомы. Во 2-й группе женщин было 13, мужчин – 5, средний возраст – $55,7 \pm 4,0$ лет. У 6 больных была I стадия, у 6 – II, у 5 – III и IV – у 1. У 11 был рецидив в регионарных лимфатических узлах, у 2 – рецидив в мягких тканях в области послеоперационного рубца, у 3 – рецидив в лимфатических узлах и мягких тканях и у 2 – отдаленные метастазы. Концентрацию нейротрансмиттеров в плазме крови определяли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией (ВЭЖХ ЭД) (Chromsystems Instruments & Chemicals GmbH, Германия).

Результаты и их обсуждение. В 1-й группе исследуемых уровень адреналина (А) составил $35,28 \pm 3,48$ пг/мл, в группе контроля – $70,72 \pm 4,8$ пг/мл ($p=0,000$). Уровень норадреналина (Н) в 1-й группе – $392,8 \pm 38,99$ пг/мл, в группе контроля – $449,2 \pm 24,65$ пг/мл ($p=0,409$). При этом коэффициент НА/А в 1-й группе составил $13,31 \pm 1,92$ пг/мл, в группе контроля – $7,34 \pm 0,7$ пг/мл ($p=0,002$).

Во 2-й группе уровень адреналина составил $40,4 \pm 7,06$ пг/мл ($p=0,000$), уровень норадреналина – $365,8 \pm 41,86$ пг/мл ($p=0,180$). Коэффициент НА/А во 2-й группе составил – $14,51 \pm 2,3$ ($p=0,000$).

Диагностическая информативность коэффициента НА/А при меланоме кожи при этом составила: чувствительность – 74,5%, специфичность – 72,1%, точность – 73,3%.

Анализируя полученные результаты, отмечаем достоверное снижение уровня адреналина и однонаправленность изменений в виде усиления норадренергического и ослабления адренергического звена симпатико-адреналовой системы, т.е. преобладание медиаторного звена над гормональным. Полученные нами результаты согласуются с результатами исследований отечественных и зарубежных авторов, касающихся злокачественных опухолей других локализаций (Клименко Е.В. и соавт., 1983; Ойфе Г.Р., 1971; Yang E.V. et al., 2006).

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Выводы.

1. В группе первичных и больных с рецидивом заболевания снижено содержание адреналина в плазме крови по сравнению с группой контроля.
2. Коэффициент соотношения норадреналин/адреналин достоверно увеличен как в группе первичных больных, так и в группе с рецидивом заболевания, при этом диагностическая информативность коэффициента НА/А составила более 70%.

Белок S-100B и его диагностическая информативность при меланоме

Мухаматгалеева Л.Х.¹, Афанасьева З.А.¹, Усманова Г.А.²

Место работы: 1. ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России, г. Казань; 2. ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ Республики Татарстан, г. Казань

e-mail: luizamed@yandex.ru

По данным литературы, пациенты с начальной стадией меланомы без клинически значимых метастазов уже имеют микрометастазы и риск раннего рецидива, поэтому важно выделить этих пациентов на ранних этапах метастазирования для адъювантной терапии. Без чувствительных инструментов мониторинга крайне трудно предсказать характер развития рецидива и устойчивость к химио-, иммуно- и лучевой терапии.

Перспективным прогностическим онкомаркером при меланоме в настоящее время рассматривается белок S-100B, но до сих пор в рутинную клиническую практику для диагностики и мониторинга эффективности лечения заболевания не внедрен из-за противоречивых данных по его информативности.

Цель. Определить сывороточный белок S-100B при меланоме кожи.

Материалы и методы. Сывороточный белок S-100B был исследован у 48 больных меланомой кожи до противоопухолевой терапии: у 29 первичных (1-я группа) и 19 больных с рецидивом опухоли (2-я группа). Группу контроля (3-я группа) составили 40 человек. В 1-й группе женщин было 16, мужчин – 13 человека, средний возраст – $58,6 \pm 2,2$ лет. У 17 диагностирована I стадия, у 8 – II, у 4 – III стадия меланомы. Во 2-й группе женщин было 14, мужчин – 5, средний возраст – $55,2 \pm 3,8$ лет. У 7 больных была I стадия, у 6 – II, у 5 – III и у 1 – IV стадия. У 11 был рецидив в регионарных лимфатических узлах, у 3 – рецидив в мягких тканях в области послеоперационного рубца, у 3 – рецидив в лимфатических узлах и мягких тканях и у 2 – отдаленные метастазы. Уровень сывороточного белка S-100B определяли твердофазным неконкурентным иммуноферментным методом с помощью тест-системы «CanAg S100 EIA» (Швеция). Была рассчитана информативность данного теста. За дискриминационный уровень были приняты средние значения теста $+2\sigma$ в группе контроля.

Статистическую обработку данных проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel 8, BIostatistica 4.03. Достоверность различий показателей в сравниваемых группах определяли по критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. В 1-й группе средний уровень сывороточного белка S-100B составил $135,6 \pm 16,31$ нг/л, в группе контроля – $80,76 \pm 10,9$ нг/л ($p = 0,005$), во 2-й группе – $276,7 \pm 64,66$ нг/л ($p = 0,000$). При оценке уровня S-100B

в исследуемых группах следует, что маркер достоверно проявил себя в качестве маркера первичной диагностики и маркера диагностики рецидива заболевания. Но при оценке чувствительности и специфичности маркера S-100B мы получили следующие данные. Чувствительность теста составила 68,8%, при этом в 1-й группе – 62%, во 2-й группе – 78,9%. Специфичность теста – 57,5%. Точность составила 63,6%, при этом в 1-й группе была 59,4%, во 2-й группе – 64,4%.

Повышение уровня S-100B в 1-й группе наблюдалось при I стадии – у 9, II – у 6 и при III стадии – у 3 больных. При прогрессировании процесса (2-я группа) наблюдалось повышение уровня S-100B при I стадии – у 5, II – у 6 и III – у 4 больных. При анализе уровня S-100B в зависимости от стадии заболевания в исследуемых группах маркер не проявил стадиспецифичности. Наблюдается повышение средней концентрации S-100B при всех стадиях меланомы кожи.

Оценивали уровень S-100B в зависимости от глубины инвазии по Кларку, т.к. толщина опухоли определялась не у всех больных. В связи с тем, что выборки больных небольшие, в группе первичных и в группе с рецидивом заболевания не получено зависимости концентрации S-100B от глубины инвазии меланомы, наблюдается повышение средней концентрации S-100B при всех уровнях инвазии по Кларку.

Полученные результаты показали эффективность применения сывороточного белка S-100B в качестве чувствительного маркера рецидива заболевания, что соответствует данным литературы, и маркера первичной диагностики меланомы кожи. По данным зарубежной литературы не была установлена эффективность определения маркера S-100B для скрининга и раннего выявления заболевания. Но в тоже время, по многочисленным данным литературы продемонстрировано, что повышенный уровень S-100B в сыворотке крови первичных больных коррелирует с более агрессивным течением заболевания, что указывает на роль белка S-100B в качестве прогностического.

Таким образом, необходимо продолжить дальнейшее изучение диагностической и прогностической значимости белка S-100 при меланоме кожи для оценки целесообразности его применения в клинической практике.»

Выводы.

1. Уровень S-100B в сыворотке крови больных первичной меланомой и при рецидиве заболевания выше такового в группе контроля.
2. Определение концентрации белка S-100B при рецидиве заболевания показало хорошую чувствительность и точность по сравнению с первичными больными.
3. При оценке уровня S-100B от стадии заболевания и уровня инвазии по Кларку взаимосвязи не выявлено.

BRCA-мутации у больных с клиническими признаками наследственного рака молочной железы в Южном Федеральном Округе

Пржедецкий Ю.В., Водолажский Д.И., Шатова Ю.С., Комова Е.А., Двадненко К.В.

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

e-mail: rnioi@list.ru

Введение. Ежегодно в мире рак молочной железы (РМЖ) диагностируется у 1 млн. 400 тыс. женщин. Наследственные

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

формы рака молочной железы клинически характеризуются ранним возрастом возникновения и составляют 5–10% всех случаев заболевания. Герминальные мутации в генах BRCA1 (локализован в 1 полосе 2 региона длинного плеча 17 хромосомы) и BRCA2 (локализован в позиции 12.3 длинного плеча 13 хромосомы) представляют собой наиболее изученные и часто встречающиеся генетические изменения, повышающие риск развития РМЖ и рака яичников (РЯ).

Первые данные о причастности генов BRCA 1 и BRCA2 к возникновению РМЖ и РЯ были получены на пациентках, проживающих в Европе и Северной Америке. Оказалось, что спектр мутаций в этих генах исключительно широк. Также следует отметить, что спектр наследственных мутаций в генах BRCA1/2 специфичен для разных стран и этнических групп. Важно заметить, что в различных этнических популяциях преобладают BRCA 1/2 мутации разного спектра.

Наиболее распространенной мутацией в гене BRCA1 в странах Восточной Европы, включая и Россию, является мутация 5382 insC в 20 экзоне.

Частота этой мутации, по данным разных авторов колеблется в генетически отягощенных семьях от 10 до 63%. Влияние генетической предрасположенности к РМЖ у женщин в Южном Федеральном Округе изучено недостаточно. При этом необходимо отметить, что ЮФО в совокупности с Северным Кавказом представляет собой уникальный регион с оседлым проживанием различных этносов.

В связи с этим данное исследование может служить моделью для изучения мутаций в генах BRCA1/2, что крайне важно для дальнейшего расширения представлений об этиологии и факторах риска развития рака молочной железы. На практике эти особенности необходимо учитывать, для прогнозирования стандартов лечения РМЖ и планирования скрининговых программ.

Целью настоящего исследования служило выявление частот встречаемости мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 в популяциях ЮФО при клиническом наследственном раке молочной железы. **Материалы и методы.** В исследование включены 67 пациенток с верифицированным РМЖ I–II стадии и клиническими признаками наследственного РМЖ, которые проходили стационарное лечение в ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, постоянно проживающих в ЮФО. Медиана возраста на момент постановки диагноза пациенток, вошедших в исследование, составила 44 года.

Учитывались клинические признаки наследственного РМЖ, а именно: первично-множественный процесс (РМЖ и РЯ; синхронные и метахронные), семейный онкологический анамнез (РМЖ, РЯ), молодой возраст начала заболевания до 40–45 лет, негативный статус рецепторов ER, PR и HER2. Детекцию мутаций проводили с использованием набора «BRCA-скрин» («Интерлабсервис», Россия) методом пироквенирования на оборудовании PyroMark Q24 (Qiagen, Germany). Определялись следующие мутации в генах BRCA1/BRCA2. Исследуемые мутации: 185delAG (BRCA1), 300T>G (BRCA1), 2080delA (BRCA1), 4153delA (BRCA1), 5382insC (BRCA1), 6174delT (BRCA2).

Результаты. Было выявлено 7 образцов, несущих мутации, в том числе, 6 из них имели мутации 5382insC в 20 экзоне гена BRCA1 (9%) и 1 образец содержал мутацию T 300G в гене BRCA1 (1,5%). Мутации в гене BRCA2 в рамках данного исследования не обнаружены. Суммарная частота мутаций в генах

BRCA1 и BRCA2 составила 10,4% от общего числа обследованных пациенток. В контрольной выборке, состоящей из условно-здоровых пациенток, прошедших плановое обследование (День профилактики) на наличие мутаций в генах BRCA1/BRCA2 и состоящей из 108 человек, был обнаружен только 1 случай мутации 5382insC.

Все остальные пациентки (107 человек) имели Wild Type генов BRCA1/BRCA2. Частота встречаемости мутаций в генах BRCA1/BRCA2 в общей популяции пациенток, не имеющих на момент обследования признаков рака молочной железы и/или рака яичников составила 0,93%. При обследовании 64 пациенток, пришедших в поликлинику РНИОИ, но не имевших манифестированного РМЖ или РЯ, однако имевших отягощенный онкологический анамнез среди ближайших родственников, в трех случаях была обнаружена мутация 5382insC. Остальные пациентки (61) имели WT генов BRCA1/BRCA2. В данной подгруппе частота обнаружения MT генов BRCA1/BRCA2 составила 4,7%.

Заключение. Таким образом, в группе пациенток с клиническими признаками наследственного РМЖ наблюдалась повышенная более чем в 11,5 раза частота мутаций в генах BRCA1/BRCA2 по сравнению с группой пациенток без клинических признаков наследственного РМЖ (т.е. в среднем по популяции). Группа пациенток с отягощенным онкологическим анамнезом среди ближайших кровных родственников, но без признаков клинически наследственного РМЖ или РЯ имела более чем в 5 раз высокую частоту проявляемости мутаций в генах BRCA1/BRCA2 по сравнению с пациентками без отягощенного онкологического анамнеза и без признаков клинически наследственного РМЖ или РЯ.

Одной из наиболее часто встречающихся мутаций при клинически наследственном РМЖ у жителей славянских этносов ЮФО, является мутация 5382insC в гене BRCA1, в то время как мутация T 300G в гене BRCA1 обнаружена у пациентки армянской национальности. Проведенное нами исследование демонстрирует совпадение как качества детектируемых мажорных мутаций в популяциях Юга России и Северного Кавказа (5382insC), так и некоторые особенности, присущие отдельным этносам и требующим дальнейшего изучения (мутация T 300G в гене BRCA1 у женщины армянской национальности).

Изменение экспрессии про- и антиапоптозных генов при малигнизации тканей тела матки

Водолажский Д.И., Кутилин Д.С., Тимошкина Н.Н., Гудуева Е.Н., Франциянц Е.М.

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону
e-mail: rnioi@list.ru

Цель. Рак тела матки – самая распространенная злокачественная опухоль органов малого таза у женщин. По состоянию на 2014 год, во всем мире ежегодно рак эндометрия диагностируется более чем у 300 тыс. женщин, из которых ежегодно умирает порядка 76 тысяч (World Cancer Report, 2014). В настоящее время считают доказанным, что в процессе малигнизации тканей существенная роль принадлежит изменениям в апоптозных сигнальных путях.

Целью нашего исследования был скрининг экспрессии генов ответственных за регуляцию про- (BAX, CASP7, CASP3,

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

CASP8, CASP9, CASP8/FADD и p53) и анти-апоптозных сигнальных каскадов (MDM2 и BCL2) при малигнизации тканей матки. Решение данной задачи позволит осуществить создание панели специфичных онкомаркеров и исследовать фундаментальные механизмы онкотрансформации на тканевом и клеточном уровнях.

Методы. В данном исследовании использовали операционные биоптаты условно-здоровых (перифокальная зона) и опухолевых тканей 27 пациенток Юга России в возрасте 33–75 лет с гистологически подтвержденным диагнозом рак тела матки, поступивших на лечение в ФГБУ РНИОИ МЗ РФ в 2014–2015 г.г. Определение относительной экспрессии 9 генетических локусов (BAX, CASP7, CASP3, CASP8, CASP9, CASP8/FADD, p53, MDM2 и BCL2) проводили методом Real-Time qPCR (RT-qPCR).

Суммарную РНК из тканей выделяли методом гуанидин-тиоционат-фенол-хлороформной экстракции. Качество выделенной РНК контролировали электрофоретически. Для синтеза библиотеки кДНК использовали набор реагентов «РЕВЕРТА-Л» (Россия, «Интерлабсервис»). Праймеры разработали с использованием референтных последовательностей ДНК NCBI GenBank. RT-qPCR амплификацию проводили на термоциклере Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, USA).

Генетический локус АСТВ использовали в качестве референтного для нормализации полученных показателей RT-qPCR. Статистический анализ выполняли с использованием прикладных пакетов программ Microsoft Excel 2013 и STATISTICA 8.0. Оценку различий проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни для порогового уровня статистической значимости $p < 0.05$.

Результаты. С учетом возрастных изменений гормонального статуса, все пациентки были разделены на две группы – до 55 лет (10 человек) и старше 55 лет (17 человек). У пациенток в возрасте до 55 лет в опухолевой ткани по сравнению с условно здоровой отсутствовали достоверные изменения в экспрессии исследуемого паттерна генов. У пациенток в возрасте старше 55 лет в опухолевой ткани по сравнению с условно здоровой тканью наблюдалось достоверное увеличение экспрессии про-апоптозного гена BAX на 80% ($p < 0,0005$).

Также нами было проведено ранжирование имеющейся выборки по стадиям дифференцировки клеток опухолей G1, G2 и G3. Были получены следующие Результаты. у группы пациенток с аденокарциномой тела матки стадии G1 в возрасте 45–68 лет обнаружено достоверное ($p < 0,05$) увеличение экспрессии генов MDM2, CASP3, CASP9, BCL2 и p53 на 85%, 222%, 131%, 100% и 98% соответственно в опухолевой ткани по сравнению с условно здоровой.

У пациенток с аденокарциномой тела матки стадии G2 в возрасте 38–69 лет обнаружено достоверное увеличение экспрессии анти-апоптозного гена BAX на 79% ($p < 0,005$). У пациенток с аденокарциномой тела матки стадии G3 в возрасте 55–63 года обнаружено достоверное ($p < 0,005$) увеличение экспрессии генов CASP7, CASP3 и CASP8 на 71%, 90% и 53% соответственно в опухолевой ткани по сравнению с условно здоровой тканью тела матки.

Заключение. Наши данные свидетельствуют о том, что при малигнизации тканей матки экспрессия исследованных генетических локусов имеет ассоциированные с возрастом и стадиями дифференцировки опухолевых клеток особенности. Так, у пациенток со стадией дифференцировки опухолевых клеток G1 наблюдается одновременное повышение экспрес-

сии как про-апоптозных генов (CASP3, CASP9, p53), так и анти-апоптозных генов (MDM2, BCL2), в то время как у пациенток со стадией дифференцировки опухолевых клеток G2 и G3 – только анти-апоптозных генов (BAX, CASP7, CASP3, CASP8).

Подобный профиль экспрессии генетических локусов может быть объяснен разными причинами, включая как «компенсаторный эффект» апоптозных генов в онкотрансформированных клетках (транскрипция определенных генов находится на повышенном уровне, но образуется дефектный белок в силу возникших в ДНК мутациях), так и гистологическую разнородность исследуемого материала (содержание в опухолевом образце нормальных клеток). Однако на «пост-раннем» этапе онкотрансформации (стадия дифференцировки опухолевых клеток G1) важное значение в качестве предиктивных онкомаркеров имеют экспрессионные характеристики генов MDM2 и BCL2.

Асцитическая жидкость при раке яичников и туберкулёзе придатков матки: протеиназо-ингибиторный баланс

Козлова Л.С., Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И., Исакова Ф.С.
Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону
e-mail: rnioi@list.ru

Асцитическая жидкость (АЖ) при различных заболеваниях яичников является ценной для изучения биологической среды поражённого организма, содержащей белок до 50 г/л. Ограниченный протеолиз и его ингибирование в асцитической жидкости ранее не исследовались.

Цель исследования. Изучение протеиназо-ингибиторного равновесия в АЖ больных раком яичников (РЯ) и туберкулёзом придатков (ТП) для определения его роли в развитии заболеваний и точек приложения медикаментозной терапии.

Материалы и методы. Изучена АЖ больных РЯ без лечения ($n=36$, цистаденокарциномы, T3–4N0M0), результаты сравнивали с полученными в АЖ больных ТП до лечения ($n=16$). Медиана возраста составила $56,5 \pm 2,6$ лет, все находились в менопаузе. Внешних различий АЖ при указанных патологиях не отмечено. Кинетику ферментов калликреин-кининовой системы (ККС) определяли спектрофотометрически; плазминоген (ПГ), плазмин (П), α -2-макроглобулин (α 2М) и α -1-протеиназный ингибитор (α 1ПИ) – методами ИФА на стандартных тест-наборах; общий белок – по Лоури. Для сравнения использовали плазму крови 32 практически здоровых доноров.

Результаты. Исследование АЖ при РЯ и ТП показало наличие активности трипсиноподобных протеиназ и универсальных ингибиторов. По общей активности трипсиновых протеиназ (ОАТ) в АЖ отличий практически не было, но активность общего калликреина (ОК), плазмина (П), содержание их ферментов – общего прекалликреина (ОПК) и ПГ, активность кининазы 1 (карбоксипептидазы N, КПН), а также содержание ингибиторов α 2М и α 1ПИ достоверно различались ($p < 0,05$). Высокое содержание белка в исследуемой АЖ (48–65 г/л) при обоих заболеваниях позволило считать её экссудатом, учитывая её состав, мы сочли возможным сравнивать полученные данные с плазмой крови, т.к. считается, что выпот происходит, в основном, из повреждённых воспалением сосудов. В крови

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

при злокачественных новообразованиях установлен дефицит ОПК, что может определять его низкое содержание и в АЖ. В ткани злокачественной опухоли количество ОПК выше, чем в линии резекции, поэтому, при тканевом выпоте в брюшную полость в АЖ неизбежно увеличилось бы и содержание ОПК. Баланс ОПК/ОК в АЖ, близкий к единице при ТП и РЯ, свидетельствует о значительном «перерасходе» запаса ОПК, сравнительно с плазмой крови, вплоть до его истощения, в связи с чем, система ОПК-ОК лишена возможности выполнять свои регуляторные и адаптивно-защитные функции. Баланс образования и распада свободных кининов (ОК/КПН) достоверно различался в АЖ при РЯ и ТП ($p < 0,05$), причём в последнем случае он соответствовал данным плазмы крови.

Возможно, причина в различиях содержания ОПК, полное истощение которого при РЯ могло сдерживать освобождение ОК, даже при достаточном количестве активирующих факторов (белки, иммунные комплексы, раковые токсины, клетки крови и т.д.). При использовании одного субстрата в одинаковых условиях реакции становится возможным оценить процентное содержание ОК в ОТП, которое при РЯ было на 18,6% ниже ($p < 0,05$), чем при ТП и в последнем случае достоверность различий с нормой крови не установлена, несмотря на значительное увеличенную активность обоих показателей ($p < 0,05$).

Следовательно, при РЯ в асцитической жидкости в большей степени, чем при ТП, активирован весь спектр трипсиновых протеиназ, в связи с чем, снижалась доля ОК в практически одинаковой ОТП. Тем не менее, патологическая активация ККС считается опасной для любых тканей и жидкостей организма, поскольку многие калликреины вовлечены в разные стадии развития рака и его прогрессии.

Содержание ПГ в АЖ при ТП выше, чем П в 2,2 раза, что, несмотря на значительную активацию, близко к данным крови доноров, тканей интактных яичников и их доброкачественных опухолей. При РЯ коэффициент баланса ПГ/П составил 0,6 в связи с высоким содержанием плазмينا и резким снижением количества проферментов ($p < 0,05$), т.е. наблюдался патологический дисбаланс ПГ/П.

Повышенная активность П характерна для крови, тканей и биологических жидкостей при злокачественных новообразованиях. Именно П, кроме растворения фибрина, разжижает межклеточный матрикс, повреждает гистогематические барьеры и клеточные мембраны, является непосредственным активатором ОПК, трипсиногена, проэластазы и остальных проферментов сериновых протеиназ, в том числе факторов роста, а также матриксных металлопротеиназ, коллагеназ и др.

Ингибиторная активность в АЖ при РЯ по $\alpha 2M$ и $\alpha 1PII$ была достоверно выше, чем при ТП ($p < 0,05$). Баланс $K/\alpha 2M$ и $OAT/\alpha 1PII$ при РЯ оказался достоверно низким, относительно ТП ($p < 0,05$), что объяснимо с точки зрения высокой активности $\alpha 2M$ и $\alpha 1PII$ при РЯ и небольшого запаса ОПК. Несмотря это, баланс $P/\alpha 2M$ при РЯ в 1,5 раза выше, чем при ТП в связи с большим содержанием плазмينا ($p < 0,05$).

Выход жидкости и растворённых белков во всех случаях осуществляется в местах соприкосновения эндотелиальных клеток. Фенестры увеличиваются при расширении сосудов, при сокращении контрактивных структур и округлении эндотелиальных клеток, что обусловлено прямым действием брадикинина, количество которого в обоих случаях исследования АЖ было повышенным, судя по высокой активности ОК и высокому ОК/КПН.

Заключение. При ТП действие экзогенных этиологических факторов, вызывая первичную альтерацию, приводит к длительному росту проницаемости микрососудов и воспалению с участием трипсиновых протеиназ и универсальных ингибиторов. В результате развивается некроз эндотелиальных клеток на уровне артериол небольшого диаметра, капилляров и венул, что ведет уже к стойкому повышению их проницаемости в очаге воспаления с выходом высокомолекулярных белков в интерстиций. Сохранение нормального равновесия в системе ПГ-П АЖ, при высоком содержании компонентов, скорее подтверждает их активное участие в воспалительном процессе, чем свидетельствует о нормальном метаболизме. Биологический смысл экссудации состоит в отграничении очага через сдавление кровеносных и лимфатических микрососудов вследствие интерстициального отёка, а также в разведении факторов цитолиза в очаге воспаления для предотвращения избыточной альтерации. В этой связи возрастает необходимость санации интерстициальных пространств плазмином, при повышенной активности которого трудно провести грань между защитой и повреждением.

При РЯ истощение ККС и острый дисбаланс ФС, даже в присутствии большого количества ингибиторов, исключают защитно-адаптивные функции исследуемых систем в АЖ, обеспечивают участие их компонентов в патологическом процессе как повреждающих факторов. Значительное содержание в АЖ $\alpha 2M$ и $\alpha 1PII$ при РЯ может быть следствием их поступления не только из крови и ткани яичника, но и из злокачественной опухоли, что меняет их свойства и препятствует контролю протеолиза.

Таким образом, наличие ферментов ограниченного протеолиза, установленное в АЖ при ТП и РЯ, в частности трипсиновых протеиназ, а также универсальных ингибиторов (и первые, и вторые – обязательные участники воспаления), вполне ожидаемо и требует медикаментозной коррекции экзогенными ингибиторами протеиназ даже после удаления АЖ, поскольку продолжающийся выпот будет обеспечивать новые поступления белков, в том числе ферментов, следовательно, и распространение патологического процесса.

Состояние системы активации плазминогена в окружающих тканях базальноклеточного рака

Пржедецкий Ю. В., Франциянц Е. М., Комарова Е. Ф., Позднякова В. В., Шарай Е. А., Черярина Н. Д.

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

e-mail: rnioi@list.ru

Цель. Изучение активности и содержания активаторов плазминогена и их ингибитора PAI-1 в тканях перифокальной зоны опухоли у больных базальноклеточным раком различных клинических форм.

Материалы и методы. В 10% цитозольных фракциях ткани опухоли, ее перифокальной зоны – ПЗ (образцы на расстоянии 1 см от видимого края опухоли) базальноклеточного рака (БКР) T1–3N0M0 солидного ($n=20$), язвенно-инфильтративного ($n=16$) и поверхностного вариантов ($n=10$), а также в ткани рецидивов ($n=22$) методом ИФА определяли содержание и активность активатора плазминогена урокиназного типа (uPA), тканевого типа (tPA), ингибитора активатора плазминогена (PAI-1). В качестве контроля использовали

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

здоровую кожу, полученную при оперативном лечении пациентов без онкопатологии (n=20).

Результаты. Активность tPA в ткани ПЗ первичных опухолей БКР была повышена независимо от клинической формы в среднем в 2 раза относительно контрольных показателей. Содержание tPA изменялось неравномерно: при солидных опухолях – снижено в 1,6 раза, при язвенно-инфильтративных не отличалось от контроля, при поверхностном – повышено в 1,5 раза. При этом содержание tPA в ткани ПЗ как первичных так и рецидивных опухолей было статистически значимо ниже, чем в соответствующих опухолевых тканях. В ткани ПЗ рецидивных опухолей активность tPA аналогична контролю, а содержание находилось на уровне опухолевой ткани, превышая контрольные значения в 1,3 раза.

Уровень и активность uPA достоверно не отличалось от контроля в перифокальных тканях первичных опухолей. В тканях рецидивной опухоли обнаружено повышение уровня показателя в 1,8 раза соответственно, активность uPA – оставалось на уровне контроля.

При язвенно-инфильтративной и поверхностной форме уровень PAI-1 был повышен в среднем в 1,7 раз, а его активность снижена в 2,2 и 1,7 раза соответственно. В ткани ПЗ солидной формы БКР содержание и активность PAI-1 оставалось на уровне контрольных значений, как и в случае рецидивной опухоли.

В тканях ПЗ базалиом коэффициент соотношения tPA акт / tPA сод только при солидной и язвенно-инфильтративной форме БКР превышает в 2,9 и 2,2 раза соответствующий показатель в опухолевой ткани. При этом uPA акт / uPA сод в ПЗ всех первичных и рецидивных опухолей статистически значимо не отличался от здоровой кожи.

Коэффициент соотношения содержания uPA/tPA в тканях ПЗ первичных и рецидивных опухолей БКР достоверно не отличаются от такового в здоровой коже. Коэффициент соотношения uPA/tPA при первичных процессах достоверно снижен относительно нормы в среднем в 1,7 раза. В перифокальной ткани рецидивной опухоли, напротив, активность урокиназного активатора выше, поскольку отмечено увеличение uPAакт/ tPAакт в 1,5 раза по сравнению с данным показателем здоровой кожи.

Заключение. В тканях перифокальных зон как при первичном, так и при рецидивном БКР значения большинства исследованных компонентов системы активации плазминогена снижены относительно ткани самой опухоли. Однако относительно показателей в здоровой коже ткани перифокальных зон первичных опухолей БКР характеризуются повышенной активностью тканевого активатора плазминогена на фоне неизменного уровня и активности урокиназы. При этом содержание tPA и PAI-1, а также активность последнего в окружающих тканях первичных опухолей неодинаково.

По сравнению с нормой, показано снижение активности PAI-1 и повышение его содержания при язвенно-инфильтративных и поверхностных клинических формах БКР, а также снижение синтеза tPA при солидных и повышение при поверхностных опухолях. В ткани перифокальных зон рецидивных опухолей, напротив, выявлено усиление синтеза и активности урокиназного активатора, не сбалансированное ни выработкой ингибитора, ни активностью тканевого активатора.

Таким образом, показатели изученной системы в тканях перифокальных зон сходны по направленности изменений как с опухолевыми тканями (активность tPA, содержание PAI-1)

так и со здоровой кожей (активность и содержание урокиназы при первичном росте), а также имеют свойственные только тканям перифокальных зон изменения, характеризующие нарушения в функционировании изученной системы.

Анализ баланса про- и антиапоптозных генов на разных стадиях малигнизации тканей тела матки

Водолажский Д.И., Кутилин Д.С., Тимошкина Н.Н., Гудуева Е.Н.
Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону
e-mail: dvodolazhsky@gmail.com

Цель. В настоящее время доказана существенная роль изменений в апоптозных сигнальных путях в процессе малигнизации тканей. Целью нашего исследования стало изучение транскриптомного равновесия некоторых пар про-(p53 и BAX) и анти-апоптозных (MDM2 и BCL2) генов в тканях тела матки пациенток с аденокарциномой разной степени дифференцировки для выявления высокочувствительных маркеров, которые позволили бы судить о ранних этапах малигнизации, а также о прогрессировании опухоли.

Методы. В данном исследовании использовали операционные биоптаты условно-здоровых (перифокальная зона) и опухолевых тканей 27 пациенток Юга России в возрасте 33–75 лет с гистологически подтвержденным диагнозом рак тела матки, поступивших на лечение в ФГБУ РНИОИ МЗ РФ в 2014–2015 гг. Определение относительной экспрессии генетических локусов BAX, p53, MDM2 и BCL2 проводили методом Real-Time qPCR (RT-qPCR). Суммарную РНК из тканей выделяли методом гуанидин-тиоционат-фенол-хлороформной экстракции.

Качество выделенной РНК контролировали электрофоретически. Для синтеза библиотеки кДНК использовали набор реагентов «РЕВЕРТА-Л» (Россия, «Интерлабсервис»). Праймеры разработали с использованием референтных последовательностей ДНК NCBI GenBank. RT-qPCR амплификацию проводили на термоциклере Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, USA). Генетический локус АСТВ использовали в качестве референтного для нормализации полученных показателей RT-qPCR.

Статистический анализ выполняли с использованием прикладных пакетов программ Microsoft Excel 2013 и STATISTICA 8.0. Оценку различий проводили с использованием непараметрического критерия Манна-Уитни для порогового уровня статистической значимости $p < 0.05$.

Результаты. Аденокарциномы, как и многие другие солидные опухоли, делятся по степени дифференцировки на высоко-(G1), умеренно-(G2) и низкодифференцированную аденокарциному (G3).

В условно нормальных тканях тела матки пациенток с аденокарциномой наблюдается изменение экспрессии про- и антиапоптозных генов в зависимости от степени дифференцировки аденокарциномы. Так экспрессия гена p53 в условно нормальной ткани тела матки у пациенток с аденокарциномой G2 и G3 в 2,4 ($p < 0,05$) и 3,6 ($p < 0,05$) раза соответственно выше, чем у пациенток с аденокарциномой G1. Экспрессия гена MDM2 в условно нормальной ткани тела матки у пациенток с аденокарциномой G3 в 4,7 ($p < 0,05$) раза выше, чем у пациенток с аденокарциномой G1.

При этом уровень экспрессии гена MDM2 достоверно не отличается от экспрессии гена p53 (на стадиях G1,2,3).

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

В опухолевой ткани тела матки наблюдаются похожие отличия: у пациенток с аденокарциномой G3 экспрессия генов MDM2 и p53 в 3,35 и 4,56 раза ($p < 0,05$) соответственно выше, чем у пациенток с аденокарциномой G1. Уровень экспрессии гена MDM2 также достоверно не отличается от экспрессии гена p53 (на стадиях G1,2,3).

Таким образом, степень относительной экспрессии генов MDM2 и p53 в окружающих опухоль условно здоровых тканях статистически достоверно увеличивалась по мере прогрессирования самой опухоли. Необходимо отметить, что при переходе от стадии G2 к стадии G3 развития опухоли уровень относительной экспрессии гена MDM2 возрастает больше, чем уровень относительной экспрессии гена p53. Очевидно, что это создает предпосылки для уменьшения времени жизни белка p53 и прогрессирования опухолевого процесса.

Корреляционный анализ экспрессии генов MDM2 и p53 в опухолевой и условно нормальной ткани тела матки показал, что в зависимости от степени дифференцировки аденокарциномы меняется и корреляционная взаимосвязь экспрессии этих генов, причем эта взаимосвязь отлична в нормальной и опухолевой ткани.

Экспрессия про-апоптозного гена BAX в условно нормальной ткани тела матки у пациенток с аденокарциномой G1, 2 и 3 достоверно не отличалась, а экспрессия гена BCL2 увеличивается в 1,64 раза ($p < 0,05$) в у пациенток с аденокарциномой G3 в сравнении с пациентами с аденокарциномой G2. При этом уровень экспрессии гена BCL2 увеличивается на 68% ($p < 0,05$) от экспрессии гена BAX только у пациенток с аденокарциномой G3.

В опухолевой ткани тела матки не обнаружено достоверных изменений экспрессии про-апоптозного гена BAX и анти-апоптозного гена BCL2 на разных стадиях дифференцировки аденокарциномы (G1, 2 и 3). Но у пациенток с аденокарциномой G1 экспрессия гена BCL2 в опухолевой ткани тела матки на 20% выше, чем экспрессия гена BAX. А у пациенток с аденокарциномой G3 экспрессия гена BCL2 в опухолевой ткани тела матки на 59% выше, чем экспрессия гена BAX.

Экспрессия про-апоптозного гена BAX в условно нормальной и опухолевой ткани тела матки у пациенток с аденокарциномой G2 и 3 остается на одинаковом уровне относительно пациенток с аденокарциномой G1. Но при этом экспрессия анти-апоптозного гена BCL2 выше экспрессии гена BAX в опухолевой ткани у пациенток с аденокарциномой G1 и 3, в условно нормальной ткани у пациенток с аденокарциномой G3. Сравнение корреляции экспрессии генов BCL2 и BAX в условно нормальной ткани тела матки показало, что она носит слабopоложительный и положительный характер у пациенток с аденокарциномой G1 и G3 соответственно, и отличается от корреляции экспрессии генов BCL2 и BAX в опухолевой ткани тела матки, носящей отрицательный характер.

Заключение. Попарный анализ транскриптомных характеристик про- и антиапоптозных генов, включая их корреляционные взаимосвязи можно использовать для диагностики и прогнозирования развития опухолевого процесса, так как проведенное исследование показало отличие корреляционных связей пар генетических локусов BCL2 и BAX, MDM2 и p53 у пациенток с аденокарциномой разной степени дифференцировки, как в условно нормальной, так и в опухолевой ткани матки. Сравнение экспрессии пар генетических локусов BCL2 и BAX, MDM2 и p53 можно использовать в оценке распространения малигнизации на соседние с опухолью

ткани (для определения потенциала малигнизации). Уровень экспрессии гена BCL2, уже на стадии G1 отличающийся от экспрессии гена BAX, можно использовать в качестве предиктивного маркера малигнизации тканей матки.

Изучение взаимосвязи мутации BRAF V600E с биомолекулярными и клинко-морфологическими характеристиками при папиллярном раке щитовидной железы

Иванов А. А.

Место работы: Алтайский филиал ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Барнаул; КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер, г. Барнаул

e-mail: Anatolij0199@yandex.ru

Актуальность. Мутация BRAF V600E обнаруживается, по разным источникам, при папиллярном раке щитовидной железы (ПРЩЖ) 29–69% случаев. Так же при ПРЩЖ встречаются более редкие мутации генов Pi3k и RAS, а также RET/PTC и TRK перестройки. В настоящее время недостаточно изучена взаимосвязь данных генетических повреждений с прогностическими критериями и с биомолекулярными характеристиками опухолевых клеток, определяющих пролиферативную активность клеток и апоптоз.

Цель. Определение частоты клинически значимых мутаций в гене BRAF, KRAS и Pi3k. Выявление ассоциации мутации BRAF V600E с клинко-патологическими и биомолекулярными характеристиками.

Материалы и методы. В исследование вошли 59 пациентов с ПРЩЖ пролеченных в Алтайском краевом онкологическом диспансере за период 2005–2009 г. Средний возраст больных составил 46 лет. Мужчин – 8%, женщин – 92%. Инвазию в капсулу отмечали в 33%. Метастазы в регионарные лимфоузлы выявлены в 37%. Материалом для исследования послужила ткань, фиксированная формалином и заключённая в парафин. Определение мутаций в генах KRAS, BRAF, Pi3k проводили методом Real-time-PCR. Так же использовали ИГХ исследование с антителами ki-67, p53, Bcl2 и хромогенную гибридизацию in situ (SISH методом) на стейнере Ventana XT. Для стандартизации исследования использовался метод тканевых матриц. В диагностике биомолекулярных параметров использовали пороговые величины, представляющие собой средние арифметические показатели маркера.

Результаты. В нашей группе пациентов мутация BRAF V600E выявлена в 44 случаях (75%). Мутации KRAS (G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12, G13D), Pi3k (H1047R, E545K, E545D, E542K) не выявлены. Частота обнаружения мутации V600E у женщин составила 76%, у мужчин 60%. Средний возраст при наличии данной мутации составил 48л, при отсутствии 39л. У пациентов с наличием мутации V600E размер узла был несколько меньше, чем при отсутствии мутации, и в 70% не достигал средней величины 1,44 см. Инвазию в капсулу мы выявляли 28% случаях с полож. статусом V600E и в 50% случаях с отриц. статусом V600E. Метастазы в регионарные лимфоузлы встречались в 34% у пациентов с наличием мутации V600E и 53% с отсутствием данной мутации.

Образцы с наличием мутации V600E характеризовались относительно низким уровнем экспрессии Ki-67, Bcl2 и относительно высоким уровнем экспрессии p53. Амплификации гена Her2 не было выявлено ни в одном случае, но при на-

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

личии мутации V600E копияность гена Her2 была несколько выше.

Заключение. Частота мутации V600E гена BRAF составила 75%. Найдена корреляция данной мутации с инвазией в капсулу, метастазами в региональные лимфоузлы, маркерами пролиферативной активности и апоптоза.

Функционально-щадящие операции у больных раком вульвы

Неродо Г.А., Иванова В.А., Неродо Е.А., Кравцова О.Е., Порываев Ю.А., Черникова Н.В.

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

e-mail: rnoi@list.ru

Цель. Показать возможность индивидуализации хирургического лечения у больных раком вульвы.

Материалы и методы. Различным видам органосохраняющих операций (от широкого иссечения опухоли до боковых, передней и задней вульвэктомии), подверглось 69 больных в возрасте от 21 до 82 лет, среди них до 30 лет – 4,3%, 31–40–17,4%, 41–50–27,5%, 51–60–23,2%, 61–70–17,4%, 71–80–7,2%, старше 80–2,8%, т.е. в детородном возрасте было 49,2%, до 60 лет – 72,4%. Из общего количества 58 женщин (84%) жили активной половой жизнью. Среди всех больных рак in situ имел место – у 14 (20,2%), I стадия – 46 больных (66,6%), причём у 34 (49,2%) – микроинвазивный рак, II стадия – у 9 больных (13%). У всех больных был плоскоклеточный рак с или без ороговения.

Результаты. Из всей группы 34 пациентки (49,2%) были в детородном возрасте, рак in situ был у 10 (29,4%), I стадия – у 22 (64,7%) из них микроинвазивный – у 18 (52,9%), II стадия – у 2 (5,8%). Широкое иссечение опухоли с захватом свободных краёв не менее 3 см выполнено у 18 (52,9% больных), левосторонняя и правосторонняя гемивульвэктомии выполнены у 14 больных (41,1%), задняя вульвэктомия выполнена у 2 (5,8%) больных.

В старшей возрастной группе (35 женщин) рак in situ был у 4 (11,4%), I стадия – у 24 (68,6%) из них микроинвазивный рак – у 16 (45,7%), II стадия – у 7 (2%). Широкое иссечение опухоли выполнено 20 больным (57,1%), левосторонняя и правосторонняя гемивульвэктомии выполнены 12 больным (34,2%), задняя вульвэктомия – у 3 больных (8,5%). Таким образом, широкое иссечение опухоли из всей группы (69 женщин) было выполнено у 38 (55,1%), право – и левосторонняя вульвэктомия – у 26 (37,7%), задняя вульвэктомия – у 5 (7,2%).

Среди всех органосохраняющих операций 6 больным молодого возраста (8,6%) с I и II стадиями хирургическое вмешательство было ограничено выполнением гемивульвэктомии из-за категорического отказа от радикальной вульвэктомии. В старшей возрастной группе (больше 70 лет) 15 больным (21,7%) ограничение хирургического вмешательства гемивульвэктомией было обусловлено сопутствующей соматической патологией. Наружная лучевая терапия проводилась в зависимости от глубины инвазии опухоли. Все пациентки молодого возраста вернулись к трудовой деятельности. При наблюдении в течение 2 лет рецидивов не было.

Заключение. Хирургические вмешательства у больных раком вульвы должны быть индивидуализированы. Органосохраняющие операции возможны при данной патологии с приеинва-

зивным и микроинвазивным раком, у больных с I стадией (опухоль до 2 см), при II стадии в случае отказа от радикальной операции или при наличии сопутствующей патологии у пациенток преклонного возраста.

Частота проявлений мутантных вариантов гена KRAS в опухолях толстой кишки различной степени дифференцировки и стадий развития

Водолажский Д.И., Гудуева Е.Н., Дваденко К.В., Олейников Д.Д., Енин Я.С.

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

e-mail: dvodolazhsky@gmail.com

Цель. Активирующие мутации в гене KRAS играют важную роль в патогенезе рака толстой и прямой кишки. В силу этого исследования частоты мутаций в гене KRAS и анализ взаимосвязи их проявлений с клиническими и морфологическими особенностями данного заболевания являются предметом пристального внимания специалистов молекулярно-биологического профиля во всем мире. Целью нашей работы было изучение статуса мутаций гена KRAS и его связи со стадиями и степенью дифференцировки опухолей у пациентов с раком толстой и прямой кишки.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 660 пациентов Юга России (304 мужчины и 356 женщины) с верифицированным диагнозом аденокарцинома толстой и прямой кишки. Материалом для исследования служили архивные парафиновые блоки (FFPE), из которых проводили выделение ДНК стандартным фенол-хлороформным методом. Исследовали мутации гена KRAS в 12 и 13 кодонах с помощью набора реагентов «Real-Time-PCR-KRAS-7M» (Биолинк, Россия) на термоциклере Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, США). Статистический анализ выполняли с использованием прикладных пакетов программ Microsoft Excel 2010 и STATISTICA 7.0. Оценку достоверности различий проводили с использованием непараметрического χ^2 -критерия, для уровня значимости $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В общей выборке пациентов без учета стадии развития онкологического процесса (I–IV стадии заболевания) мутантный тип гена KRAS обнаружен у 267 из 660 пациентов. Таким образом, частота проявления мутантного типа гена KRAS составила 40,4%. У 15 пациентов с I стадией заболевания и стадиями дифференцировки G1 и G2 (2,27% от общей выборки) мутантный тип гена KRAS был обнаружен в 46,6%; опухоли степени G3 на I стадии развития не встречались. На II стадии развития заболевания в исследование было включено 122 пациента (18,4% от всей выборки) с опухолями G2 (99,2%) и G3 (0,8%).

Мутантный тип гена KRAS найден у 33,6%, при этом в 100% случаев опухоли этой группы имели только G2. В этой же группе дикий тип гена KRAS встречался у 66,3% пациентов (степени G2 и G3). Суммарно, на I–II стадиях развития онкологического процесса проведено исследование 136 случаев со степенью дифференцировки G1–2 (99,2%) и 1 со степенью G3 (0,7%) на II стадии заболевания. Поэтому достоверные отличия в частотах проявления мутаций в гене KRAS между этими группами отсутствовали ($p=0,4611$). С учетом величины общей выборки $N=660$, данные наблюдения носят характер

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

закономерности. На III стадии из 148 (22,4%) пациентов мутантный тип гена KRAS обнаружен у 61 (41,2%) больного; из них с G2 – у 54 (88,5%), а с G3 – у 7 (11,4%).

Наибольшее количество вошедших в наше исследование пациентов – 375 (56,8%) имели IV стадию развития онкологического процесса. Среди них мутантный тип гена KRAS обнаружен у 158 (42,1%) человек, при этом на опухоли с G2 пришлось 139 (88%) случаев, а с G3 – 19 (12%). В общей выборке среди опухолей со стадиями дифференцировки G1 и G2 мутантный тип гена KRAS обнаружен у 241 (36,5%) пациента. В опухолях с G3 диккий тип гена KRAS встречался у 73 (11%), а мутантный – у 26 (4%) пациентов соответственно.

Сравнительный анализ встречаемости мутаций в гене KRAS в зависимости от степени дифференцировки опухолей показал, что статистически значимые отличия между объединенной группой G1–2 (высоко- и умеренно-дифференцированные опухоли) и G3 (низкодифференцированные опухоли) отсутствуют как на I, так и на II стадиях развития заболевания. Однако, на III стадии различия между мутантным типом гена KRAS при G1–2 (49,5%) и G3 (17,9%) становились статистически достоверной величиной ($p=0,0006$).

Достоверность различий ($p=0,0022$) между G1–2 и G3 опухолями сохранялась и для опухолей на IV стадии. При сравнении G2 и G3 опухолей III и IV стадий, объединенных в общую группу ($n=523$) различия также оставались достоверными: при G1–2 мутантный тип встречался у 45,4% пациентов, а при G3 – у 26,5%; $p=0,001$. Парное сравнение I, II, III, IV стадий заболевания в зависимости от принадлежности дифференцировки опухоли к G1–2 или G3 не выявило статистически значимых различий в статусе мутаций в гене KRAS.

Заключение. При анализе I и II стадий развития опухолей частота встречаемости мутантного типа гена KRAS была почти в 2 раза выше в группе опухолей со степенью G1-G2 по сравнению с опухолями со степенью G3. Однако, данные различия носили характер тенденции ($p=0,15$), возможно, вследствие редкой встречаемости низкодифференцированных опухолей на ранних стадиях процесса.

На поздних (III и IV) стадиях развития аденокарциномы толстой кишки мутантный тип гена KRAS встречается в опухолях со степенью дифференцировки G1–2 с частотой 30,7%, в то время как в опухолях III – IV стадий развития и степенью дифференцировки G3 – с частотой 13%. По мере дедифференцировки клеток опухолей в направлении G1→G2→G3 как на ранних стадиях развития опухолей (I – II), так и на поздних (III – IV) вероятность проявления мутаций в гене KRAS существенно уменьшается.

Если наличие мутаций в гене KRAS опухолевых клеток считать индикатором проявления интенсивности мутационного процесса, то клетки со степенью дифференцировки G3 обладают намного более стабильным генотипом по сравнению с аналогичными клетками опухолей с более высокой степенью дифференцировки G1- G2. Особенно ярко эти различия проявляются при сравнении по данному показателю опухолей IV стадии развития с разной степенью дифференцировки клеток: G1- G2 с одной стороны и G3 – с другой стороны.

В опухолях IV стадии развития мутантный тип гена KRAS встречается почти в пять раз реже для степени дифференцировки G3 (5,4%), по сравнению с аналогичными опухолями степени дифференцировки G1-G2 (24,5%). Таким образом, уровень мутагенеза, оцениваемый по SNP – событиям, в клетках степени дифференцировки G3 существенно ниже

аналогичного показателя для клеток степени дифференцировки G1-G2. Выявленные закономерности могут представлять большой фундаментальный интерес с точки зрения биологии опухолевых клеток.

Морфологическая характеристика мышинной меланомы В16 при различных воздействиях

Непомнящая Е. М., Златник Е. Ю., Новикова И. А., Ульянова Е. П., Селютин О. Н., Шульгина О. Г., Козель Ю. Ю.
Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону
e-mail: rnioi@list.ru

Цель исследования. Изучение морфологических особенностей перевиваемой меланомы мышей при введении химио- и иммунопрепаратов.

Материалы и методы. Меланому В16 перевивали подкожно мышам линии C57BL/6j. По достижении объема 2,5–3 см³ всем животным ежедневно вводили: 1-й группе рефнот, 2-й ингарон по 5000 МЕ/кг массы, 3-й доксорубин 4 мг/кг массы, 4-я и 5-я были контрольными (4-й вводили физиологический раствор, 5-й не проводили никаких вмешательств). В динамике наблюдения на фоне данных воздействий в течение 5 дней проводили измерение объема опухоли, затем мышей подвергали эвтаназии, фрагменты опухоли фиксировали в нейтральном формалине, гистологическую проводку выполняли по общепринятой методике, окрашивали гематоксилином и эозином, выполняли морфологическое исследование на уровне световой микроскопии. Некоторые показатели клеточного иммунитета мышей изучали методом проточной цитофлюориметрии в крови и в гомогенате опухолевой ткани. Результаты. Объемы опухоли увеличивались у животных всех групп; введение препаратов не вызывает регрессии опухоли. Однако динамика роста была неодинаковой: при введении рефнота ее объем увеличился в 5,8 раз, тогда как в контроле – в 3 раза; на фоне введения ингарона объем опухоли увеличивается в 1,6 раза, что позволяет предположить тенденцию к торможению ее роста.

При введении доксорубина не отмечено регрессии или торможения опухолевого роста, а в некоторые сроки наблюдался ее максимальный объем среди всех групп, что свидетельствует о нечувствительности к нему меланомы В16. Проведение морфологического исследования позволило выявить у мышей исследуемых групп некоторые различия состояния опухоли и ее микроокружения.

В контрольной группе определяются поля округлых опухолевых клеток, тесно прилегающих друг к другу, в опухоли выявлено высокое содержание меланина. В контрольной группе после введения физиологического раствора наблюдалось разреженность опухолевых клеток, между которыми обнаружены бесструктурные массы, отдельно располагались поля опухолевых клеток, в центре мелких фрагментов – сосуды. В клетках животных данной группы также отмечено высокое содержание меланина.

Введение рефнота приводило к незначительным дистрофическим изменениям в опухолевых клетках. Отмечалась их разреженность, мелкие очаги некроза, очаговые кровоизлияния; наблюдалось отложение меланина. При введении ингарона в область опухоли в ней обнаружены обширные очаги некроза, по размеру превышающие как контроль, так и наблюдае-

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

мые при действии рефнота; в клетках выявлены дистрофические изменения.

У животных 2-й группы в опухоли выявлена диффузная лимфоцитарная инфильтрация, проникающая в опухолевую ткань, фрагментация опухолевого пласта с его разделением на отдельные поля. Применение доксорубина вызывало дистрофические изменения опухолевых клеток, образование очагов некроза, при этом лимфоцитарная инфильтрация была незначительной.

Результаты. Изучения показателей клеточного иммунитета показали, что в крови мышей 2-й группы отмечено наибольшее содержание Т-лимфоцитов за счет как CD3+CD4+, так и CD3+CD8+ клеток. В ткани опухоли животных всех групп выявлено преобладание CD3+CD8+ клеток над CD3+CD4+ и особенно NK-клетками, которые встречались в незначительном количестве.

При этом у мышей 2-й группы в опухолях обнаружено более высокое количество CD3+CD4+ клеток, чем у животных других групп (32,8±2,4% против 20,2±2,5% у мышей 1-й группы и 17,3±3,1% в контроле; различия статистически достоверны, $p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, несмотря на рост перевиваемой меланомы В16, после введения некоторых использованных препаратов у мышей гистологически регистрируется патоморфоз, наиболее выраженный у животных при введении доксорубина, а из иммунопрепаратов – тингарона. Введение последнего сопровождается также положительными изменениями показателей общего и локального иммунитета.

Оценка противоопухолевого эффекта наночастиц биогенных металлов

Качесова П.С.¹, Горошинская И.А.¹, Бородулин В.Б.², Немашкалова Л.А.¹, Чудилова А.В.¹

Место работы: 1. ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону; 2. ГБОУ ВПО «Саратовский государственный медицинский университет им. В.И. Разумовского» Минздрава России, г. Саратов
e-mail: rnoi@list.ru

Введение. Большое внимание в области создания новых противоопухолевых средств уделяется исследованию агентов на основе переходных металлов, многие из которых являются эссенциальными. Поскольку металлы в наноформе обладают более высокой биологической активностью, целью данной работы явилось изучение в опытах *in vivo* влияния наночастиц меди, железа и цинка на рост злокачественных опухолей, уровень эндогенной интоксикации в организме животных-опухоленосителей и ряд показателей, отражающих состояние свободнорадикальных процессов в крови.

Материалы. Исследовали влияние наночастиц меди (НЧ Cu), железа (НЧ Fe) и цинка (НЧ ZnO) на рост перевиваемых опухолей крыс – саркомы 45 (С-45) и лимфосаркомы Плисса (ЛСП). Использовали нанопорошки металлов, полученные из крупнодисперсных порошков с помощью плазменной технологии, основанной на испарении сырья (крупнодисперсного порошка или прутка) в плазменном потоке с температурой 5000–6000 К и конденсации пара до ультрадисперсных частиц требуемого размера (дисперсность частиц 30–80 нм). Исследования проведены на 243 нелинейных крысах-самцах массой 220–300 г, из которых 126 животных были с лим-

фосаркомой Плисса, 90 животных – с саркомой 45 и 27 интактных крыс. Штаммы перевиваемых опухолей крыс были получены из банка опухолевых штаммов ФГБНУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина». Наночастицы металлов суспендировали в физиологическом растворе непосредственно перед инъекцией и вводили животным на протяжении двух недель 8-кратно локально в опухоль, либо внутривентриально. Разовая доза НЧ составила 1,25 мг/кг массы, курсовая – 10 мг/кг. В контрольных группах животным-опухоленосителям внутривентриально вводили физраствор.

Критериями оценки влияния НЧ металлов на рост экспериментальных опухолей служили масса и объем опухоли; индекс эффективности (ИЭ); процент торможения роста опухоли (по объему – Tv%, по массе – Tm%); морфологические изменения в опухолевой ткани. Для оценки эндогенной интоксикации изучены уровень молекул средней массы (МСМ254 и МСМ280), общая (ОКА) и эффективная (ЭКА) концентрации альбумина, рассчитаны связывающая способность альбумина (ЭКА/ОКАх100%), индекс токсичности (ОКА/ЭКА-1) и коэффициент интоксикации (МСМ254/ЭКАх1000). Для оценки влияния введения животным наночастиц металлов на состояние окислительного метаболизма был исследован ряд показателей, характеризующих интенсивность перекисного окисления липидов и функционирование антиоксидантной системы крови.

Результаты. Введение НЧ Cu крысам с саркомой 45 вызывало значительное уменьшение объема и массы опухоли у большинства опытных животных (в 68% случаев) вне зависимости от способа введения: в 41,0% случаев наблюдалась полная резорбция опухоли, в 27% – частичная регрессия опухоли, Tv% – 66,5%, ИЭ – 3,31. У животных с ЛСП противоопухолевый эффект был получен в 53,0% случаев, из которых полная резорбция наблюдалась почти у 2/3 крыс. В среднем по группе Tv% составил 60%, ИЭ – 2,17. При этом цитостатический эффект был более выражен в группе животных, получавших НЧ меди интратуморально: ИЭ – 5,79, а при внутривентриальном введении только 1,8.

При введении НЧ железа у животных с саркомой 45 регрессия или торможение роста опухоли наблюдались в 66,6% случаев (у 12 животных из 18): при интратуморальном введении НЧ – у всех животных, при внутривентриальном введении НЧ – у половины животных. Процент ТРО составил: по объему опухоли (Tv%) – 49,3% ($p < 0,05$), по массе опухолевого узла (Tm%) – 53,4% ($p < 0,05$). Индекс эффективности воздействия наночастиц железа был равен 2,15. У животных с ЛСП при введении НЧ железа полная регрессия опухоли наблюдалась в 50–60% случаев (при внутритуморальном введении у 6 из 10 животных и при внутривентриальном введении – у 6 из 12 животных), торможение роста в 9% случаев, рост опухоли менее чем у 30% животных. Процент торможения роста лимфосаркомы Плисса в целом по группе составил: Tv% – 65,2%, Tm% – 53,7%, ИЭ – 2,79. На обеих моделях опухолевого роста интратуморальное введение наночастиц железа оказалось существенно более эффективным – Tv% достигал 86,6–96,0%. Введение НЧ ZnO, напротив, приводило к увеличению массы опухоли в 2 раза у 60% животных с С-45 и лишь у 40% способствовало ее частичной регрессии. В то же время введение НЧ ZnO при ЛСП приводило к ингибированию опухолевого роста или полной регрессии опухоли у большинства животных, что способствовало увеличению их выживаемости.

При исследовании показателей эндогенной интоксикации установлено, что в контрольных группах (опухоленосители

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

без введения наночастиц металлов) как у животных с саркомой 45, так и у животных с лимфосаркомой Плисса имело место снижение эффективной концентрации и связывающей способности альбумина, приводившее к увеличению индекса токсичности в среднем в 3 раза и коэффициента интоксикации на 50–100% относительно значений у интактных животных. Введение наночастиц меди и железа животным с С-45 и ЛСП способствовало нормализации всех показателей, отражающих функциональное состояние альбумина и уровень эндогенной интоксикации. Изучение содержания в эритроцитах и плазме крови МДА, промежуточного продукта перекисного окисления липидов, показало, что как при саркоме 45, так и при лимфосаркоме Плисса имела место интенсификация этих процессов.

Что касается показателей, отражающих регуляцию свободнорадикальных процессов в крови при опухолевом росте, направленность их изменения различалась в зависимости от экспериментальной модели, но в целом свидетельствовала о дисбалансе в работе антиоксидантной системы. При введении наночастиц меди и железа изменение показателей окислительного статуса зависело от выраженности противоопухолевого эффекта. При введении НЧ Си наиболее низкий уровень МДА выявлен при частичной регрессии ЛСП, а у животных без эффекта проявлялась тенденция к накоплению МДА.

При введении НЧ Fe снижение содержания МДА было более характерно для животных с наиболее выраженной регрессией опухоли. У большинства животных имела место нормализация уровня восстановленного глутатиона и активности глутатионредуктазы, а также активности церулоплазмينا у животных с регрессией опухоли. Часть животных с полной регрессией ЛСП после введения наночастиц железа были оставлены на выживание и выявление возможности рецидивирования и выведены из эксперимента через 3,5 месяцев после перевивки опухоли. У них наблюдалась нормализация большинства исследованных биохимических параметров.

Заключение. Противоопухолевое действие изученных наночастиц биогенных металлов зависит от использованного металла, способа его введения, этиологии опухоли. Демонстрированный на различных моделях неопластического процесса противоопухолевый эффект введения животным-опухоленосителям наночастиц меди и железа, подтвержденный морфологическим анализом, сопровождающийся снижением эндогенной интоксикации и оптимизацией оксидантного статуса организма, позволяет рассматривать наноразмерные формы этих металлов в качестве потенциальных противоопухолевых агентов.

Молекулярно-генетические особенности перстневидноклеточного рака молочной железы в первичной опухоли и метастазах

Тодоров С.С., Босенко Е.С., Босенко С.Ж.-П., Луганская Р.Г.
Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России
e-mail: rnoi@list.ru

Перстневидноклеточный рак молочной железы представляет наиболее редкую нозологическую форму рака данной локализации. До сих пор малоизученными остаются вопросы,

связанные с определением первичной локализации опухоли, способности к продукции секреторных веществ, гормональной активности. Кроме того, противоречивыми остаются аспекты оценки HER-2/neu в перстневидноклеточных раках молочной железы.

Цель. С этой целью нами было выполнено сравнительное морфоиммуногистохимическое исследование первичной опухоли молочной железы и ее метастаза в подкрыльцовые лимфоузлы у женщины 39 лет. Первичная опухоль молочной железы была представлена солидными структурами, представленными перстневидными клетками, расположенные лентовидно, с неравномерным развитием плотной соединительной ткани.

Материалы и методы. Для уточнения гистоморфогенеза опухоли (первичной или метастатической) было проведено иммуногистохимическое исследование с использованием антител к рецепторам эстрогена, прогестерона, определения индекса пролиферативной активности Ki-67, статуса HER-2/neu, изучения различных видов муцинов – MUC2, MUC5A по обычным протоколам в иммуногистостейнере Bench MarkVentana.

Результаты. Перстневидные клетки опухоли на всем протяжении экспрессировали рецепторы к эстрогену, прогестерону, не содержали различные виды слизи – MUC2, MUC5A. Уровень экспрессии митотической активности Ki-67 составил не более 15% ядер клеток опухоли, HER-2/neu статус 1+. Таким образом, перстневидноклеточный рак молочной железы имел высокий уровень гормональной активности, невысокий пролиферативный индекс, негативный HER-2 статус.

Особенностью данного наблюдения является появление отсроченных лимфогенных метастазов в подкрыльцовые лимфоузлы спустя 10 лет от первично выявленной опухоли молочной железы.

Для иммуногистохимической оценки состояния метастазов рака молочной железы в лимфатические узлы нами было использованы антитела к рецепторам эстрогена, прогестерона, Ki-67, HER-2/neu, муцинам MUC2, MUC5A. В лимфатическом узле метастаз перстневидноклеточного рака наблюдался в его центральных отделах, среди мозговых шнуров, вокруг клеток опухоли отмечалась выраженная пролиферация гистиоцитов, мелких кровеносных сосудов капиллярного типа. Перстневидные клетки опухоли экспрессировали рецепторы к эстрогену, при этом рецепторов к прогестерону отмечено не было. Уровень пролиферации клеток Ki-67 составил 20%, HER-2/neu статус был негативным (1+).

При сопоставлении полученных данных нами было отмечено наличие гетерогенной гормональной активности первичной и метастатической опухоли, при этом отмечено отсутствие различных муцинов желудочного, кишечного типов в цитоплазме клеток опухоли (MUC2, MUC5A).

Заключение. Полученные результаты морфоиммуногистохимического исследования перстневидноклеточного рака молочной железы позволяют отнести его к люминальному типу А, а в метастазе перстневидноклеточного рака молочной железы в лимфатические узлы – к люминальному типу В.

Такая молекулярно-генетическая гетерогенность вероятно свидетельствует о наличии клонов опухоли с высоким потенциалом роста клеток и гормональной продукции, указывает на наличие стволовых (малодифференцированных) клеточных структур, однако это требует дополнительного генетического исследования.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Комбинация мегадоз аскорбиновой кислоты с гемцитабином у мышей с солидной опухолью Эрлиха

Стуков А.Н.¹, Семизлазова Т.Ю.¹, Филатова Л.В.¹, Латинова Д.Х.¹, Алексеев С.М.¹, Беспалов В.Г.¹, Беляева О.А.¹, Кирева Г.С.¹, Александров В.А.¹, Васильева И.Н.¹, Майдин М.А.¹, Семенов А.Л.^{1,2}, Вершинина С.Ф.²

Место работы: 1. ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург; 2. ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург
e-mail: stukov2008@yandex.ru

Цель. Исследовать влияние мегадоз аскорбиновой кислоты на терапевтический эффект гемцитабина.

Материалы и методы. Исследование проведено на мышах SHR самках (n=41) с перевитой внутримышечно опухолью Эрлиха. Животным вводили гемцитабин в дозе 25 мг/кг в/б однократно на 5 день после перевивки опухоли или аскорбиновую кислоту в дозе 4 г/кг в/б ежедневно с 5 по 9 дни после перевивки, или комбинацию гемцитабина с аскорбиновой кислотой в тех же дозах и в те же дни, что и в монорежимах. Результаты оценивали по торможению роста опухоли в сравнении с контрольной группой животных, не получавших лечения и по выживаемости животных.

Результаты. В различные сроки после начала терапии торможение роста опухоли у мышей, получавших комбинацию гемцитабина с аскорбиновой кислотой, составляло от 64 до 96% (p<0,01 по сравнению с контролем), а у получавших только гемцитабин – от 61 до 93% (p<0,01 по сравнению с контролем). Разница между этими группами во все сроки не была статистически достоверной: p>0,1. Монотерапия высокими дозами аскорбиновой кислоты не оказала значимого влияния на рост опухоли по сравнению с контрольной группой (торможение роста опухоли – от 21 до 28%; p>0,1).

Через 35 дней после трансплантации опухоли в контроле оставались живы 25% мышей, при монотерапии гемцитабином – 40% (p=0,3839), при монотерапии аскорбиновой кислотой – 30% (p=0,4445), а при комбинации гемцитабина с аскорбиновой кислотой – 100% (p<0,001). Разница в выживаемости между группой комбинации и группами монотерапии статистически достоверна (p<0,01). Медиана продолжительности жизни составила соответственно 26 дней, 32 дня (p=0,085), 32 дня (p=0,111) и 45 дней (p<0,001).

Заключение. У мышей с солидной опухолью Эрлиха комбинация гемцитабина с высокими дозами аскорбиновой кислоты способствует увеличению продолжительности жизни по сравнению с монотерапией этими препаратами, хотя и не оказывает статистически достоверного усиления торможения роста опухоли.

Визуализация раковых клеток биоптатов толстой кишки в высокочастотном электрическом поле

Мануйлов А.М., Каушанский В.Б., Каушанская С.Ю.

Место работы: ГБУЗ «Краевая клиническая больница № 2» МЗ КК

e-mail: kaushanskay78@mail.ru

Материалы и методы. Наблюдения были выполнены на базе хирургических отделений государственного бюджет-

ного учреждения здравоохранения «Краевая клиническая больница № 2» Министерства здравоохранения Краснодарского края, государственного бюджетного учреждения здравоохранения «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края и Краснодарской городской больницы скорой медицинской помощи.

Наблюдения проводились с разрешения этической комиссии Кубанского государственного медицинского университета, с согласия пациентов, с разрешения заведующих отделениями и главных врачей.

Объектом наблюдения явились 25 биоптатов толстой кишки взятые на гистоанализ при подозрении на злокачественное новообразование для решения вопроса об объеме оперативного вмешательства. Газоразрядную визуализацию участков биоптатов осуществляли сразу после взятия биоптата в течение 2 секунд сканером КЭЛСИ созданным многопрофильным предприятием «ЭЛСИС» (г. Санкт-Петербург), разрешенным к применению на человеке.

Свечение сканировалось, увеличивалось встроенным в сканер микроскопом, регистрировалось фото-телекамерой (до 1000 кадров/сек; разрешающая способность 2048x1536) и через устройство оцифровки видеосигнала поступало в слот компьютера. Компьютерная программа воспроизводила изображение на экране монитора в виде снимков и видеоролика, строила гистограммы яркостей свечения и гистограммы длин волн.

Анализировали гистограммы яркостей краевого свечения участков биоптатов, гистограммы длин волн краевого свечения (границы диапазона, диапазон). Диагноз был подтвержден результатами гистологического анализа биоптата. Статистическая обработка результатов исследования была проведена с использованием пакета программ: «Statistika 6,0».

Результаты. По данным гистологического анализа в каждом из 25 биоптатов был здоровый участок толстой кишки. В другой части в 23 биоптатах имела место раковая опухоль 2 стадии (16 биоптатов) и 3 стадии (7 биоптатов), в 2 биоптатах доброкачественная опухоль. Во всех биоптатах в высокочастотном поле имело место краевое свечение. Наряду с краевым свечением в биоптатах раковых опухолей наблюдали очаги внутреннего свечения. Свечение охватывало всю зону раковой опухоли. Интенсивность яркости свечения раковой опухоли зависела от стадии заболевания.

При 3 стадии она была больше на 25,7±0,9% (P<0,001). Интенсивность яркости свечения раковой опухоли разной локализации в толстом кишечнике достоверно не отличалась (P>0,05). Гистограммы длин волн внутреннего свечения раковых опухолей 2 и 3 стадии (границы диапазона, диапазон) достоверно не различались (P>0,05).

Заключение. Известно, что спонтанное сверхслабое свечение в видимой области спектра раковых опухолей отличается от свечения окружающих тканей. Оно более интенсивно. Это связано с изменением метаболизма раковых клеток, способствующей пролиферации и активации клеток раковой опухоли. Высокочастотное электрическое поле усиливает интенсивность такого свечения и оно становится видимым. Полученные на биоптатах результаты свечения раковых опухолей могут лечь в основу эндоскопического метода диагностики раковых опухолей за счет их визуализации в высокочастотном поле.

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

Экспрессия маркера стволовых опухолевых клеток альдегиддегидрогеназы первого типа (ALDH1) у больных раком молочной железы (РМЖ)

Маслюкова Е.А., Заброта С.И., Корытова Л.И., Пожариский К.М., Раскин Г.А., Корытов О.В., Обухов Е.М.
Место работы: ФГБУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, г. Санкт-Петербург
e-mail: dr.maslyukova@mail.ru

Актуальность. Несмотря на прогресс в лечении РМЖ с помощью комбинированного подхода с учетом морфологических данных, отдаленные метастазы могут развиваться у 30–90% пациентов с первичным РМЖ, даже на ранних его стадиях. По одной из версий, которые могли бы, по крайней мере, частично объяснить неэффективность лечения является теория раковых стволовых клеток (cancer stem cells (CSC)). Это теория предполагает, что рак может возникать и развиваться из небольшой части стволовых клеток, которые способны вызывать рост опухоли, а также влиять на резистентность к химио- и лучевой терапии

Цель. Исследование экспрессии ALDH1 в опухолевых клетках у больных РМЖ.

Материалы и методы. В исследование были включены 83 пациентки с местно-распространенным РМЖ (T1–4N0–3M0), получивших лечение с 2005 по 2009 г. Критериями включения являлись гистологически подтвержденный диагноз инвазивного РМЖ, возраст старше 18 лет, ECOG 0 или 1. Для анализа использовали иммуногистохимическое окрашивание биопсийного материала первичной опухоли. Иммуногистохимическое исследование выполнялось по стандартному протоколу. Антитело к ALDH-1 использовалось фирмы Eritomics, было кроличьим моноклональным (клон EP1932Y), разведение 1:200.

Оценка иммуногистохимического окрашивания осуществлялась путем подсчета числа позитивных клеток относительно общего числа опухолевых клеток. Количество окрашенных клеток больше 1% относилось к группе с высоким содержанием стволовых опухолевых клеток (группа 1), меньше 1% – с низким содержанием (группа 2). В группу 1 вошли 16, в группу 2 – 67 пациенток. По течению заболевания пациенток разделили на группу благоприятного прогноза – 20 больных, которые не имели метастазов в течение 5 лет после хирургического лечения, и 63 – группа не благоприятного прогноза, у которых метастазы возникли в течение 5 лет после установления диагноза.

Результаты. Большинство больных в обеих группах (80,7%) имели гормоноположительные опухоли и относились к типу люминальный А и люминальный В. Индекс Ki-67 в группе благоприятного прогноза колебался в интервале от 2% до 50%, среднее значение составило 13,6%. В группе больных неблагоприятного прогноза минимальное значение Ki-67 составило – 2%, максимальное – 80%, среднее – 20,4%.

В группе больных, где метастазы не возникли в течение 5 лет низкие значения пролиферативного индекса (Ki-67 <14) встречались достоверно чаще, чем в группе плохого прогноза ($p=0,0123$). В группе больных с благоприятным прогнозом (метастазы не возникли в течение 5 лет) стволовые опухолевые клетки не были выявлены ни в одном случае. В группе пациенток с неблагоприятным прогнозом (у всех в течение 5 лет появились отдаленные метастазы) высокое содержание ALDH1 установлено в 16 образцах опухолевой ткани, взятой при биопсии.

Это свидетельствует о прогностической значимости данного маркера, $p=0,0121$. При анализе клинико-патологических характеристик больных РМЖ с учетом экспрессии стволовых раковых клеток ALDH1(+) и ALDH(–) не было отмечено каких-либо статистически значимых различий в отношении наличия или отсутствия пораженных регионарных лимфатических узлов, категории Т, субтипа РМЖ и индекса Ki-67. Однако, выявлена следующая закономерность: высоко и умеренно дифференцированные опухоли чаще встречались в группе ALDH1(+), тогда как низкодифференцированные в группе ALDH1(+), $p=0,006$.

Анализ зависимости времени до возникновения метастазов от экспрессии ALDH1 показал статистически достоверное уменьшение времени до прогрессирования заболевания при экспрессии ALDH1(+) у больных РМЖ по сравнению с группой больных, у которых стволовые опухолевые клетки не определялись ALDH1(–), $p<0,05$. Выживаемость больных, у которых опухолевые клетки не имели экспрессии ALDH1, была статистически выше, чем в группе больных, где выявлялся селективный маркер стволовых опухолевых клеток – ALDH1(+). Достоверность различий между кривыми выживаемости подтверждалась Gehan's Wilcoxon и Cox's F-Test.

Выводы. Определение ALDH1 в опухолевых клетках несет дополнительный прогностический потенциал для предсказания течения заболевания у больных РМЖ. Особенный интерес представляет группа люминального рака, когда, несмотря на казалось бы, благоприятное течение болезни, часть пациентов прогрессирует. Наличие дополнительного прогностического маркера, такого как ALDH1 позволит определить когорту больных для более тщательного мониторинга.

Настоящее исследование подчеркивает важность статуса ALDH1 в исследовании стволовых раковых клеток и определяет ALDH1 как потенциальный прогностический маркер, и возможно, в будущем терапевтическая мишень для лечения больных РМЖ.

Опыт тестирования соматических мутаций в гене EGFR для индивидуализации лечения пациентов с раком легкого в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ

Архипова О.Н., Филиппова М.Г., Семьянихина А.В., Дубровина Т.С., Лактионов К.К., Любченко Л.Н.

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

Введение. Активирующие мутации в гене EGFR определяют в 10–30% случаев немелкоклеточного рака легких (НМРЛ), их частота коррелирует с клинической картиной заболевания, анамнестическими данными пациентов и определяют чувствительность (85–90%) либо устойчивость (10–15%) к ингибиторам тирозинкиназы. Молекулярно-генетическое тестирование на предмет наличия мутаций является стандартной диагностической процедурой на этапе индивидуального подбора лечения и назначения таргетной терапии.

Материалы и методы. В период с октября 2014 г. по сентябрь 2015 г. в лаборатории клинической онкогенетики ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ проведено молекулярно-генетическое тестирование биологического материала, полученного из парафиновых блоков и свежезамороженной опухолевой ткани, 78 больных НМРЛ на предмет наличия соматических мутаций в гене EGFR. Средний возраст пациентов составил 58,3±0,9 лет, среди них мужчин 58 (74%), женщин –

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

20 (26%). В 87% случаев гистологически определялась аденокарцинома. ДНК-диагностика проводилась методом RT-ПЦР с использованием набора Cobas® EGFR Mutation Test на приборе Cobas z 480 analyzer с последующей верификацией секвенированием по Сэнгеру.

Результаты. В исследованных образцах мутации в гене EGFR выявлены в 27% случаев. Среди них мутации в 19 экзоне встречались у 10 пациентов – 47%, мутация L858R – у 8 пациентов (38%), мутация T790M – у 2 больных (3%) и инсерция в 20 экзоне была диагностирована у 1 пациента. В ходе исследования у 2 пациентов было выявлено одновременное наличие двух активирующих мутаций: L858R в 21 экзоне и T790M в 20 экзоне у одного больного и A750T в 19 экзоне и V769_D770insASV в 20 экзоне у второго пациента.

Заключение. Полученные данные по частоте и распределению мутаций в гене EGFR сопоставимы с опубликованными ранее в российских и международных работах. Выявленные случаи сочетания двух функционально разнонаправленных мутаций в исследованных образцах подтверждают факт гетерогенности опухолевых клеток НМРЛ. Необходимо дальнейшее накопление материала для оценки частоты этого феномена, особенно сочетания мутаций, определяющих чувствительность и резистентность к ингибиторам тирозинкиназы, что имеет важное значение при выборе лечебной тактики.

Анализ динамики мутаций в гене EGFR в цДНК при распространенном немелкоклеточном раке легкого на фоне терапии гефитинибом

Сакаева Д.Д.¹, Гордиев М.Г.^{2,3}, Блохина М.Е.³

Место работы: 1. ГБУЗ РКЦД МЗ РБ, г. Уфа; 2. ГАУЗ РКЦД МЗ РТ, г. Казань; 3. ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз»
e-mail: d_sakaeva@mail.ru

Цель. Наличие активирующих мутаций в гене EGFR является прогностическим маркером чувствительности НМРЛ к таргетной терапии ИТК. В настоящее время возможно определение в плазме как активирующих мутаций в 19–21 экзоне так и мутации T 790M в 20 экзоне гена EGFR, являющейся маркером рефрактерности к ИТК. Динамика изменения молекулярного статуса опухоли при НМРЛ на фоне таргетной терапии малоизучена.

Целью данного исследования является выявление корреляции между эффективностью Гефитиниба и динамикой мутаций EGFR (del19, L858R и T 790M) в плазме пациентов с распространенным НМРЛ.

Материалы и методы. Исследование проведено на базе ГБУЗ РКЦД МЗ РБ и ГАУЗ РКЦД МЗ РТ с декабря 2013 г. по март 2015 г. Для определения мутаций в гене EGFR (делеции 19 экзона, мутаций L858R, T790M) в парафин-фиксированной ткани применялся набор «Therascreen EGFR RGQ PCR Kit (24)», определения мутаций в гене EGFR (делеции 19 экзона, мутаций L858R, T790M) в плазме применялась аллель-специфическая ПЦР с рядом модификаций – TaqMan-LNA. В исследование были включены 43 пациента с распространенным НМРЛ, получающих терапию гефитинибом в первой или второй линии. У больных перед началом каждого курса терапии брали плазму крови для определения del19, L858R и T 790M в гене EGFR.

Оценка эффективности терапии проводилась с использованием стандартных методов (КТ, УЗИ, ОАК, ОАМ) каждые 2

месяца. Анализ проведен в 3 группах пациентов: 1ая (n=15)- пациенты, включенные в анализ до начала таргетной терапии гефитинибом в первой линии, 2ая (n=14)- пациенты, включенные в анализ на фоне приема гефитиниба в первой или второй линии терапии, 3я (n=6) пациенты, включенные в анализ до начала приема гефитиниба во второй линии терапии при наличии активирующей мутации EGFR в плазме.

Характеристика больных первой группы: n= 15, мужчин 5, женщин 10, медиана возраста 63,1 лет (52–76 лет), у всех IV стадия, аденокарцинома, распределение мутаций в гистологическом материале del19 8 (53%), L858R7 (43%), T790M 0 (0%), мутации в плазме до начала терапии del19 6 (40%), L858R7 (43%), T790M 0 (0%), отрицательно 2 (13%).

Характеристика больных второй группы: n= 14, мужчин 4, женщин 10, медиана возраста 60,2 года (44–77 лет), у всех IV стадия, гистологический вариант аденокарцинома, распределение мутаций в гистологическом материале del19 5 (36%), L858R1 (57%), T790M 3 (21%), неизвестный статус мутации 8 (57%), мутации в плазме до начала терапии неизвестен, т.к. включение происходило после начала терапии гефитинибом. Линии терапии первая-6 (43%), вторая- 8 (57%).

Характеристика больных третьей группы: n= 6, мужчин 1, женщин 5, медиана возраста 62,2 года (58–66 лет), у всех IV стадия, гистологический вариант аденокарцинома, распределение мутаций в гистологическом материале del19 4 (66,7%), L858R1 (16,6%), T790M 0 (0%), неизвестный статус мутации 1 (16,6%), мутации в плазме до начала терапии del19 5 (83,4%), L858R1 (16,6%), T790M 0 (0%).

Результаты. (Срез базы данных август 2015 г.):

В первой группе у всех пациентов было подтверждено наличие активирующей мутации EGFR в гистологическом материале и назначена терапия гефитинибом в первой линии терапии. У 13 (87%) пациентов в первом образце плазмы, взятом перед началом таргетной терапии, было так же выявлено наличие мутации. Во всех случаях тип мутации, выявленный в блоке, совпадал с плазмой. У 2х пациентов (13%) с del19 в образце опухолевой ткани, в первом образце плазмы делеции обнаружено не было.

Уже через 1 месяц после начала терапии, при наличии клинического ответа, у всех пациентов в плазме не определялись активирующие мутации EGFR. Спрогрессировали 3 пациента, у одного это коррелировало с повторным появлением del19, у второго- с появлением T790M и повторным появлением del19 в плазме. Остальные пациенты продолжают лечение гефитинибом при сохранении ответа на терапию. Ни в одном из образцов плазмы, взятых у данных пациентов на фоне приема гефитиниба и сохраняющегося клинического ответа, не было обнаружено ни активирующих мутаций EGFR, ни T 790M.

Во второй группе у всех 14 пациентов первый образец плазмы был взят уже на фоне приема гефитиниба (не менее 2х месяцев). В данной пробе ни у одного пациента не было зафиксировано наличие активирующих мутаций EGFR. У 2х пациентов при объективном обследовании сохраняется клинический ответ, они продолжают прием препарата и ни в одном из последующих образцов плазмы не было выявлено ни активирующих, ни T 790M мутаций. Прогрессия наступила у 12 из 14 пациентов.

У 5 из них на фоне отсутствия в предыдущих образцах del19, L858R и T 790M мутаций, за 1 месяц до обнаружения объективных признаков прогрессирования в плазме было выявлено наличие мутации T 790M. У 3х пациентов на фоне длительно-

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ И ПАТОМОРФОЛОГИЯ

го приема гефитиниба в крови не выявлялись активирующие и Т 790М мутации, а при развитии прогрессии были выявлены обе мутации. У 4х пациентов развитие прогрессии не сопровождалось появлением в плазме ни активирующей мутации EGFR, ни Т790М мутации.

В третью группу были включены пациенты, начавшие прием гефитиниба только после прогрессирования на первой линии химиотерапии. В плазме этих пациентов на фоне получения различных схем химиотерапии в первой линии активирующие мутации не исчезали и продолжали выявляться. Таким образом, на момент начала терапии гефитинибом у пациентов в плазме определялись активирующие мутации, однако после назначения

Гефитиниба, так же как и у пациентов первой группы, мутации EGFR в плазме не обнаруживались. В данной группе спрегрессировали 3 пациента. У одного прогрессия коррелировала с появлением в плазме мутации Т 790М, у одного с появлением как del19, так и Т 790М и у одного при прогрессировании не было выявлено ни del19, ни Т 790М мутаций. 3 пациента продолжают прием гефитиниба и на фоне сохраняющегося ответа на терапию в образцах плазмы пациентов не определяются ни активирующие, ни Т 790М мутации.

Заключение. Таким образом, прогрессия заболевания наблюдалась у 18 (43%) пациентов. У шести из них она сопровождалась появлением в плазме мутации Т 790М, у двух – повторным появлением одной из активирующих мутаций, у пяти – появлением как Т 790М, так и вновь активирующей мутации и у пяти пациентов не было выявлено ни одной из этих мутаций.

Исчезновение мутации EGFR в плазме крови, коррелирующее с объективным ответом, может служить маркером эффективности таргетной терапии ИТК при распространенном НМРЛ. Повторное появление в плазме активирующих мутаций EGFR и/или Т 790М на фоне терапии может являться одним из индикаторов прогрессии заболевания. В отличие от пациентов, получающих таргетную терапию, введение цитостатиков не оказывает влияние на клетки, несущие мутацию в гене EGFR, т.к. у данных пациентов мутации плазме сохраняются как на фоне терапии, так и при прогрессии.

Эпидемиологическое исследование с целью определения распространенности мутаций EGFR у российских пациентов, страдающих распространенным НМРЛ (ORTUS)

Лактионов К.К.¹, Демидова И.А.², Агеев А.Г.³⁰, Бредер В.В.¹, Владимиров Л.Ю.³, Григорьев П.А.⁴, Гордиев М.Г.⁵, Гурина Л.И.⁶, Дидрих А.Ю.⁷, Иванова Е.А.⁸, Имянитов Е.Н.⁹, Карасева Н.А.¹⁰, Кекеева Т.В.¹¹, Кириллова Н.А.¹², Козлов В.В.¹³, Коломиец С.А.¹⁴, Мироченко М.Н.¹⁵, Моисеенко В.М.¹⁶, Мусаева Н.Э.¹⁷, Поддубный В.В.¹⁸, Поляков И.С.¹⁹, Пономаренко Д.М.²⁰, Рагулин Ю.А.²¹, Сакаева Д.Д.²², Соловьева Е.П.²³, Стаценко Г.Б.²⁴, Филиппов А.А.²⁵, Филлипенко М.Л.²⁶, Хайленко В.А.^{1,29}, Шевелева Л.П.²⁷, Карасева В.В.^{28,29}

Место работы: 1. РОНЦ им. Н.Н. Блохина, г. Москва; 2. Московская городская онкологическая больница № 62, г. Москва; 3. Ростовский Научно-Исследовательский онкологический институт, г. Ростов-на-Дону; 4. Окружная клиническая больница, г. Ханты-Мансийск; 5. Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Казань;

6. Приморский краевой онкологический диспансер, г. Владивосток; 7. Оренбургский областной клинический онкологический диспансер, г. Оренбург; 8. Краевой клинический центр онкологии, г. Хабаровск; 9. НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург; 10. Городской клинический онкологический диспансер, г. Санкт-Петербург; 11. Медико-генетический научный центр РАМН, г. Москва; 12. Томский областной онкологический диспансер, г. Томск; 13. Новосибирский областной онкологический диспансер, г. Новосибирск; 14. Областной клинический онкологический диспансер, г. Кемерово; 15. Челябинский областной клинический онкологический диспансер, г. Челябинск; 16. Научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи, г. Санкт-Петербург; 17. Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского, г. Красноярск; 18. Московский областной онкологический диспансер, г. Балашиха; 19. Краевая клиническая больница № 1-ЦГХ им. проф. С.В. Очаповского, г. Краснодар; 20. Областной онкологический диспансер, г. Иркутск; 21. МРНЦ МЗ РФ, г. Обнинск; 22. Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства Здравоохранения Республики Башкортостан, г. Уфа; 23. Областной клинический онкологический диспансер, г. Архангельск; 24. Клинический онкологический диспансер, г. Омск; 25. Городская клиническая больница № 1, г. Новосибирск; 26. Лаборатория молекулярной диагностики, г. Новосибирск; 27. Областной клинический онкологический диспансер № 1, г. Волгоград; 28. АстраЗенека Россия, г. Москва; 29. РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва; 30. Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Барнаул
e-mail: tatiana.shcherbakova@astrazeneca.com

Рак легкого является самой частой причиной смерти от рака во всем мире. По оценкам, на него приходится почти каждый пятый случай смерти (1,59 миллионов смертельных исходов, 19,4% от общего количества смертей). В России эта патология занимает 1-е место в общей структуре смертности от злокачественных новообразований (Каприн А.Д., Старинский В.В., 2015). Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) является наиболее распространенным, его доля составляет 80–85% от общего числа злокачественных опухолей легкого (Лориган П, 2009).

Несмотря на успехи в ранней диагностике и стандартном лечении, приблизительно 70% НМРЛ диагностируется в распространенной стадии и имеет плохой прогноз (Каприн А.Д., Старинский В.В., 2015). Примерно 70% опухолей легкого диагностируются и классифицируются по стадиям на основании небольших биопсий или цитологических образцов, а не образцов, полученных при хирургическом вмешательстве (Travis, 2011). Таким образом, именно эти образцы доступны для последующего молекулярно-генетического тестирования для определения мутационного статуса опухоли, в том числе мутации в гене эпидермального фактора роста (EGFR).

В России распространенность мутаций EGFR хорошо известна по данным анализов, выполненных в парафиновых образцах опухолевой ткани – около 10,1% среди пациентов НМРЛ и 19,2% среди пациентов с подтипом аденокарцинома (Тюляндин С.А., 2015).

К сожалению, российские данные в отношении частоты мутаций EGFR при выполнении анализа в цитологических образцах, ограничены, несмотря на то, что значительная доля морфологической верификации НМРЛ производится именно с помощью цитологических методов. Кроме того, существу-

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

ет очень мало данных о корреляции между распространенностью мутаций EGFR в цитологических образцах и плазме крови, о профиле мутаций EGFR в момент прогрессирования. Не менее важна информация о принятых методах ведения пациентов и эффективности различных лечебных опций у российских больных с EGFRm+.

Данное исследование позволит не только оценить распространенность и типы мутаций EGFR в цитологических образцах и циркулирующей опухолевой ДНК у нелеченных больных распространенным НМРЛ до начала лечения и в момент прогрессирования, но и получить информацию, необходимую для лучшего понимания особенностей EGFRm+-ассоциированного НМРЛ (эпидемиология, клиническое течение) у российских пациентов.

Материалы и методы. Исследование ORTUS – многоцентровое, неинтервенционное, проспективное исследование с целью определения распространенности мутаций EGFR у нелеченных российских больных с цитологически верифицированным распространенным НМРЛ.

В исследовании примут участие примерно 300 пациентов, проживающих в Российской Федерации. У них будет проведен анализ мутаций гена EGFR (EGFR del746–750, EGFR L858R, EGFR T790M) в цитологических образцах и плазме крови.

Приблизительно 60 EGFR m+ НМРЛ будут проспективно наблюдаться в течение 1,5 лет после исходного визита в отношении течения заболевания и результатов лечения НМРЛ. Этим пациентам также будет проводиться молекулярно – генетический мониторинг (EGFR del746–750, EGFR L858R, EGFR T790M) в момент каждого (1-го, 2-го и последующих) эпизода прогрессирования или после 18 месяцев наблюдения (в случае отсутствия прогрессирования в ходе исследования). Для анализа будет использоваться циркулирующая опухолевая ДНК плазмы крови, а также гистологический или цитологический материал, если он будет получен на момент прогрессирования. На протяжении всего исследования будет собираться информация о проведенной терапии и течении заболевания.

Пациенты, у которых мутации EGFR не будут найдены будут иметь лишь исходную оценку и проследиваться не будут.

Регистрационный номер исследования: NCT02321046.»

Выживаемость и риск возникновения неблагоприятного исхода у больных первично-множественным метастатическим раком после лучевой терапии первой опухоли

Шунько Е.Л., Важенин А.В., Шаназаров Н.А.

Место работы: Южно-Уральский государственный медицинский университет

e-mail: nasrulla@inbox.ru

Цель. Определить выживаемость больных первично-множественным метастатическим раком после лучевой терапии первой опухоли с учетом вида (бета-терапия, гамма-терапия, фотонная-рентгеновская) и способа (близкофокусная, аппликационная, внешнее дистанционное облучение, внутрисполостная, дистанционная и внутритканевая, открытыми полями) лучевой терапии и риск возникновения неблагоприятного исхода после лучевого лечения.

Материалы и методы. Материалом исследования являлись архивные данные по лечению больных в Челябинском окружном онкологическом диспансере (ГБУЗ ЧОКОД). Мы выделили группу из 232 больных, у которых впоследствии после лучевой терапии первой опухоли возникли первично-множественные метастатические опухоли. Для статистической обработки результатов исследования мы использовали программы IBM SPSS Statistics Version 22.0.0.0; Statistica Version 10.0.0.0.

Результаты. Средний возраст больных на момент установления диагноза первичной опухоли составил 60,23 лет (от 18 до 85 лет). Интервал времени от появления первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем 91,81 месяц, интервал времени от начала лучевой терапии первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем 87,90 месяцев. В группах живых (134 человека) и умерших (98 человек) больных интервал времени от начала лучевой терапии первой опухоли до появления второй опухоли составил в среднем соответственно 97,05 и 75,42 месяцев.

При анализе сроков возникновения второй опухоли по критерию однородности дисперсий (статистика Ливиня) для сроков возникновения второй опухоли от начала лучевой терапии достоверные различия вышеуказанного показателя в группах живых и умерших получены не были ($p=0,156$). В результате проведенного однофакторного дисперсионного анализа определено, что дисперсия между средними значениями срока развития второй опухоли от начала лучевого лечения всего в 3,5 раза выше, чем внутригрупповая дисперсия (Критерий Фишера равенства дисперсий (F) = 3,545; $p=0,061$).

В среднем в группе пациентов, получивших лучевую терапию первой опухоли, пациенты прожили 129,41 месяцев от момента установки диагноза первой опухоли, 127,03 месяца от начала лучевого лечения первой опухоли и 37,64 месяца от момента появления второй опухоли. На следующем этапе исследований мы определили выживаемость больных в зависимости от вида лучевой терапии (бета-терапия, гамма-терапия, фотонная – глубокая рентгеновская, фотонная-рентгеновская). Среднее время выживания после бета-терапии и гамма-терапии было одинаковым и составило 204,00 месяца, после фотонной глубокой рентгенотерапии – 60,00 месяцев, после фотонной рентгеновской – 125,88 месяцев.

При определении выживаемости больных в зависимости от способа лучевой терапии (близкофокусная, аппликационная, внешнее дистанционное облучение, внутрисполостная, дистанционная и внутритканевая, открытыми полями) необходимо отметить, что среднее время выживания после применения близкофокусной терапии составило 83,25 месяца, после внешнего аппликационного облучения – 54,00 месяца, после внешнего дистанционного облучения, внутрисполостной терапии и сочетанной терапии (дистанционное и внутрисполостное облучение) время выживания было одинаковым и составило 204,00 месяца, после сочетания дистанционной и внутрисполостной терапии – 123,00 месяца и после облучения открытыми полями – 60,00 месяцев.

При определении риска возникновения неблагоприятного исхода после лучевого лечения больных в зависимости от вида и способа лучевой терапии оказалось, что риск возникновения неблагоприятного исхода при бета-терапии несколько повышался в интервалах 48 и 108 месяцев, при гамма-терапии – в интервалах 12, 36, 48 и 96 месяцев, при фотонной рентгеновской терапии риск возникновения неблагоприятно-

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

го исхода после лучевого лечения повышался в интервалах 36, 72 и 120 месяцев.

При близкофокусной лучевой терапии риск возникновения неблагоприятного исхода после лучевого лечения несколько повышался в интервалах 36 и 72 месяцев, при внешнем аппликационном облучении – повышался в интервале 48 месяцев, при внешнем дистанционном облучении – повышался в интервале 204 месяца, при внутрисполостной терапии – в интервале 96 месяцев, при сочетании внутрисполостной терапии и дистанционного облучения – в интервале 36 месяцев, при сочетании дистанционной и внутритканевой терапии риск возникновения неблагоприятного исхода после лучевого лечения повышался в интервалах 12 и 120 месяцев.

Заключение. Таким образом, наше исследование показало, что наибольшая выживаемость больных с первично-множественными метастатическими опухолями отмечается в группах больных после бета- и гамма-терапии с внешним дистанционным облучением первой опухоли, а наименьшая – в группе больных после глубокой фотонной рентгенотерапии и близкофокусной терапии первой опухоли. При этом риск возникновения неблагоприятного исхода после лучевого лечения повышался по интервалам неодинаково для различных видов и способов лучевой терапии.

Наш опыт применения центральных катетеров периферической установки (PICC)

Пронина А.М., Курмуков И.А., Обухова О.А., Кашия Ш.Р.

Место работы: ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Минздрава РФ

e-mail: belmar9@yandex.ru

Формирование венозного доступа, соответствующего целям противоопухолевого лечения, является важной составляющей сопроводительного лечения онкологических больных. Для проведения противоопухолевого лечения, длительной инфузионной терапии и повторных заборов крови возможна установка периферически имплантируемого центрального катетера (peripherally inserted central catheter, PICC), в настоящее время очень редко используемого в отечественной клинической практике.

Цель исследования. Получение собственного опыта установки и эксплуатации PICC при противоопухолевом и сопроводительном лечении.

Материалы и методы. Исследование проводилось с ноября 2013 по май 2015 года. Двадцати пациентам было установлено 20 периферически имплантируемых центральных катетеров с дистальным трехпозиционным клапаном Groshong (Bard), в том числе 10 – во второй половине 2013 года, и 10 – в середине 2014 года. Катетеры устанавливались через периферические или глубокие вены плеча; пункция вен проводилась под динамическим ультразвуковым контролем.»

После введения катетера на расчетную глубину проводилось рентгеновское исследование грудной клетки в двух проекциях для оценки локализации дистального конца катетера. Фиксировали: осложнения, связанные с установкой и эксплуатацией венозного доступа, длительность эксплуатации, удовлетворенность пациента сосудистым доступом. Перед проведением исследования был проведен семинар с участием врачей-онкологов и процедурных сестер терапевтических онкологических отделений, на котором разъяснялись показания к установке PICC и правила их эксплуатации. Правила эксплу-

тации катетера также разъяснялись каждому пациенту; при переводе пациента на амбулаторное лечение дополнительно проводилось обучение правильному уходу за местом выхода катетера из кожи.

Результаты. Во всех 20 случаях катетер PICC был успешно установлен на расчетную глубину и адекватно функционировал. В 2 случаях вены плеча при катетеризации были пунктированы дважды. По результатам рентгеновского контроля в 9 случаях потребовалось «подтягивание» катетера на 2–4 см в связи с расположением дистального конца в проекции правого предсердия. В одном случае дистальный конец катетера располагался во внутренней яремной вене на стороне катетеризации; в связи с повышенным риском тромбоза при длительном использовании катетер был удален на следующий день после установки.

Подкожные гематомы в месте катетеризации, во всех случаях небольшие и не требовавшие специального лечения, отмечены у 4 пациентов. Таким образом, успешность катетеризации PICC в нашем исследовании составила 95%, минорные осложнения пункции вен (подкожные гематомы места пункции) – в 20%.

У 11 пациентов было отмечено 15 поздних осложнений, связанных с сосудистым доступом:

- Тромботическая окклюзия катетера без клинических и ультразвуковых признаков тромбоза вен наблюдалась в 6 случаях. В 2 случаях частичной окклюзии проходимость катетеров была восстановлена внутрисосудистым лизисом тромбов урокиназой; в 4 случаях полной окклюзии катетеры были извлечены, в просвете всех этих катетеров визуализировались кровяные тромбы.
 - У одного пациента при контрольном ультразвуковом исследовании на 59 сутки после катетеризации диагностирован тромбоз v. basilica, не имевший каких-либо клинических проявлений.
 - Разрывы наружной части катетеров отмечены в 3 случаях нарушения правил эксплуатации. В 2 случаях повреждения возникли вследствие пережатия катетеров металлическими зажимами (в катетерах этого типа нет необходимости в использовании наружных зажимов), в 1 случае стенка катетера разорвалась при введении через него с высокой скоростью контрастного вещества при ангиографии (что не предусмотрено для катетеров этого типа). «
 - Инфекционные осложнения наблюдались у 2 пациентов. У 1 пациента через 20 суток после катетеризации развился целлюлит места входа катетера. У 1 пациента на 64 сутки эксплуатации катетера развился тромбофлебит и катетер-ассоциированный сепсис. В обоих случаях катетеры были удалены.
 - Три катетера были удалены непреднамеренно, что было связано с недостаточно надежной фиксацией пластырем при повторных перевязках места выхода катетера из кожи. В последующем катетеры фиксировались в месте выхода из кожи лигатурами.
 - В 7 случаях катетеры были удалены в связи с отсутствием показаний к их дальнейшей эксплуатации.
- Медиана стояния катетеров в исследовании составила 34 дня (от 1 до 229 суток; всего 744 дней). Частота инфекционных осложнений составила 1 случай на 372 дня использования катетеров.
- Полная удовлетворенность сосудистым доступом отмечена 7 пациентами.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Заключение. Имплантация PICC под динамическим ультразвуковым контролем – эффективный метод формирования сосудистого доступа у пациентов, нуждающихся в длительных и повторных внутривенных введениях лекарственных веществ. В подавляющем большинстве случаев причины преждевременного удаления катетера: тромботические окклюзии, непреднамеренные удаления, повреждения наружной части катетеров, – были связаны с нарушениями правил эксплуатации сосудистого доступа, и, после дополнительного обучения медицинского персонала и пациентов, были устранены.

Применение эрибулина во второй линии химиотерапии по поводу метастатического рака молочной железы

Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А., Сторожакова А.Э., Попова И.Л.

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

e-mail: lubovurievna@gmail.com

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения ингибитора динамики микротрубочек нетаксанового ряда эрибулина во 2 линии химиотерапии метастатического рака молочной железы (мРМЖ), прогрессирующего после химиотерапии антрациклинами и таксанами

Материалы и методы. В исследование включались пациентки с гистологически верифицированным первичным мРМЖ или метастазированием после радикального лечения, у которых зарегистрировано прогрессирование заболевания после 1 линии химиотерапии антрациклинами и таксанами (<6 мес.), в удовлетворительном общем состоянии (ECOG \leq 2), с исходно удовлетворительной функцией костного мозга, печени и почек, отсутствием метастазов в головной мозг, наличием измеримых метастатических очагов, химиотерапией антрациклинами и таксанами в анамнезе. Эрибулин вводился в струйно 1,4 мг/м² в 1 и 8 дни 21-дневного цикла.

Оценка эффективности противоопухолевой терапии производилась после каждых 2 циклов. Оценивались частота противоопухолевого ответа (RECIST), общая и безрецидивная выживаемость, токсичность химиотерапии.

Результаты. Проанализированы данные о 10 пациентках (6 из них подвергались лечению в рамках международного многоцентрового исследования 301) в возрасте от 38 до 58 лет, средний возраст 48,3 \pm 1,3 лет. 80% (8) из них (56–58 лет) были в менопаузе, у 20% (2) менструальная функция была сохранена.

70% (7) пациенткам с исходной распространенностью T2–3N0–2M0 было ранее проведено радикальное лечение, у 30% (3) был первичный метастатический процесс. Гистологически в 80% (8) имел место инфильтрирующий протоковый рак, в 20% (2) – дольковый. ИГХ варианты: люминальный В Her+ – 30% (3), Her+ гормонотрицательный – 30% (3), трижды негативный – 40% (4).

У всех пациенток имели место множественные висцеральные метастазы: изолированные в печень – 10% (1), изолированные в легкие и плевру – 10% (1), в печень и кости – 20% (2), в легкие, плевру и кости – 10% (1), поражение печени и легких – 10% (7), в том числе в сочетании с поражением мягких тканей и лимфатических узлов – 10% (3), костей – 10% (2) и надпочечников – 10% (1).

Пациентки получили от 4 до 8 циклов химиотерапии (8 циклов – 4, 6–3, 4–3). Основанием для прекращения лечения

являлись прогрессирование, либо непереносимая токсичность, либо желание пациентки. Контроль заболевания достигнут в 80% (8) случаев, включая 2 (20%) случаев частичной регрессии и 6 (60%) – стабилизации процесса, медиана общей выживаемости составила 16,3 \pm 3,1 мес., медиана выживаемости без прогрессирования 7,3 \pm 1,6 мес.

Среди нежелательных явлений отмечены: нейтропения 4 степени у 20% пациенток (2), что привело к снижению дозы препарата на 20%, нейтропения 3 степени у 20% (2), нейтропения 2 степени у 30% (3), анемия 2 степени – 10% (1), стоматит 2/3 степени – 10% (1), диарея 2 степени – 10% (1), повышение АЛТ > 1,5ВГН – 10% (1), тромбоз флебит – 10% (1), стенокардия 2 степени – 10% (1), присоединение герпетической инфекции 2 ст. – 10% (1).

Заключение. Применение Эрибулина во 2 линии химиотерапии при мРМЖ, резистентном к химиотерапии антрациклинами и таксанами, обеспечивает хороший контроль над опухолью и не сопровождается выраженной клинически значимой токсичностью.

Оценка эффективности природных и растительных компонентов в коррекции дисфункций молочных желез

Казанцева М.В., Покуль Л.В., Порханова Н.В., Цаплина Н.Н.

Место работы: Краснодарский краевой клинический онкологический диспансер

e-mail: Tkachenkonatali@yandex.ru

Цель исследования. Оценка патогенетического влияния гомеопатического средства Мастопол на молочные железы и на уровень секреции метаболитов эстрогенов 2 α -ОНЕ и 16 α -ОНЕ 1 в моче больных репродуктивного возраста в состоянии тотальной овариоэктомии и лучевой супрессии яичников на фоне приема эстрогенной и комбинированной заместительной гормонотерапии, а также

Дизайн: проспективное когортное исследование.

Материалы и методы. В работе представлены результаты перспективного клинического наблюдения и лабораторного обследования 137 женщин репродуктивного возраста в состоянии тотальной гистероовариоэктомии и химио-лучевой супрессии яичников. Средний возраст больных входящих в исследования соответствовал 38,78 \pm 0,85 (σ =5,7). В процессе исследования сформированы четыре группы. В группу I вошли 34 пациентки, перенесшие хирургическое лечение (простая, расширенная гистероовариоэктомия).

Группа II сформирована из 45 женщин, пролеченных комбинированными методиками (оперативное лечение в сочетании с лучевой (СЛТ) и полихимиотерапией (ПХТ)). Группу III составили 32 пациентки, получившие сочетанную лучевую терапию. Группу IV (группа сравнения) составили 26 женщин с доброкачественными заболеваниями внутренних половых органов, получившие хирургическое лечение в объеме простой тотальной гистероовариоэктомии.

Обследование пациенток проведено по плану, включающему сбор клинико-anamnestических данных, осмотр, пальпацию молочных желез, определение уровня 2 α и 16 α - гидроксиметаболитов эстрогенов в моче.

Результаты. У больных с гинекологическим раком (группы I, II и III) уровень 2 α -ОНЕ 1 и 16 α -ОНЕ 1 до начала приема ЗГТ превышал показатели больных группы IV половых органов в 1,3

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

и 1,9 раз соответственно. Однако, значимых различий изменений показателей по коэффициенту 2α -ОНЕ 1/ 16α -ОНЕ 1 у больных в основных группах (I, II, III) не наблюдалось.

Через 3 месяца на фоне перорального приема комбинированной ЗГТ у пациенток обнаружен активный рост концентрации гидроксиметаболитов. В частности, 2α -ОНЕ 1 имел рост в группах от 1,5 до 1,9 раз, 16α -ОНЕ 1 – в 1,4 раза. Анализ эффективности использования препарата Мастопол выявил, стабилизацию «защитного» 2α -ОНЕ 1 гидроксиметаболита на фоне достоверного снижения митогенного 16α -ОНЕ 1. Обращают на себя внимание и высоко достоверные различия в концентрации метаболитов 2α -ОНЕ 1 и 16α -ОНЕ 1 в показателях по обследуемым группам (при $U=6,4$, $p<0,0001$).

Уровень снижения экскреции 16α -ОНЕ 1 гидроксиметаболита отмечен во всех группах от 1,6 до 2,2 раз.

На фоне приема ЗГТ отмечается расширение протоков молочной железы и утолщение железистого компонента за счет влияния стероидного компонента. Через 3 мес. после начала приема препарата Мастопол отмечено достоверное улучшение показателей сонографии молочных желез. Во всех группах наблюдалось уменьшение железистого компонента и уменьшение протокового компонента в 2 раза.

Заключение. У больных с гинекологическим раком после специальных методов лечения в состоянии тотальной овариоэктомии и лучевой супрессии яичников имеет место гиперэкспрессия 2α -ОНЕ 1 и 16α -ОНЕ 1, причем наиболее повышена экскреция канцерогенного 16α -ОНЕ 1 метаболита. У пациенток с доброкачественными заболеваниями внутренних гениталий, в основе которых лежит дисфункция стероидгенеза возможно также наличие высоких концентраций эстрогенов метаболитов в моче.

Изменение плотности молочной железы характерно для всех женщин, страдающих онкопатологией. Оценка молочной железы у пациентов с доброкачественными заболеваниями внутренних гениталий также обнаружила гиперплазию молочной железы, с незначительно меньшими показателями.

На фоне терапии гомеопатическим препаратом Мастопол, содержащим широкий спектр биологически активных растительных ингредиентов, отмечено выраженное снижение экспрессии гидроксиметаболитов до референтных значений здоровых женщин, а также снижение плотности молочной железы.

Циторедуктивное лечение больных с множественными билобарными метастазами колоректального рака в печень с использованием радиочастотной термоабляции

Козлов А.М.

Место работы: ГБУЗ Самарский областной клинический онкологический диспансер.

e-mail: kozlov.aleksey85@gmail.com

Введение. Колоректальный рак остается одним из наиболее распространенных видов злокачественных новообразований человека. Весьма тревожным является тот факт, что при первичном обращении пациентов к врачу запущенные формы рака (IV стадии) диагностируются у 71,4% пациентов раком ободочной кишки и у 62,4% в случаях заболевания раком прямой кишки.

Основной причиной отказа от операции является техническая невозможность удаления всех метастатических очагов

с сохранением достаточного объема функционирующей паренхимы.

Актуальным остается поиск малоинвазивных методов лечения метастазов КРР в печени, целью которых является продление жизни пациентов. К таким методам относится радиочастотная термоабляция (РЧА), которая используется для локальной деструкции опухолевой ткани под воздействием радиочастотных волн.

Цель исследования. Улучшить ближайшие и отдаленные результаты циторедуктивного лечения больных с синхронными множественными билобарными метастазами колоректального рака в печени.

Материалы и метод. Проведено лечение 168 пациентов с диагнозом КРР 4 стадии с синхронными множественными билобарными метастазами в печени. В период с 2008 по 2013 годы у 78 больных (основная группа) циторедуктивное удаление опухоли сопровождалось термоабляцией метастатических образований. У 90 больных (контрольная группа) циторедуктивные операции на толстой кишке проводились без воздействия на метастатические очаги в печени. В послеоперационном периоде пациенты обеих групп получали химиотерапию по схеме FOLFOX.

Общее число выявленных метастатических очагов в основной группе составило 384, в контрольной - 443. Метастазы были множественные (4-6 образования) и располагались в печени билобарно.

Результаты исследования. В основной группе послеоперационные осложнения наблюдались у 9 (12%), в контрольной – у 13 (14%) пациентов ($p=0,140$). Возникшие осложнения были как общехирургическими, так и связанными с операцией на толстой кишке и печени. Осложнения после РЧА диагностированы у 4 пациентов (3,7%). Было выявлено, что применение метода РЧА значительно не влияет на увеличение числа послеоперационных осложнений.

В основной группе развитие острой сердечной недостаточности привело к летальному исходу у одного пациента (1,8%). В контрольной группе летальность составила 3,7%. Значимой разницы в показателях послеоперационной летальности выявлено не было ($p=0,136$). Сроки восстановления больных после операции и число возникших осложнений в группах исследования значительно не повлияли на длительность послеоперационного периода. Средняя продолжительность пребывания в стационаре пациентов составила в основной группе $13,15\pm 0,83$, а в контрольной - $12,18\pm 3,79$ койко-дня. ($p=0,170$).

Показатели трехлетней безрецидивной выживаемости в основной группе достигли 13% по сравнению с контрольной группой, где были получены лишь одногодичные результаты – 7,0%. Медианы безрецидивной выживаемости в основной и контрольной группах достигли 11 и 5 месяцев соответственно. Показатели четырехлетней общей выживаемости в основной группе достигли 7%, тогда как в контрольной группе были достигнуты лишь трехлетние показатели – 13%. Медиана общей выживаемости в основной и контрольной группах достигла 18 и 11 месяцев соответственно.

Выводы. Таким образом выполнение радиочастотной термоабляции множественных билобарных метастатических образований колоректального рака в печени при циторедуктивных операциях не ухудшает ближайшие результаты хирургического лечения, при этом значительно улучшает безрецидивную и общую выживаемость, по сравнению с пациентами, которым проводилась операция без воздействия на метастатические очаги.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Современный способ мониторинга больных метастатическим колоректальным раком*Ткачев М.В.**Место работы: Самарский Государственный Медицинский Университет**e-mail: m9277477577@mail.ru*

Обоснование. В современных экономически развитых странах колоректальный рак (КРР) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей. Неслучайно внедрение новых методов лечения, диагностики и мониторинга больных данным заболеванием является перспективным и социально значимой задачей.

Задачи. Разработать и внедрить в клиническую практику метод прогнозирования на дооперационном этапе риска развития прогрессии заболевания после выполнения радиочастотной термоабляции (РЧА) метастазов КРР в печени.

Материалы и метод. Проведено исследование результатов комбинированного лечения с применением чрескожной РЧА у 93 больных с единичными и множественными биллобарными метастазами КРР в печени, выявленными в различные сроки диспансерного наблюдения после удаления первичной опухоли. Проводился многофакторный анализ, изучающий влияние различных предикторов на риск развития рецидива и появления новых метастазов после проведения РЧА.

Результаты исследования. На основании проведенного исследования была создана математическая модель $P=1/1+2,71-z$, где p – вероятность того, что произойдет интересующее событие; $2,71$ – основание натуральных логарифмов; z – формула множественной линейной регрессии. В настоящем исследовании математическую модель строили в модуле логистической регрессии по алгоритму Вальда, с пошаговым исключением в программе SPSS.

При использовании этого метода первоначально брались в расчет все 11 предикторов, после чего они ранжировались и пошагово исключались в соответствии с их вкладом в модель. В результате была получена модель, включающая в себя 4 наиболее значимых предиктора (X1-X4): X1-число выявленных метастазов; X2-значение СЕА до операции в нг/мл; X3- значение СА19-9 до операции в Ед/мл; X4 - число метастазов размером от 2 до 3 см.

Далее приведена классификационная таблица, рассчитанная на основании вышеуказанной модели. Проведено сравнение результатов у 93 больных, полученных при выполнении КТ брюшной полости с целью выявления рецидива и прогрессии метастатического процесса (наблюдаемые результаты) и предсказанных результатов, полученных при помощи математической модели. Была просчитана чувствительность 95,5%, специфичность 100% и точность 96,8% данной математической модели.

Выводы. По результатам проведенного исследования была создана и внедрена в клиническую практику математическая модель, позволяющая рассчитать на дооперационном этапе степень риска развития прогрессии заболевания после выполнения радиочастотной термоабляции метастазов колоректального рака в печени. Применение данной модели позволяет выбрать наиболее эффективный алгоритм обследования больных после выполнения малоинвазивного лечения, что позволяет своевременно выявлять дальнейшую прогрессию заболевания.

Методики регионарной химиотерапии (РХТ) в лечении пациентов с нерезектабельным метастатическим поражением печени меланомой*Моисеенко А.В., Поликарпов А.А., Таразов П.Г., Коровина Я.В., Гранов Д.А.**Место работы: ФБГУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург, Россия**e-mail: med_moiseenko@mail.ru*

Цель исследования. Ретроспективный анализ методов РХТ применяемых в ФБГУ РНЦРХТ МЗ РФ у пациентов с нерезектабельным метастатическим поражением печени меланомой.

Материалы и методы. В нашей клинике за период с 2006 г. по 05.2015 г. под наблюдением и лечением находилось 9 пациентов с гистологически верифицированным метастатическим поражением печени увеальной (n=8) и дермальной (n=1) меланомой.

Средний возраст пациентов составил 59,2 лет. Временной период от момента удаления первичного очага до выявления метастатического поражения печени был от 1 до 276 (в среднем 65,8) мес. Проведено 36 курсов РХТ: маслянная химиоэмболизация печеночной артерии (МХЭПА, n=9) и химиоинфузия в печеночные артерии (ХИПА, n=4), и их сочетания (n=23).

Использовались следующие химиотерапевтические препараты: доксорубин (10–50мг), карбоплатин (150–450 мг), дакарбазин (200–400мг) и мустофоран (360–624мг). В качестве эмболизирующего агента применялся сверх жидкий липидол и/или коллагеновая губка. Каждому из пациентов выполнено от 1 до 18 (в среднем 4) цикла РХТ как самостоятельный метод (n=6), так и в сочетании с системной химиотерапией (n=3) этими же химиопрепаратами.

Результаты. В 15 из 36 случаев (41,6%) постэмболизационный период протекал с субфебрильной лихорадкой, которая проходила после инфузионной терапии на 2–4 сут. Одно (2,7%) осложнение в виде острой печеночной недостаточности удалось купировать гепатотропной инфузионной терапией.

Согласно данным mRecist, частичный ответ, стабилизацию и прогрессию по печени достигли в 11,2%, 33,3% и 55,5% случаев соответственно. СПЖ от начала лечения эндоваскулярными методиками была 7,7 месяцев. Шести, двенадцати и восемнадцати месячная выживаемость составила 44,4%, 22,2% и 11,2% соответственно.

Заключение. Методы РХТ при нерезектабельном метастатическом поражении печени меланомой являются безопасными и малоинвазивными. Осложнения, не требующие дополнительного хирургического вмешательства, возникли лишь в 2,7% случаев от общего числа процедур и позволили продлить жизнь пациентам до 8 мес.

Результаты комбинированного химиолучевого лечения у больных колоректальным раком с метастазами в печень*Мешечкин А.В., Корытова Л.И., Красникова В.Г., Сандалевская А.Г.**Место работы: ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург.**e-mail: 241lam1@mail.ru*

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Цель. Определение эффективности комбинированного химиолучевого лечения больных колоректальным раком (КРР) с метастазами в печень используя конформное облучение в режиме среднего фракционирования дозы и регионарного введения химиопрепаратов.

Материалы и методы. В исследование включены данные обследования и результатов лечения 21 пациента с нерезектабельными метастазами колоректального рака в печень. Стадию заболевания первичного очага устанавливали в соответствии с международной классификацией TNM на основании общепринятых методов обследования. При этом, рак прямой кишки диагностирован у 11 пациентов, рак сигмовидной кишки – у 9, рак ободочной кишки – у 1 пациента. Среди них – 13 женщин и 8 мужчин. Средний возраст пациентов составил $62,4 \pm 5,2$ года. Гистологическая структура опухоли была представлена аденокарциномой разной степени дифференцировки у всех пациентов.

Первичное лечение в объеме оперативного вмешательства было произведено в период 2007–2014 г. Системную химиотерапию на основе 5-фторурацила применяли у 12 пациентов, лучевую терапию на ложе первичного очага – у 10 пациентов. Сроки развития прогрессирования заболевания после оперативного лечения в среднем составляют 27 ± 12 мес. Наличие метастазов в печени КРР подтверждено данными ультразвуковых исследований (УЗИ), компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ), верифицировано посредством гистологического исследования после биопсии образований в печени.

Всем пациентам проведена конформная лучевая терапия на область образований в печени с дозой за фракцию 3,0 Гр, 17 фракций до суммарной очаговой дозы (СОД) 51 Гр. При химиотерапии первым этапом проводилась диагностическая ангиография сосудов печени. В зависимости от сосудистой архитектоники в печени у пациентов использовали химиоэмболизацию или химиоинфузию. В качестве химиопрепаратов использовали оксалиплатин или иринотекан. В последующем проводили системную химиотерапию (5–7 циклов).

Результаты. Лучевая терапия была проведена всем больным в полном объеме, без перерывов в лечении. Все пациенты перенесли лечение удовлетворительно. Анализ токсичности лечения показал, что такие осложнения как тошнота и рвота наблюдались после химиоэмболизации/инфузии у 13 пациентов и купировались применением антиэметиков в первый день лечения. Болевой синдром наблюдался у 5 пациентов после химиоэмболизации и на фоне симптоматической терапии снижался через 4–5 часов. Статистически значимых повышений уровня биохимических показателей крови (повышение значений АЛТ, АСТ, общего билирубина, ЩФ, ЛДГ, ГГТП) по окончании лечения не отмечалось.

При оценке непосредственной эффективности сочетания конформной лучевой терапии с регионарной химиотерапией, по данным обследований, через 6 недель от момента завершения лучевой терапии, частичный регресс опухолевых очагов достигнут у 7 пациентов, стабилизация опухолевого процесса – у 14. Прогрессирование болезни в виде появления новых очагов или увеличения размеров наибольшего измеряемого очага более 20% выявлено не было. У 5 пациентов после проведения ПЭТ/КТ отмечался полный метаболический ответ.

Заключение. Таким образом, комбинированное лечение больных с метастазами колоректального рака в печень, включающее регионарную химиотерапию и конформную лучевую терапию на область вторичного поражения печени до суммарной очаговой дозы 51 Гр позволяет достигнуть стабилизации опухолевого процесса у большинства пациентов при приемлемом уровне токсичности. Лучевая терапия в режиме среднего фракционирования разовой дозы при лечении метастазов КРР в печень является перспективным направлением в современной радиационной онкологии и требует дальнейшего исследования.

Анализ безубыточности при бизнес-планировании ПЭТ-центра в структуре специализированного учреждения

Карицкий А.П.

Место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н.Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Санкт-Петербург, Россия

e-mail: 9515321@mail.ru

Анализ безубыточности определяет объем продаж, который покрывает затраты на медицинскую услугу.

Целью исследования стало определение точки безубыточности при бизнес-планировании создания ПЭТ-центра в структуре специализированного учреждения.

Материалы и методы. В данном анализе отправными точками являются общие текущие вложения, а именно фонд заработной платы (3,6 млн. руб в год), инвестиции на расходный материал и на обслуживание оборудования ПЭТ-центра (180 млн. руб), а также годовая выручка при эксплуатации. На первом году эксплуатации ПЭТ-центра планируется выполнить до 10.000 исследований у 3400 онкологических больных и пациентов с сердечно-сосудистой патологией. Цена на услугу складывается из плановой производственной себестоимости (18.400 руб), спроса и психологических принципов и составляет в среднем 25.000 руб.

Результаты. Используя переменные выручки (250 млн. руб), общие затраты (183 млн. руб) и доли постоянных затрат (60%) проведено вычисление прибыли в зависимости от объема продаж, которая составила 67 млн. руб в год, и безубыточного объема – около 155 млн. руб. В настоящем проекте точка безубыточности равна 62%. Это означает, что выполнение 62% от запланированного объема медицинской услуги полностью покрывает все годовые затраты.

Заключение. В целом, полученные сведения доказывают окупаемость и эффективность проекта создания ПЭТ-центра в структуре онкологического учреждения. Анализ безубыточности на данный момент не универсален, но может выступать одним из инструментов оценки инвестиций и принятия решения об инвестировании в проекты, имеющие социальную и медицинскую направленность.

Используя такие количественные методы планирования, можно определять потенциальные прибыли и убытки, устанавливать цены продаж на медицинскую услугу и рассматривать возможности их снижения, решать вопросы об объемах производства/продаж продукции и т.п

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Прогностическая значимость метастатического поражения лимфатических узлов при раке большого дуоденального соска

Расулов Р.И.¹, Назарова Д.В.¹, Мозгунов Д.В.¹, Сонголов Г.И.²

Место работы: 1. Медицинская академия последипломного образования; 2. Иркутский государственный медицинский университет, г. Иркутск

e-mail: gava2010@yandex.ru

Цель. Изучить прогностическую значимость метастатического поражения лимфатических узлов при раке большого дуоденального соска.

Материалы и методы. За период 2001–2014 гг. в Иркутском областном онкологическом диспансере находилось на лечении 63 больных раком большого дуоденального соска (БДС). Во всех наблюдениях выполнена расширенная гастропанкреато-дуоденальная резекция. Отдаленная выживаемость изучена с помощью метода S. Cutler-F.Ederer. Многофакторный анализ проведен с использованием модели пропорциональных рисков Кокса.

Результаты. Послеоперационная летальность составила 3,1%, метастазы в лимфатических узлах выявлены в 46,0% наблюдений, 1-, 3-, 5-летняя выживаемости соответственно составили 64,3%, 41,1% и 29,2%. В наблюдениях с поражением более 20% лимфатических узлов (ПЛУ) как правило диагностировали низкодифференцированный рак, глубокое поражение стенки двенадцатиперстной кишки, инвазию в головку поджелудочной железы (ГПЖ), индекс Т 3-Т 4 и III–IV стадии опухолевого процесса.

Однофакторный анализ позволил выявить следующие значимые факторы прогноза: размер опухоли ($p=0,03$), дифференцировка опухоли ($p=0,01$), ПЛУ ($p=0,03$), количество пораженных лимфоузлов ($p=0,02$), группы лимфатических узлов ($p=0,03$), инвазия ГПЖ ($p=0,001$), индекс Т ($p=0,002$), стадия опухолевого процесса ($p=0,001$), содержание СА 19–9 ($p<0,001$) и наличие желтухи ($p=0,02$).

Многофакторный анализ показал, что факторы, связанные с прогнозом следующие: число метастатических лимфоузлов ($p=0,03$; гг: 1,283; 95% CI: 1,022–1,611), размер опухоли ($p=0,043$; гг: 1,736; 95% CI: 1,017–2,963) и повышенный уровень СА 19–9 ($p=0,003$; гг: 3,247; 95% CI: 1,504–7,010).

Заключение. ПЛУ – полезный фактор для предсказания прогноза радикального лечения рака БДС, в то время как число метастатических лимфатических узлов является наиболее важным фактором. Дальнейшее изучение ПЛУ, их локализацию и количество позволит улучшить выживаемость при раке БДС.

Возможности сонографии с эластографией в диагностике рецидива рака прямой кишки и мониторинге результатов химиолучевой терапии

Корытова Л.И., Жабина Р.М., Минько Б.А., Сандалевская А.Г.

Место работы: ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», г. Санкт-Петербург

e-mail: sandalik86@mail.ru

Цель исследования. Повышение эффективности ультразвуковой диагностики рецидивов рака прямой кишки.

Материалы и методы. В клинике РНЦРХТ обследовано 40 пациентов, 19 мужчин и 21 женщина в возрасте от 27 до

83 лет, средний возраст составил 60 +/-7,9 лет с установленным диагнозом рецидив рака прямой кишки. Во всех случаях было проведено оперативное лечение, гистологическая форма опухоли была представлена аденокарциномой разной степени дифференцировки.

Все больные получали химиолучевую терапию. При поступлении и в процессе динамического наблюдения проводилось УЗ-исследование с эластографией возможных локализаций рецидивов рака прямой кишки. В процессе химиолучевой терапии обследование было выполнено от 2-х до 4-х раз по определенному протоколу.

Обследование выполнялось на УЗ-системе «Aixplorer» фирмы «SuperSonic Imagine S.A.» (Франция) в В-режиме конвексным датчиком 3,5МГц трансабдоминальным и трансперинеальным доступом и внутриволостным датчиком 7,0МГц. С целью обнаружения рецидивного образования всем больным выполнялось обзорное УЗИ брюшной полости и области малого таза.

После проведения обследования в В-режиме включался режим эластографии. На последнем этапе проводилась количественная оценка упругости (в кПа). Во всех случаях оценивали локализацию рецидива, размеры, контуры, эхо-признаки продолженного роста, инвазии окружающих тканей. У больных с внутрикишечной локализацией рецидива при УЗИ помимо оценки размеров вновь выявленного патологического новообразования оценивали его структуру и распространенность по степени инвазии в стенку с учетом её слоистого строения. Наименьший обнаруженный рецидив в виде локального узлового образования в анастомозе после резекции прямой кишки размером 17мм, наибольший – рецидив в малом тазу размером 60*30мм. Во всех случаях при выявлении патологического новообразования использовали методику ультразвуковой эластографии, которая позволяла определить степень жесткости ткани. Все больные были обследованы методом УЗИ от 2-х до 4-х раз в динамике с целью оценки изменений опухоли и окружающих тканей на фоне проводимой терапии.

Результаты и их обсуждение. У большинства обследованных больных первичная опухоль была диагностирована в стадии Т 3 (16 человек) и Т 4 (20 человек), и лишь у 4 больных образование было выявлено на стадии Т 2.

Первичная опухоль локализовалась у 14 больных (35%) в нижнеампулярном отделе прямой кишки, у 6 (15%) – в среднеампулярном, у 4 (10%) – в верхнеампулярном и у 16 (40%) – в ректосигмоидном отделе.

В оцениваемой нами группе у половины больных (20 человек) рецидивы локализовались в клетчатке малого таза, у 8 человек – в области удаленного отдела кишки, у 6 человек образования выявлялись в мягких тканях (у четырех – в повздошных областях и у двоих – в мягких тканях спины). В зоне анастомоза внутрикишечно рецидив был выявлен у 4 больных и у двоих пациентов были диагностированы увеличенные лимфатические узлы повздошных областей с эхо-признаками злокачественного поражения.

Во всех случаях рецидивы были представлены гипоехогенными узловыми образованиями с неоднородной структурой.

При оценке выявленных рецидивов у 24 больных контуры образования были недостаточно четкими, что позволило нам предположить инвазию в окружающие ткани. У 8 больных контуры были неровными, с характерными звездчатоподобными «выпячиваниями», что было расценено как эхо-признаки продолженного роста. В 8 случаях было выявлено про-

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

растание в соседние органы (у двоих больных в тело и шейку матки и у шести больных – в семенные пузырьки).

В режиме эластографии при качественной оценке рецидивов во всех случаях мы получили картирование красным цветом, характеризующее зону интереса как более жесткую по сравнению с окружающими тканями; но цифровые значения сильно отличались (от 25кПа до 238 кПа).

Практически во всех случаях локализация и размер рецидивов по результатам ультразвуковой диагностики совпадали с данными магнитно-резонансной томографии. У 2-х пациентов с поражением зоны анастомоза по данным МРТ регистрировалась большая протяженность опухоли за счет воспалительной инфильтрации стенки кишки, при этом разница в оценке была менее 6мм. Таким образом, результаты сонографии были сопоставимы с результатами МРТ.

Заключения. Выполненное исследование показало высокую диагностическую эффективность комплексного УЗИ с эластографией сдвиговой волны в ранней диагностике рецидивов и продолженного роста рака прямой кишки.

Перфорация колоректального рака

Щаева С.Н., Нарезкин Д.В., Соловьев В.И.

Место работы: ГБОУ ВПО «Смоленский государственный медицинский университет», г. Смоленск.

e-mail: shaeva30@mail.ru

Целью данного ретроспективного исследования было оценить показатели прогноза, летальность при колоректальном раке, осложненном перфорацией злокачественной опухоли.

Материалы и методы. Исследованы результаты лечения 56 больных с колоректальным раком, осложненным перфорацией злокачественной опухоли, которые были пролечены за период 2001 по 2013 гг. в хирургических стационарах общей лечебной сети г. Смоленска. Средний возраст больных составил $67 \pm 1,5$, мужчин было 17 (30,4%), женщин 39 (69,6%). Все пациенты поступали по экстренным показаниям с неопределенным диагнозом острого хирургического заболевания органов брюшной полости.

Объективная оценка тяжести состояния проводилась на основе использования интегральной шкалы оценки SAPS II. Для оценки степени распространённости перитонита была использована классификация Савельева В.С. 2009 г. С целью динамической оценки тяжести состояния и эффективности лечебных мероприятий использовалась шкала MODS. При статистической обработке для сравнения качественных признаков использовался тест χ^2 , оценка выживаемости проводилась по методу Каплана-Майера.

Результаты. На основе интраоперационных критериев больные с перфорацией злокачественной опухоли толстой кишки были разделены на 2 подгруппы. В первую подгруппу вошло 31 больных (55,4%), у которых на фоне перфорации раковой опухоли наблюдался распространенный перитонит. Вторую подгруппу составили пациенты с перфорацией злокачественного новообразования с наличием местного перитонита $n=25$ (44,6%). По стадии заболевания (TNM 7 издание) больные распределились следующим образом: IIC $n=2$ (3,6%); IIIB $n=11$ (19,6%); IIIC- T 4bN1M0 $n=16$ (28,6%), T 4bN2M0 $n=13$ (23,2%); IV- $n=14$ (25%).

По степени дифференцировки преобладала низкодифференцированная аденокарцинома 60,7% ($n=34$), умереннодифференцированная составила 32,2% ($n=18$), недифференциро-

ванный рак – 7,1% ($n=4$). При перфорации злокачественной опухоли толстой кишки с наличием распространенного перитонита радикальные операции в один этап не проводились. Из многоэтапных оперативных вмешательств при левосторонней локализации опухоли проводились обструктивные резекции по типу операции Гартмана. В случае правосторонней локализации выполнялась правосторонняя гемиколэктомия с выведением обоих концов кишки на переднюю брюшную стенку в виде трансверзо- и илеостомы. Симптоматические операции в виде колостомы выполнены при местно-распространенном характере опухолевого роста и наличии отдаленного метастазирования.

В группе больных с перфорацией злокачественных опухолей толстой кишки осложненной распространенным перитонитом, отмечен высокий процент гнойно-септических осложнений в послеоперационном периоде.

Наибольший процент летальности наблюдался после паллиативных (71,4%) и симптоматических операций (61,3%) $p<0,05$. В группе больных с перфорацией злокачественных опухолей толстой кишки осложненной местным перитонитом большая частота летальности и послеоперационных осложнений была обнаружена после паллиативных операций (60% и 80% соответственно $p<0,05$).

Заключение. Возникающий на фоне перфорации злокачественной опухоли распространенный перитонит сопровождается тяжелым и крайне тяжелым состоянием больных. Таким образом, злокачественное новообразование толстой кишки и сепсис являются причиной высокой послеоперационной летальности в злокачественной перфорации.

Наибольшая частота данного тяжелого осложнения отмечена у лиц пожилого и старческого возраста на поздних стадиях заболевания. Многоэтапное хирургическое лечение имеет более удовлетворительные результаты. Хирургические вмешательства данному контингенту больных целесообразно выполнять в профильных отделениях.

Место проживания и выживаемость больных раком ободочной кишки: популяционный анализ по данным областного канцер-регистра

Лебедева Л.Н.^{1,2}, Вальков М.Ю.^{1,2}, Вторая О.М.², Красильников А.В.^{1,2}

Место работы: 1. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Архангельской области «Архангельский клинический онкологический диспансер», г. Архангельск; 2. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Северный государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Архангельск
e-mail: lebedevaln2012@yandex.ru

Цель. Провести эпидемиологический анализ влияния места проживания на выживаемость больных раком ободочной кишки (РОК) по данным Архангельского областного канцер-регистра (АОКР).

Материалы и методы. Для анализа отобраны все случаи РОК, зарегистрированные в базе данных АОКР в период с 2000 по 2013 гг. Сравнивали выживаемость больных РОК, проживающих в сельской и городской местности. Была выдвинута гипотеза о более низкой выживаемости сельских больных вследствие худшего экономического статуса и меньшего доступа

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

к специализированной диагностической и лечебной помощи. В качестве мер оценки выживаемости больных РОК выбрана опухолеспецифическая выживаемость (ОСВ).

Значимость различий в долях определяли с помощью критерия хи-квадрат. Различия в выживаемости при разделении по доступным в базе данных регистра исходным факторам больного, опухоли, методов лечения и периодов наблюдения были определены лог-ранговым методом. Статистически значимыми считали различия на уровне $p < 0,05$. Расчётные показатели представлены с 95% доверительными интервалами (95% ДИ). Коррекция с учётом степени влияния на выживаемость исходных факторов была проведена с помощью регрессионной модели пропорциональных рисков Кокса. Была построена модель ОСВ, с поправкой на пол, возраст, локализацию опухоли, стадию, тип лечения, гистологию, временной период. Введение параметров в множественную регрессионную модель осуществляли последовательно.

Для анализа данных были использованы программа Microsoft Office Excel 2007, статистическая программа Stata 13.0.

Результаты. Всего отобрано 4454 случая РОК. У 320 больных дата смерти совпала с датой установления диагноза, в анализ выживаемости, согласно рекомендациям МАИР, они не включены. Из оставшихся для анализа выживаемости 4134 больных РОК (1398 жителей сельской местности и 2736 – городов Архангельской области), за период наблюдения 2569 (62,1%) погибли.

Установлено, что у жителей городов ОСВ была выше, чем у жителей сельской местности: медианы выживаемости 23,1 мес. (95%ДИ 20,8–26,1) и 13,5 мес. (95%ДИ 12,1–16,4), соответственно, различия статистически достоверны ($\chi^2=28,2$, $p < 0,0001$).

Для выборки из 4134 наблюдений была построена значимая ($p < 0,001$) множественная модель пропорциональных рисков Кокса по критерию ОСВ. Коррекция на все доступные факторы не изменило различий в ОСВ, отношение рисков несущественно изменилось с 0,79 до 0,85 ($p < 0,001$).

Заключение. В нашем исследовании выявлено что выживаемость больных РОК, проживающих в городах, почти вдвое выше таковой у сельских жителей. Это можно объяснить социально-экономическими различиями: удаленностью от специализированной медицинской помощи и разницей в уровне жизни.

Возможности выявления рака желудка при трансабдоминальном ультразвуковом исследовании

Подольская Е.А., Киселёв И.Л., Воротынцева Н.С., Куденцова Г.В., Черкасов К.А.

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

Цель. Оценить возможности, определить особенности трансабдоминального ультразвукового исследования при выявлении рака желудка.

Материалы и методы. В исследование были включены 77 пациентов, проходивших обследование и лечение в Курском областном клиническом онкологическом диспансере в 2011–2013 гг. с диагнозом рак желудка. Проанализированы протоколы УЗИ в ЛПУ первичного звена Курской области, проводились сопоставления с данными УЗ-пересмотров, дру-

гих методов визуализации (компьютерной томографии, магниторезонансной томографии и др.), протоколами операций, гистологическим анализом и окончательным диагнозом.

Полученные результаты. При анализе учреждений проведения первичного ультразвукового исследования больных раком желудка получены следующие Результаты. по месту прикрепления – 53,2% (41 больных), в условиях ургентной службы – 3,9% (3 больных), в коммерческих структурах – 6,5% (5 больных), в онкологическом диспансере (амбулаторно) – 16,9% (13 больных), в онкологическом диспансере (стационарно) – 9,1% (7 больных), в Курской областной клинической больнице (КОКБ) – 7,8% (6 больных), прочее – 2,6% (2 больных) случаев.

Основной интерес представило выявление так называемого «симптома поражения полого органа» (СППО) при трансабдоминальном ультразвуковом сканировании. Данный термин существует с 1989 г. Он предложен З.А. Лемешко для характеристики опухолевого поражения пищеварительного тракта с позиций ультразвуковой диагностики. Визуализируется локальное утолщение стенки, снижение её эхогенности, нарушение дифференцировки слоёв.

В первичных протоколах УЗИ рак желудка был заподозрен в 19,5% (15) случаев. СППО был описан при проведении первичного УЗИ: по месту прикрепления – в 4 случаях, в онкологическом диспансере (амбулаторно) – у 5 больных, в онкологическом диспансере (стационарно) у 3 больных, в условиях ургентной службы и в Курской областной клинической больнице (КОКБ) – по 1 случаю, прочее – в 1 случае.

В 36 случаях в условиях онкологического диспансера производились пересмотры, при которых у 18 пациентов впервые были выявлены признаки СППО. При проведении статистических расчётов при повторе УЗИ в онкологическом диспансере СППО достоверно чаще ($p < 0,05$) выявлялось после проведения первичного УЗИ по месту прикрепления (77,8% – 14 случаев).

Общее количество пациентов, включённых в исследование, у которых при УЗИ был заподозрен рак желудка (если суммировать случаи первичной диагностики и пересмотров) – 42,9% (33) случаев.

Таким образом, трансабдоминальное ультразвуковое сканирование в выявлении подозрения на рак желудка занимает достойное место. Однако поиск СППО полноценно осуществляется не на всех этапах обследования, часто является «случайной находкой» или выявляется при обследовании в специализированных лечебных учреждениях. Возможно, акцентирование внимания специалистов ультразвуковой диагностики на этой проблеме при выполнении УЗИ органов брюшной полости позволит улучшить диагностику рака желудка.

Оценка полиморфизма гена UGT1A1 в прогнозировании иринотекан-индуцируемой токсичности при проведении химиотерапии колоректального рака (КРР)

Водолажский Д.И., Абрамова Н.А., Владимирова Л.Ю., Двандненко К.В.

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону
e-mail: rnioi@list.ru

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

В общемировой статистике заболеваемости раком злокачественные опухоли толстой кишки занимают третье место среди мужчин и второе среди женщин. При лечении КРР, помимо хирургического лечения важнейшую роль играют и методы химиотерапии, направленные как на замедление опухолевого роста, так и предотвращение появления новых метастазов. Одним из широко используемых в химиотерапии КРР препаратов является ингибитор топоизомеразы 1 типа иринотекан. Применение данного препарата в химиотерапии КРР позволяет добиться объективного эффекта у 35–45% пациентов, а в комбинации со фторурацилом и лейковорином увеличивает общую выживаемость пациентов практически вдвое.

Использование иринотекана часто приводит к развитию серьезных побочных эффектов, таких как диарея и нейтропения. Согласно данным исследований, основным фактором, приводящим к развитию токсических эффектов при использовании иринотекана является, ассоциированный с ТАТА-боксом полиморфизм гена UGT1A1, кодирующего уридиндифосфат глюконозилтрансферазу. Ген UGT1A1 представлен разными аллельными вариантами, общее число которых доходит до 33, однако клинически значимыми для метаболизма иринотекана являются *6 и *28 аллели.

Цель. Оценить полиморфизм гена UGT1A1 в прогнозировании иринотекан-индуцируемой токсичности при проведении химиотерапии колоректального рака.

Материалы и методы. Исследование полиморфизма аллельных вариантов *6 и *28 гена UGT1A1 было проведено у 38 пациентов (18 мужчин, 20 женщин) с I–IV стадиями развития КРР в возрасте от 34 до 78 лет методом пироквенирования. Распределение опухолей по гистологическому типу было следующим: аденокарцинома G2 (86,8%, n=33), аденокарцинома G3 (7,9%, n=3), плоскоклеточный рак – 5,3% (n=2); по локализации процесса: сигмовидная кишка – 14 пациентов (36,8%), ободочная – 11 пациентов (28,9%), прямая – 6 пациентов (15,8%), слепая кишка – 3 пациента (7,9%) и ректосигмоидный отдел – 4 пациента (10,6%).

Для проведения молекулярно-биологического исследования использовали ДНК, выделенную из венозной крови пациентов с помощью набора QIAamp® DNA Blood Midi Kit (Qiagen, Germany) согласно протоколу производителя. Все дальнейшие процедуры по получению продукта для пироквенирования и его анализу проводили в соответствии с методикой, рекомендованной производителем (Qiagen).

Результаты. Анализ полученных результатов показал, что все вошедшие в исследование пациенты в зависимости от статуса гена UGT1A1 распределились по трем группам риска развития токсических эффектов иринотекана: низкой, средней и высокой. Низкий риск развития токсических эффектов при планировании терапии иринотеканом имели 36,8% пациентов с диким генотипом по аллелям *6 и *28.

Пациенты из групп с умеренным и высоким риском развития токсических эффектов имели мутантный гетерозиготный генотип *28 в 47,4% и мутантный гомозиготный генотип *28 в 13,2%. Мутантный гетерозиготный генотип *6 обнаружен только в 2,6%, а мутантный гомозиготный генотип *6 не обнаружен. Заключение. Таким образом, более 60% пациентов с РТК при планировании адьювантной химиотерапии нуждаются в назначении изначально более низких, чем рекомендованные дозы иринотекана.

Разработка нового режима II линии химиотерапии при метастатическом колоректальном раке

Воронцова К.А., Добрава Н.В., Вахабова Ю.В., Вышинская Г.В.

Место работы: отделение химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
e-mail: v_karina@mail.ru

Цель исследования. Разработать новый режим II линии химиотерапии метастатического колоректального рака (мКРР) с использованием иринотекана и ралтитрекседа. Оценить эффективность и побочные эффекты.

Материалы и методы. В исследование были включены 24 больных мКРР, которым ранее проводилась I линия терапии по поводу метастатической болезни. Удаление первичной опухоли выполнено у всех пациентов. Локализация первичной опухоли в прямой кишке отмечалась у 10 (41,7%) пациентов, в ободочной кишке – у 14 (58,3%) пациентов. В адьювантном режиме 4 (16,7%) пациента получали оксалиплатинсодержащие режимы, при этом в 3-х (12,5%) случаях отмечалось ранее прогрессирование заболевания. По поводу мКРР химиотерапию с использованием только фторпиримидинов получили 2 (8,3%) больных, с включением оксалиплатина и фторпиримидинов – 19 (79,2%) больных.

У 4 (16,7%) пациентов отмечена рефрактерность к проводимой терапии с включением оксалиплатина. Эффективность терапии I-й линии составила: ЧР – 28,7%, СТ – 47,6%, ПГ – 23,8%, ВВП – 8,3 месяцев. К моменту назначения комбинации иринотекан + ралтитрексед 1 зона метастатического поражения определялась у 9 (37,5%) больных, 2 зоны метастатического поражения отмечались у 12 (50,0%) больных, 3 зоны – у 2 (8,3%) пациентов. У 1 (4,2%) пациента имелось поражение брюшины. 17 (70,8%) пациентов имели метастазы в печень ± другие органы. Из них у 14 (58,3%) имелось билобарное поражение с числом метастазов более 5.

Размеры метастазов более 4 см отмечены у 8 (33,3%) больных, при этом у 2 (9,5%) пациентов размеры метастазов в печени достигали 11 см. Значительное увеличение уровня РЭА (более 50 нг/мл) зарегистрировано у 11 (45,8%) больных. В целом исходно повышенный уровень РЭА (> 5 нг/мл) отмечался у 20 (83,3%) пациентов. Всего 24 больным было проведено 138 курсов химиотерапии II линии в режиме: иринотекан 125 мг/м² в виде 90-минутной инфузии в 1 и 8 день, ралтитрексед 2,6 мг/м² в виде 15-минутной инфузии после иринотекана в 1 день, цикл лечения – 3 недели.

Результаты. Объективный эффект оценен у всех 24 пациентов. Частичная регрессия достигнута у 4 (16,7%) больных. Стабилизация болезни зарегистрирована у 15 (62,5%) больных. Таким образом, контроль над болезнью достигнут у 19 (79,2%) больных. Прогрессирование заболевания зарегистрировано у 5 (20,8%) пациентов. Из 20 больных с исходно повышенным уровнем РЭА (> 5 нг/мл) более чем у половины (55,0%) отмечен маркерный эффект. При этом у 8 (40%) пациентов отмечалось значительное снижение РЭА более чем на 50%. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 4,8 (от 2,0 до 25,4) месяцев. Медиана общей выживаемости – 22,5 месяцев.

При проведении химиотерапии наблюдалась токсичность, характерная для иринотекана и ралтитрекседа. Побочные эффекты 3–4 степени отмечены в 13,9% случаев в виде повышения уровня печеночных трансаминаз, нейтропении, диареи, астении. Коррекция режима требовалась не часто.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Одновременная редукция дозы иринотекана на 20–30% и ралтитрекседа на 50% была проведена у 5 больных. В связи с токсичностью отмена введения иринотекана на 8-й день химиотерапии была выполнена на 9 курсах у 8 больных. Зарегистрирована отсрочка начала 14 курсов химиотерапии на 7–14 дней у 9 больных.

Одновременное снижение дозы препаратов и отсрочка начала следующего курса зарегистрирована у 6 больных на 6 курсах. Астения III степени длительностью 4 дня отмечена дважды у 1 больного и не потребовала коррекции проводимой терапии. Среди других побочных эффектов, не потребовавших коррекции проводимого лечения, в пределах 1–2 степени отмечались: анемия, гипербилирубинемия, тошнота, рвота, повышение температуры тела длительностью 1–2 дня без признаков инфекции после введения ралтитрекседа.

Выводы. Разработанный режим химиотерапии II линии на основе иринотекана и ралтитрекседа у больных мКРП показал высокую эффективность, позволив достичь контроля над болезнью в 79,2% и частичных регрессий в 16,7% случаев. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 4,8 месяцев, медиана общей выживаемости – 22,5 месяцев. Токсичность 3–4 степени не превышала 14%.

Корреляция интратуморальных CD8 Т-лимфоцитов, нейтрофилов и эозинофилов с морфологическими особенностями и клиническим течением аденокарцином желудочно-кишечного тракта

Беляк Н.П.¹, Кутукова С.И.¹, Манихас Г.М.¹, Раскин Г.А.², Иваськова Ю.В.¹, Жукова Н.В.¹

Место работы: 1. ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург; 2. ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», г. Санкт-Петербург

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

Цель. Целью нашего исследования явилось желание выявить взаимосвязи и взаимодействие между Т-цитотоксическими (CD8) лимфоцитами, эозинофилами и нейтрофилами и основными характеристиками опухоли и демографическими данными пациентов.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением с июня 2013 года находилось 15 пациентов – 9 мужчин и 6 женщин с аденокарциномой ЖКТ, проходивших лечение в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер». Возраст пациентов варьировал от 39 до 69 лет, медиана возраста составила 59 лет.

У 6 (40%) пациентов (2 женщин и 4 мужчин) была диагностирована аденокарцинома желудка или кардиоэзофагеального соединения – группа 1: кардиоэзофагеальный рак – у 1 пациента и поражение желудка – у 5. При первичной постановке диагноза у 2 пациентов опухолевый процесс расценен, как T4N2M0. У 2 пациентов опухолевый процесс сразу же был диссеминированным (T4N2M1): у 1 пациента выявлен канцероматоз брюшины и у 1 – кроме поражения брюшины выявлены метастазы в печень и заброшенные лимфатические узлы. У 1 пациентки опухоль стадирована, как T4NxM1 с прорастанием первичной опухоли желудка в грудную клетку с поражением легких. 1 пациентка проходила лечение у гинеколога с подозрением на заболевание яичников, однако после верификации процесса в яичниках диагностирована аденокарци-

нома желудка, впоследствии нашедшая свое подтверждение по результатам ФГДС; с учетом данным обследований и отсутствия признаков прорастания серозной оболочки, опухолевый процесс у данной пациентки стадирован, как T3NxM1 (у данной пациентки, у единственной, среди всех пациентов, находившихся под наблюдением, не было произведено удаления первичной опухоли).

9 пациентов (60%), из них 6 женщин и 3 мужчин, страдали заболеванием толстой кишки – группа 2: у 1 пациента первичная опухоль локализовалась в поперечном отделе ободочной кишки, у 2 – в области селезеночного изгиба ободочной кишки, 4 пациента страдали аденокарциномой сигмовидной кишки, и у 2 пациентов диагностирована опухоль прямой кишки. Только у 6 из 9 наблюдаемых было произведено удаление первичного опухолевого очага. У 5 пациентов этой группы при первичной постановке диагноза отдаленных метастазов выявлено не было: у 2 патентов процесс расценен, как T3NxM0, и у 3 – как T4N0M0, T4N1M0 и T4N2M0. Остальные 4 пациента имели зарегистрированные отдаленные метастазы в печень (1 – T4N0M1, 2 – T4N1M1, 1 – T4NxM1), а у 1 из них обнаружено еще и поражение отдаленных лимфатических узлов.

Все пациентам проводилось комплексное лечение по общепринятым стандартам лечения данных нозологических форм заболеваний с обязательным проведением контрольных обследований в рекомендованные сроки.

С целью выявления возможных факторов прогноза течения заболевания произведено иммуногистохимическое исследование первичной опухоли всех пациентов для количественной оценки степени лимфоидной инфильтрации на основании экспрессии антигена CD8, произведена количественная оценка эозинофилов в строме опухоли и в ближайшем микроокружении, а также оценена воспалительная реакция путем подсчета нейтрофилов. Количественный подсчет проводился в 8 полях зрения, что соответствует площади 1 кв.мм.

Результаты. При ИГХ-исследовании у пациентов получены следующие результаты.

Показатель нейтрофильного звена микроокружения варьировал в пределах от 0 до 1000 клеток в кв.мм.: средний показатель составил 267,9000 + 126,7314 (95% CI от –18,7864 до 554,5864; p=0,0637); медиана количества нейтрофилов составила 55,5000 кв.мм. (95% CI от 20,5498 до 703,6053).

Эозинофильный компонент варьировал в пределах от 0 до 32 клеток в кв.мм. Средний показатель количества эозинофилов и его медиана составили: среднее количество эозинофилов – 13,4000 + 3,5440 клеток (95% CI от 5,3829 до 21,4171; p=0,0043), медиана – 10 клеток (95% CI от 5,3750 до 26,7751). Экспрессия CD8 колебалась в пределах от 26 до 624 клеток/кв.мм., средний показатель составил 264,0000 + 54,6843 (95% CI от 140,2954 до 387,7046; p=0,0009), медиана – 241,5000 (95% CI от 117,2998 до 379,0500).

Нами произведена попытка выявления корреляционных зависимостей определяемых показателей, характеризующих клеточное микроокружение и лимфоидную инфильтрацию опухоли, с основными критериями заболевания и демографическими характеристиками пациентов. Количество нейтрофилов обратно коррелирует с наличием регионарных метастазов при постановке первичного диагноза (критерий N), $r = -0,8422$ (95% CI от –0,9708 до –0,3384; p=0,0087).

Выявить корреляционную зависимость количества эозинофилов с основными характеристиками опухолевого процесса на данной выборке выявить не удалось.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Экспрессия CD8 обратно коррелировала с дифференцировкой опухоли, $r = -0,5974$ (95% CI от $-0,8916$ до $0,05172$; $p=0,0682$).

Имеется уверенная тенденция к прямой корреляции количества эозинофилов и наилучшего ответа, достигнутого в ходе лечения: $r = 0,5455$ (95% CI от $-0,1281$ до $0,8747$; $p=0,1029$), а также тенденция к обратной корреляции уровня нейтрофилов с наилучшим ответом опухоли на лечение: $r = -0,4264$ (95% CI от $-0,8325$ до $0,2779$; $p=0,2192$).

Сравнение показателей иммунофенотипа опухоли и ее микроокружения между собой на данной выборке достоверных корреляционных зависимостей не выявило.

Произведена оценка выживаемости пациентов обеих групп, получены следующие данные: медиана общей выживаемости составила 24 месяца (95% CI от 18,0000 до -); на настоящий момент времени все пациенты живы.

Проведенный многофакторный анализ с построением модели Кокса показал следующие результаты. На общую выживаемость вероятность влияния экспрессии CD8 составила $p=0,5648$ (95% CI of Exp(b) от 0,9974 до 1,0047), вероятность влияния нейтрофильного компонента – $p=0,8995$ (95% CI of Exp(b) от 0,9982 до 1,0015), а эозинофильного – $p=0,2419$ (95% CI of Exp(b) от 0,9700 до 1,1298). Общий уровень значимости модели Кокса составил $p=0,6612$. Столь низкая значимость исследуемых показателей связана, по всей видимости, с малым объемом выборки, что говорит о необходимости дальнейшего исследования.

Заключение. Проведенное нами исследование свидетельствует о несомненной прогностической значимости компонентов иммунофенотипа аденокарцином ЖКТ и ее микроокружения.

Поздние стадии колоректального рака, результаты лечения

Китаев А.В.², Петров П.В.¹, Зубрицкий В.Ф.³, Айрапетян А.Т.², Гасанов А.Г.²

Место работы: 1. ЦВКГ им А.А. Вишневого, г. Красногорск; 2. ГКА им. Маймонида, г. Москва; 3. ФГБОУ ВПО МГУПП, г. Москва

e-mail: ellen2107@mail.ru

В основу наших разработок положен принцип интраоперационной антибластии, обуславливающий снижение уровня обсеменности внутрибрюшного пространства опухолевыми агентами и уменьшение абсолютного числа митозов раковых клеток.

Материалы и методы. В исследование включено 859 пациентов, находившихся на лечении в колопроктологическом центре госпиталя с апреля 1996 по 2010 годы. Мужчин было – 60,0%, женщин – 40,0%. Из них пациентов старше 60 лет было около 56%.

Исследуемый контингент больных был распределен на 4 группы по видам оперативных вмешательств: I группа – 264 человека (30,7%) – радикальные операции с применением метода внутрибрюшной гипертермической химиотерапии (ВГХТ); II группа – 76 человек (8,5%) – циторедуктивные оперативные вмешательства также с использованием ВГХТ; III группа – 346 человек (40,3%) – радикальные операции без гипертермической химиотерапии и IV группа – 173 человек (20,1%) – циторедуктивные операции также без применения ВГХТ. Группы больных сопоставимы по распространенности опухолевого процесса, возрасту и полу.

Из 859 больных у 610 выполнены радикальные операции, в том числе у 264 (I группа) с применением ВГХТ. 249 пациентам проведены циторедуктивные оперативные вмешательства, в том числе 76 (II группа) с применением ВГХТ. Послеоперационная летальность составила 94(11,0%), из них в I группе радикальных операций с ВГХТ – 12(4,5%), во II группе циторедуктивных операций также с ВГХТ – 8(10,5%), в III группе радикальных операций без ВГХТ – 44(12,7%) и в IV группе циторедуктивных операций также без ВГХТ 26(15,6%).

Результаты. Анализ отдаленных результатов лечения показал, что рецидив колоректального рака в течение 3-х лет во всех группах диагностирован у 128 человек. В I группе (радикальные операции с ВГХТ) до 14 месяцев рецидив не был отмечен. В сроки от 14 до 36 месяцев рецидив развился у 46(17,4%) больных, в виде внебрюшинных метастазов рака. Следует отметить, что канцероматоз брюшины ни у одного из этих пациентов не был зафиксирован.

Во II группе (циторедуктивные операции с ВГХТ) рецидивы начали наблюдаться после 6 месяцев. Всего они были у 294 пациента (54%), все эти больные оперированы повторно. Срок возникновения рецидивов колебался от 6 до 30 месяцев. При этом 16 больным были выполнены повторные циторедуктивные операции с использованием ВГХТ, а 5 больным такие операции были проведены трижды, а двум пациенткам – семикратно. При повторных оперативных вмешательствах мы отметили три важные особенности:

Первая: новые очаги рака были единичные, небольших размеров; Вторая: оставленные при ранее выполненных операциях по разным причинам очаги канцероматоза размерами до 5 мм (при муцинозных аденокарциномах до 10 мм) полностью регрессировали и были замещены рубцовой тканью; Третья: в брюшной полости мы не наблюдали спаечного процесса.

В III группе (радикальных операций без ВГХТ) прогрессирование заболевания наблюдалось у 84,9% пациентов, при этом у 145 (42%) из них обнаружен канцероматоз брюшины. В IV контрольной группе (циторедуктивные операции без ВГХТ) рецидив диагностирован у 158 (89,7% случаев). Рецидивы возникали в сроки от 3 до 24 месяцев.

Анализ продолжительности жизни показал, что фактическая 5-летняя выживаемость при проведении радикальных оперативных вмешательств с использованием гипертермической химиотерапии в I группе составила 66,5%, что в 6,9 раза превышает показатели контрольной III группы (9,7%). А при проведении циторедуктивных операций 5-летняя продолжительность жизни во II группе больных (с ВГХТ) составила почти 22%, что в 2,4 раза выше чем в IV группе (без ВГХТ) – 9,1%.

Кроме фактической выживаемости пациентов мы использовали и методику оценки актуаральной выживаемости. Расчеты актуаральной выживаемости выполнены по Cutler-Ederer (1958), а также по методике С.М. Волкова (1998), которая широко применяется онкологическом научном центре им Н.Н. Блохина. На основании данных актуаральной выживаемости нами были получены следующие показатели для исследуемых и контрольных групп. У больных, которым были выполнены радикальные операции 5-летняя актуаральная выживаемость составила: в I группе с ВГХТ – 55,0%, в III группе без ВГХТ – 5,4%.

У больных, перенесших циторедуктивные операции, 5-летняя теоретическая выживаемость была следующей: во II группе с ВГХТ – 40,3%, в IV группе только 6,1%. Достоверность показателей подтверждена Лог ранк тестом (Log rank test).

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Сравнительный анализ фактической и актуаральной выживаемости показал, что показатели 5-летней выживаемости при проведении радикальных оперативных вмешательств с использованием внутрибрюшной гипертермической химиотерапии (I группа) в 6,9 раза превышают показатели контрольной группы (III группа), а при проведении циторедуктивных операций – в 2,4 раза (II и IV группы).

Применение внутрибрюшной гипертермической химиотерапии увеличивает безрецидивный период в среднем в 2 раза. **Вывод.** Таким образом, метод внутрибрюшной гипертермической химиотерапии обладает высокой клинической эффективностью и способствует увеличению безрецидивного периода и продолжительности жизни пациентов.

Влияние индуцированной гипертермии на иммунный статус у пациентов при поздних стадиях раковой болезни

Китаев А.В.², Айрапетян А.Т.², Шарпов Г.Н.¹, Зубрицкий В.Ф.³, Быховец И.В.²

Место работы: 1. Центральный военный клинический госпиталь им. А.А. Вишневого, г. Красногорск; 2. ГКА им. Маймонида, г. Москва; 3. ФГБОУ ВПО МГУПП, г. Москва
e-mail: ellen2107@mail.ru

Целью исследования. Оценить состояние клеточного и гуморального иммунитета у больных с поздними стадиями колоректального рака в пред- и послеоперационный периоды оперативных вмешательств с применением метода внутрибрюшной гипертермической химиотерапии (ВГХТ).

Задача исследования. Изучить степень влияния ВГХТ на параметры клеточного, гуморального и неспецифического иммунитета и оценить характер иммунологических изменений при различных видах оперативного вмешательства.

В исследовании участвовало 148 человек, находившихся на лечении в ЦВКГ им. А.А. Вишневого с 1996 года по 2011 годы по поводу распространенного колоректального рака. I группа – 36 человек (24,3%), которым были проведены радикальные операции (РО) с применением метода внутрибрюшной гипертермической химиотерапии (ВГХТ). II группа – 40 человек (27,0%), после циторедуктивных вмешательств (ЦО), также с использованием ВГХТ. III группа – 37 человек (25,0%), РО без применения ВГХТ, группа IV – 35 человек (23,7%) ЦО без применения ВГХТ.

Подтверждением данного положения является достоверное увеличение показателя Ea-РОК ($p < 0,05$) в I группе в ранний послеоперационный период в 1,6 и 3,0 раза, а во II группе в 2,5 и 4,5 раза соответственно по сравнению с исходными значениями.

Аналогичные изменения мы наблюдали со стороны субпопуляций Т-лимфоцитов: так активность Т-киллеров в I группе на 4–7 сутки после операции возросла в 1,2 раза, а на 11–14 сутки – в 2,0 раза по сравнению с дооперационным уровнем. Аналогично во II группе показатели возросли в 1,5 и 1,7 раза. Соответственно возрос иммунорегуляторный индекс, интегральный показатель которого для пациентов I и II групп соответствовал значению 1,3 (нижняя граница нормы).

Отсутствие непосредственных факторов угнетения цитотоксических реакций, продуцируемых опухолевыми клетками, способствует восстановлению функций иммунологического надзора в полном объеме, а низкий процент осложнений при

ВГХТ, включая и инфекционные, обеспечивает целенаправленное воздействие Т-клеточного звена иммунитета на соответствующие субстраты в специфических клетках-мишенях. Максимальная циторедукция при распространенном колоректальном раке способствует активизации иммунных реакций, в первую очередь клеточного иммунитета. Повышение абсолютного числа натуральных киллеров и цитотоксических лимфоцитов является мощным дополнительным фактором в борьбе с опухолью, наряду с циторедукцией и химиотерапией.

Достоверно установленные значения сниженных показателей Т-клеточной активности в поздние сроки наблюдений подтверждаются клиническими и гисто-морфологическими исследованиями: у 37 пациентов III группы (25%) и 35 пациентов IV группы (23,7%) в период от 6 до 12 месяцев развивался рецидив рака, в 52,4% случаев сопровождающийся канцероматозом брюшины.

Вывод. Метод ВГХТ оказывает непосредственное положительное влияние на иммунные процессы в организме и способствует нормализации иммунных показателей, особенно в позднем послеоперационном периоде. Уменьшение объема опухолевой массы и ВГХТ способствует увеличению удельного веса пролиферирующих клеток, улучшению клеточного распределения кислорода, снижению активности Т-супрессоров и количества резистентных клонов, деблокируют иммунную систему и активируют иммунный ответ.

Опыт лечения метастатического колоректального рака (мКРР): продолжение антиEGFR-терапии со сменой линии химиотерапии

Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А.

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России», г. Ростов-на-Дону
e-mail: pylulkin@mail.ru

Тактика лечения пациентов с мКРР при прогрессировании заболевания на фоне химиотерапии + антиEGFR-терапии претерпевает изменения, в частности, доказана целесообразность продолжения антиEGFR-терапии в прежнем режиме со сменой линии химиотерапии (FOLFIRI на FOLFOX), как демонстрирует рандомизированное исследование 2 фазы CAPRI-GOIM.

Цель. Оценить эффективность и безопасность применения Цетуксимаба в комбинации с FOLFIRI в качестве второй линии терапии у больных мКРР с диким типом KRAS, которые ранее получали Цетуксимаб в комбинации с FOLFOX в первой линии.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с гистологически верифицированным мКРР и диким типом KRAS (исходно генерализованные формы или метастазирование после радикального лечения), в удовлетворительном общем состоянии (ECOG ≤ 2), с исходно удовлетворительной функцией костного мозга, печени и почек, отсутствием метастазов в головной мозг, наличием измеримых метастатических очагов, не получавшие в адьювантном режиме препараты иринотекан или оксалиплатин. В 1 линии терапии пациенты с мКРР получали лечение в комбинации FOLFOX-6 + Цетуксимаб.

Цетуксимаб вводился в дозировке 400 мг/м² в первое введение, затем по 250 мг/м² еженедельно. Во 2 линии терапии

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

пациенты получали лечение в комбинации FOLFIRI + Цетуксимаб в прежнем режиме. Оценка эффективности противоопухолевой терапии производилась после каждых 2 циклов. Оценивались частота противоопухолевого ответа (RECIST), общая выживаемость, безрецидивная выживаемость после 1 и 2 линии лекарственной терапии, токсичность химиотерапии 1 и 2 линии лекарственной терапии.

Результаты. Проанализированы данные о 9 пациентах (5 мужчин, 4 женщины) в возрасте от 38 до 58 лет, средний возраст $48.3 \pm 1,3$ лет. 77.8% (7) из них имели исходно генерализованный КРР, у 22.2% (2) была зарегистрирована генерализация после радикального лечения. Гистологически в 77.8% (7) имела место аденокарцинома G2, в 22.2% (2) – аденокарцинома G3. У всех пациентов имели место множественные висцеральные метастазы: изолированные в печень – 33.3% (3), изолированные в легкие и плевру – 22.2% (2), поражение печени и легких – 44.4% (4), в том числе в сочетании с поражением костей – 22.2% (2).

Пациенты получили от 6 до 8 циклов химиотерапии 2 линии (FOLFIRI) + Цетуксимаб в прежнем режиме. Контроль заболевания достигнут в 88.9% (8) случаев, включая 2 (22.2%) случаев частичной регрессии и 6 (66.7%) – стабилизации процесса. Медиана выживаемости без прогрессирования после 1 линии терапии составила 12.3 ± 2.6 мес, после 2 линии терапии – 6.5 ± 2.8 мес, медиана общей выживаемости не достигнута.

Среди нежелательных явлений отмечены: нейтропения 3 степени у 22.2% (2), нейтропения 2 степени у 33.3% (3), анемия 2 степени – 11.1% (1), стоматит 2/3 степени – 22.2% (2), диарея 2 степени – 66.7% (6), тромбоз – 11.1% (1), которые хорошо поддавались медикаментозной коррекции и не потребовали отмены препарата. Кожная токсичность, связанная с Цетуксимабом, отмечалась у всех пациентов: угревая сыпь 2–3 степени у 77.8% (7), кожный зуд 2 степени у 33.3% (3), панариций 1–2 степени – 33.3% (3), блефарит 1–2 степени – 11.1% (1), гипертрихоз – 22.2% (2).

Заключение. Применение во 2 линии терапии мКРР комбинации FOLFIRI после 1 линии терапии FOLFOX на фоне продолжения терапии Цетуксимабом обеспечивает адекватный контроль над опухолью и не сопровождается выраженной клинически значимой токсичностью, что подтверждает целесообразность продолжения антиEGFR-терапии в прежнем режиме со сменой линии химиотерапии при лечении мКРР.

Возможности магнитно-резонансной томографии в диагностике и оценке эффективности проводимой неоадьювантной терапии рака прямой кишки

Башеев В.Х., Золотухин С.Э., Крюков Н.В., Бондаренко Н.В., Кияшко А.Ю., Совпель И.В., Гуляр А.Н., Чистякова Е.А.

Место работы: Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, г. Донецк

e-mail: dimaco1986@gmail.com

Цель работы. Оценить возможности магнитно-резонансной томографии для оценки распространенности процесса и эффективности проведенного неоадьювантного химиолучевого лечения у больных раком прямой кишки.

Материалы и методы. В республиканском онкологическом центре им. проф. Г.В. Бондаря с конца 2014 года пролечено 176 больных раком прямой кишки, которым на догоспитальном этапе с целью определения распространенности процесса

выполнено МРТ малого таза. (исследование проводилось на аппарате MAGNETOM Concerto, Siemens 0,2Т). Для визуализации структур малого таза предпочтительнее использовать режим Т 2-ВИ. Всем пациентам с установленным диагнозом Т 3, N0–2, M0 был проведен неоадьювантный курс лечения, который заключался в проведении курса лучевой терапии РОД 5 Гр, СОД 25 Гр на фоне внутривенной, либо эндолимфатической химиотерапии 5-фторурацилом. Пациентам, прошедшим курс химиолучевой терапии, для оценки эффективности проведенного лечения МРТ выполнялось повторно через 4 недели перед планируемым хирургическим вмешательством.

Результаты. При первичном исследовании пациентов по местному распространению опухолевого процесса Т 3, CRM «–» был диагностирован у 94 (53,4%) пациентов, Т 3, CRM «+» был диагностирован у 82 (46,6%) пациентов. При первичном исследовании метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов (размеры лимфатических узлов были более 6 мм) было установлено у 74 (42%) пациентов.

После проведенного химиолучевого лечения, при контрольной магнитно-резонансной томографии через 4 недели, было отмечено, что из 82 пациентов, изначально имевших критерий Т 3 CRM «+», на фоне выраженной положительной динамики перевести в критерий Т 3, CRM «–» удалось у 38 (52,8%) пациентов. 34 пациента, у которых по местному распространению процесс остался тем же, были направлены на проведение второго этапа химиолучевой терапии.

При морфологическом изучении лимфатических узлов операционного материала было отмечено, что метастатическое, по нашим данным, поражение имелось только у 51 (69%) из 74 пациентов, у которых при первичном исследовании заподозрено метастатическое поражение.

Заключение. Результаты проведенных исследований позволяют сделать вывод о том, что магнитно-резонансная томография малого таза позволяет точно определить распространенность процесса и может являться критерием для планирования неоадьювантного и хирургического этапов лечения больных раком прямой кишки

Адьювантная внутриартериальная полихимиотерапия трижды негативного рака молочной железы

Седаков И.Е., Богданов Б.А., Кравцова В.Н., Бутенко Е.В., Смирнов В.Н.

Место работы: Республиканский онкологический центр им. проф. Г.В. Бондаря, г. Донецк

e-mail: dimaco1986@gmail.com

Цель исследования. Изучить эффективность внутриартериальной полихимиотерапии ВАПХТ в комплексном лечении трижды негативного рака молочной железы (ТНРМЖ). Наиболее часто диагностируемым злокачественным новообразованием у женщин остается рак молочной железы (РМЖ).

Трижды негативный подтип заболевания составляет от 10 до 20% случаев, и характеризуется отсутствием трех основных рецепторов: к эстрогену, прогестерону и онкогену HER-2\\neu, что делает невозможным использование антиэстрогенной и таргетной терапии в комплексном лечении данной формы заболевания. Трижды негативный (ТН) РМЖ характеризуется агрессивным течением, максимальным риском рецидива в течение первых трех лет после хирургического лечения, а также быстрым метастазированием и снижением продолжительности жизни.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Материал и методы исследования. В слепое рандомизированное исследование были включены 324 больные ТНРМЖ 2б – 3а стадии, в возрасте от 18 до 65 лет. Согласно протокола исследования пациентки были разделены на две группы. Всем больным первой (152 пациента) и второй группы (172 пациента) на первом этапе выполнялась радикальная мастэктомия по Маддену. Различие между группами заключалось в том, что в первой группе выполнялось оперативное вмешательство с интраоперационной катетеризацией внутренней грудной артерии через верхнюю надчревную артерию. В адьювантном режиме пациентки первой группы получали 6 циклов адьювантной ВАПХТ по схеме CAF, пациенткам второй группы проводилось 6 циклов системной ПХТ по схеме CAF. Далее всем больным был проведен послеоперационный курс лучевой терапии на послеоперационный рубец и пути лимфооттока.

Результаты исследования. Изучены отдаленные результаты лечения – показатель трехлетней выживаемости у пациенток первой группы составил 89,7%, у пациенток второй группы – 85,6%. Значимая разница установлена при изучении показателя пятилетней выживаемости, который в первой группе составил 82,7% и во второй группе – 65,6%.

Заключение. Адьювантная внутриартериальная полихимиотерапия улучшает отдаленные результаты комплексного лечения трижды негативного рака молочной железы в сравнении с системной полихимиотерапией, и может являться методикой выбора в лечении этой группы пациентов.

Опыт лечения больных раком внепеченочных желчных протоков с применением брахитерапии

Седаков И.Е., Богданов Б.А., Семикоз Н.Г., Жильцов А.В., Антипов В.Н., Грабовский О.А., Бондарь А.В.

Место работы: Республиканский онкологический центр им. проф. Бондаря Г.В., г. Донецк
e-mail: dimaco1986@gmail.com

Цель исследования. При холангиоцеллюлярном раке в большинстве случаев лечение сводится к дренирующим операциям и проведению химиолучевой терапии. Дистанционная лучевая терапия имеет ограниченное применение в связи с невозможностью подвести к этой зоне высокой дозы излучения из-за тесного соседства с критическими органами. Альтернативой в данном случае может выступать брахитерапия. В связи с чем целью данного исследования было проанализировать результаты лечения больных раком внепеченочных желчных протоков с применением брахитерапии.

Материалы и методы. В РОЦ им. проф. Г.В. Бондаря за период 2013–2014 года пролечено 11 больных с верифицированной местнораспространенной и метастатической холангиокарциномой, осложненной механической желтухой с применением внутрисветовой лучевой терапии. Брахитерапия проводилась с использованием аппарата GammaMed Plus HDR фирмы Varian с радиоизотопом иридий (192). Суммарная очаговая доза составила 20 Гр.

Всем больным была выполнена лапаротомия. Дренаж-проводник для внутрисветового аппликатора устанавливался во всех случаях интраоперационно.

У 8 больных для ликвидации желтухи оперативному вмешательству предшествовало чрескожно-чреспеченочное дренирование желчевыводящих протоков под УЗИ-контролем. У больных с раком дистального отдела холедоха на высоте

механической желтухи выполнялась холецистэктомия, дренирование по Вишневному и подведение дренажа к опухоли через культю пузырного протока для последующего проведения брахитерапии.

Результаты. Разработанная методика лечения неоперабельного рака внепеченочных желчных протоков была выполнена 11 пациентам. В 3 случаях брахитерапия была дополнена дистанционной лучевой терапией на метастазы в печень. Во всех случаях в плане комбинированного лечения больные получали химиотерапию по стандартным схемам, из них 5 больным выполнялась внутриартериальная полихимиотерапия через катетер, установленный в печеночную артерию интраоперационно.

Выживаемость в представленной группе наблюдения составила 82,2%, 51,3%, 35,7% за 6, 12, 24 месяцев соответственно и коррелировала со стадией заболевания. У 1 больного на фоне проведения брахитерапии выявлен сегментарный тромбоз воротной вены, который разрешен консервативно. У 2 больных курс брахитерапии был временно приостановлен из-за явлений холангита.

Заключение. Данная методика позволила подвести более высокую дозу облучения к опухоли, обеспечивая минимальную частоту и тяжесть проявления постлучевых осложнений со стороны критических органов. Сопоставляя полученные нами данные результатов лечения и данные, представленные в литературе, можно сделать вывод, что брахитерапия может рассматриваться как эффективный метод при лечении рака внепеченочных протоков.

Взаимосвязь показателей окислительного стресса с агрегационной способностью тромбоцитов у больных колоректальным раком

Добровольская М.М., Матвеева И.И., Горожанская Э.Г., Свиридова С.П.

Место работы: ФГБУ РОНЦ им.Н.Н.Блохина МЗ РФ
e-mail: marina.dobrovolskaya.1975@mail.ru

Цель. Изучить показатели окислительного стресса в тромбоцитах крови больных колоректальным раком и определить взаимосвязь их с агрегационной способностью.

Материалы и методы. В тромбоцитах крови у 57 больных колоректальным раком до начала лечения были изучены показатели антиоксидантной системы. Из них у 21 были обнаружены метастазы, у 36 больных метастазы выявлены не были. В качестве контроля были обследованы 40 практически здоровых людей (контрольная группа). Антиоксидантный статус изучали в тромбоцитах, выделенных из свежеснятой крови с добавлением гепарина и отмытых глюкозо-солевым буферным раствором.

В полученной пробе определяли уровень показателей окислительного стресса (суммарное содержание метаболитов оксида азота- NOx, уровень супероксиддисмутазы-CuZn СОД и малонового диальдегида-МДА, а также содержание глутатиона) иммуноферментными методами. Агрегационную способность тромбоцитов определяли на агрегометре фирмы «Chrono-Log» (USA). Число тромбоцитов определяли на гематологическом анализаторе Advia 120 (Bayer, USA).

Результаты. При определении показателей антиоксидантной системы тромбоцитов больных с первично выявленным колоректальным раком и практически здоровых людей вы-

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

явлены чёткие различия между ними. Так содержание СОД было повышенным на 16% ($p < 0,05$) по сравнению с нормой, тогда как содержание МДА оказались достоверно сниженными в 1,7 ($p < 0,05$). Обнаружена корреляционная связь между содержанием СОД и МДА ($r = 0,48$, $p = 0,0001$). Исследования содержания глутатиона в тромбоцитах обнаружили чёткое снижение его уровня (в 5,2 раза) по сравнению с нормой ($p < 0,001$).

Уровень NOx не отличался от нормы и был равен $7,7 \pm 0,3$ мкмоль/мг белка тромбоцитов, при нормальных значениях $7,8 \pm 0,4$. Медиана этого метаболита независимо от процесса метастазирования равнялась $7,0$ мкмоль/мг белка тромбоцитов. В тромбоцитах крови больных с метастазами и без метастазов показатели содержания СОД, МДА и глутатиона между собой не отличались.

Число тромбоцитов у всех обследованных больных оказалось на 35,4% выше нормы ($p < 0,01$).

При исследовании агрегационной способности тромбоцитов у больных колоректальным раком не было выявлено никаких достоверных отклонений от нормы как у больных с метастазами, так и при их отсутствии.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют об изменениях в системе антиоксидантной защиты тромбоцитов больных колоректальным раком по сравнению с контрольной группой, не зависящие от распространенности злокачественного процесса и заключающиеся в повышении содержания СОД, снижении уровня глутатиона и содержания МДА, стабильности концентрации оксида азота. Несмотря на достоверное повышение числа тромбоцитов, корреляционных связей изучаемых показателей и их агрегационной способностью не обнаружено.

Эпидемиология рака желудка в Красноярском крае

Боякова Н.В.^{1,2}, Зуков Р.А.^{1,2}, Слепов Е.В.², Модестов А.А.^{1,2}
Место работы: 1. ГБОУ ВПО КрасГМУ им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск; 2. КГБУЗ КККОД им. А. И. Крыжановского, г. Красноярск
e-mail: slepov99@mail.ru

Рак желудка (РЖ) – злокачественное новообразование (ЗНО), развивающееся из эпителия желудка. Данная патология многие годы занимает верхние строчки в структуре заболеваемости и смертности от ЗНО. Распространенность рака желудка в мире крайне неоднородна, существуют обширные регионы с высокой заболеваемостью (от 30 до 100 на 100 000 населения), и столь же обширные зоны с низкой заболеваемостью. Наиболее высокая заболеваемость в мире отмечена у мужчин Японии (114,7) наиболее низкая 3,1 – в США среди белых женщин. Государства бывшего СССР относятся к странам с высокими показателями заболеваемости РЖ, при этом заболеваемость значительно ниже в Узбекистане, Таджикистане, Грузии и максимальна в Белоруси (46,8), России (40), странах Прибалтики (34–31,1).

Цель. Изучить эпидемиологические показатели при РЖ в Красноярском крае для оценки эффективности мероприятий по ранней диагностике ЗНО, проводимой в регионе в рамках Концепции развития онкологической службы.

Материалы и методы. В работе были использованы данные регионального канцер-регистра КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», а также данные МНИОИ им. П.А. Герцена –

филиала ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России по состоянию онкологической помощи населению России за 2009–2014 гг.

Результаты. В Красноярском крае РЖ занимает 4 место по заболеваемости среди других ЗНО (6,3%) и 2 место среди причин смертности (10%), уступая только ЗНО трахеи, бронхов и легких. На начало 2015 г. на учете с этим заболеванием состояло 2608 человек (91,5 на 100 000 населения), причем 55,1% из них находились на наблюдении более 5 лет.

Анализ данных распространенности РЖ в Красноярском крае позволяет выявить интересные закономерности. Обращает на себя внимание интенсивный рост раннего выявления данной патологии. Под ранним выявлением понимается обнаружение заболевания на 1–2 стадиях. В Красноярском крае этот показатель демонстрирует рост на протяжении нескольких лет. Так, в 2011 г. на ранних стадиях было выявлено 10,3% всех пациентов с РЖ, тогда как на конец 2014 г. – 31,7%. Значительному увеличению показателя раннего выявления РЖ способствовал увеличение активного выявления данного ЗНО (5,4% от всех выявленных случаев в 2014 г.).

Стоит отметить снижение запущенности РЖ. Так, в 2014 году РЖ 3 и 4 стадии был диагностирован у 60,3% пациентов, что ниже, чем аналогичные показатели по России и Сибирскому федеральному округу (67,0% и 64,4% соответственно). Летальность пациентов с РЖ уменьшилась с 22,1% в 2009 г. до 13,7% в 2014 г., что ниже аналогичных показателей в России и Сибирском федеральном округе (17,6% и 15,9% соответственно).

Заключение. Из приведенных данных видно, что ситуация с заболеваемостью РЖ в Красноярском крае остается напряженной, особенно в сопоставлении с современными общемировыми тенденциями роста заболеваемости ЗНО всех локализаций.

Однако, тот факт, что по многим показателям Красноярский край показывает лучшие результаты среди иных регионов России, может свидетельствовать об эффективности проводимых мероприятий по раннему выявлению ЗНО в регионе.

Первый опыт установки и использования подкожно имплантируемых инфузионных венозных систем (портов)

Кононов В.Н., Шепиль А.В., Кононов В.Н.
Место работы: Луганский республиканский клинический онкологический диспансер, г. Луганск
e-mail: dr.kononov@mail.ru

Введение. Одним из основных критериев проведения адекватной химиотерапии является безопасная доставка протимоопухолевых препаратов в сосудистое русло. В связи со стремительным развитием химиотерапии и использованием режимов непрерывного длительного введения цитостатиков онкологическим больным, периферический венозный доступ не всегда удовлетворяет потребностям из-за развития местных осложнений. Подавляющее большинство протимоопухолевых препаратов вводится внутривенно, в связи с чем, иногда развиваются такие серьезные осложнения как экстравазация и флебит.

Частота местных реакций невелика – не более 15%, но они приносят пациентам не меньше беспокойства, чем системные реакции, и, безусловно, снижают качество жизни больных. При экстравазации интенсивность поражения окружающих

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

тканей зависит от вида и концентрации химиопрепарата и в некоторых случаях приводит не только к косметическим дефектам, но и обширным некрозам кожи, подкожной клетчатки с вовлечением прилежащих фасций и мышц. Частота экставазации в специализированных отделениях химиотерапии составляет от 0,1 до 6%.

В результате флебита, как правило, развивается облитерация просвета вены, что затрудняет получение адекватного венозного доступа и ограничивает возможности дальнейшего лечения пациентов. Для обеспечения центрального венозного доступа с целью введения лекарственных препаратов доктором Мюллером (США) в 1984г были предложены имплантационные системы постоянного венозного доступа (порты).

Цель исследования – изучить технические аспекты установки и оценить ближайшие результаты применения подкожных венозных портов.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 35 человек. Возраст пациентов составлял от 32 до 69 лет. 33 больным планировалась длительная и циклическая химиотерапия в режимах FLOT, FOLFOX, FOLFIRI, DE GRAMONT, проведение которой требует длительной непрерывной инфузии 5-фторурацила в венозную систему с использованием центрального доступа. 2 больным порты установлены в связи с отсутствием периферического венозного доступа. Во всех случаях установлены венозные порты POLYSITE® 3007 (Франция). Оперативное вмешательство проводилось под местной анестезией в условиях рентгеноперационной. Под ультразвуковым наведением выполнялась чрескожная пункция правой яремной или подключичной вен. По Сельдингеру через интратрадиосер в верхнюю полую вену проводили центральный венозный катетер и под рентгеноскопическим контролем дистальный его конец устанавливали в проекции кава-атриального соединения.

В 2-х случаях в качестве доступа использовали правую подключичную и в 33-х случаях правую яремную вены. В подкожной клетчатке подключичной области на стороне установки формировали ложе, куда с помощью туннелера подкожно проводили катетер. Порт соединяли с катетером и, не допуская перегиб последнего, погружали в ложе. После контрольной рентгеноскопии, убедившись, что катетер расправлен и без дополнительных перегибов, рана ушивалась послойно наглухо. По окончании процедуры имплантации иглой Губера систему порт-катетер промывали физиологическим раствором с гепарином. Для инфузии порт использовали не ранее чем на вторые сутки после имплантации.

Результаты. Имплантация инфузионной системы была технически успешной у всех 35 больных. Во всех случаях послеоперационная рана зажила первичным натяжением, швы сняты на 10–12 сут. 33-м пациентам проводилась химиотерапия в режиме длительной непрерывной инфузии цитостатиков с помощью микроинфузионной помпы. 2 больным с отсутствием периферического венозного доступа имплантация порта позволило продолжить химиотерапевтическое лечение. За период наблюдения в сроки от 4 до 18-ти месяцев у всех пациентов местных и общих осложнений связанных с портом не было. У 34-х больных порты функционируют, 1 пациентка умерла через 5 мес после имплантации порта в связи с прогрессированием опухолевого процесса.

Залючение. Установка подкожных венозных портов с центральным доступом является малотравматичной и безопасной операцией.

Пролонгированное введение химиопрепаратов в высокой концентрации через порт не сопровождается побочными кожными реакциями, что имеет большое значение для пациентов, которым требуется долгосрочная и циклическая терапия. Низкий риск осложнений и безопасность работы с портами позволяет широкое использование этих устройств в практике современной медицины.

Новые подходы в лечении гормонозависимого рака молочной железы (РМЖ)

Фараджев О.Ф., Рафиева Н.Т., Ахадова А.Т.

Место работы: Военный госпиталь Министерства национальной безопасности Азербайджанской Республики
e-mail: nigar@rafievs.com

РМЖ занимает второе место в мире по уровню смертности женщин от злокачественных образований. Определенные гормональные и репродуктивные факторы повышает риск заболеть РМЖ у более 50% женщин. Лечение усложняется еще и тем, что большинство заболевших обращаются за медицинской помощью на поздних стадиях РМЖ.

Одним из эффективных методов лечения метастазирующего РМЖ (мРМЖ) является химиотерапия (антроциклины и таксаны) и гормонотерапия (антиэстрогены, ингибиторы ароматазы) [1].

Современная противоопухолевая стратегия лекарственного лечения мРМЖ направлена на увеличение общей выживаемости, снижение токсичности лечения и повышения качества жизни больных с учетом первичной и приобретенной резистентности опухоли [2]. Примером тому, является изменение подходов к терапии РМЖ с рецепторами эстрогенов PЭ+, HER2-, Ki-67 < 20%, который диагностируется в половине случаев РМЖ(3). Новейшим открытием молекулярной биологии и генетики стал ключевой белок сигнального пути P13K/Akt—m-TOR, деятельность которого нарушена в большинстве опухолевых клетках. У 40% больных РМЖ наблюдается такое нарушение. Эверолимус – таргетный анти m-TOR препарат, активный ингибитор передачи пролиферативного сигнала к делению и метаболизму опухолевых клеток и росту кровеносных сосудов, эффективность которого представлена в двух крупных рандомизированных исследованиях TAMRAD(4) и BOLERO2(5).

Цель. Изучение и подборка эффективных методов лечения метастатического гормонозависимого РМЖ.

Материалы и методы. В проведенном исследовании участвовало 35 пациентов в возрасте 48–80 лет, получившие лечение в 2011–2015 годы в военном госпитале Министерства национальной безопасности Азербайджанской Республики, у которых был диагностирован РМЖ с PЭ+, HER2-, Ki-67 < 20%. Все пациенты прошли химио- и гормонотерапию до прогрессирования болезни, а 26 пациентов перенес мастектомию.

Пациенты были включены в исследование в момент прогрессирования и получали Аромазин в дозе 25 мг/сут (постоянно) в комбинации с Эверолимусом в дозе 10 мг/сут (с периодичностью 14 дней, в течении 6 мес.). У 11 больных в связи с токсическими проявлениями доза Эверолимуса была редуцирована до 5 мг/сут.

Результаты. У 9 больных (25,6%) наблюдался объективный эффект, у 22 больных (62%) – стабилизация болезни. Длительность ремиссии в течении года отмечалась у 73% больных. Самым частным проявлением токсичности был стоматит III и IV степени, наблюдавшийся у 12 пациентов.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Заключение. Таким образом, проведенное исследование показало, что применение Эверолимуса в комбинации с Ароматином значительно улучшает качество жизни больных с гормонозависимым мРМЖ.

Литература.

1. Семиглазов В, Манихас А, Семиглазова Т, Бессонов А, Семиглазов В. Неодъювантная системная терапия рака молочной железы. 2012.
2. Семиглазов В. Стратегические и практические подходы к решению проблемы рака молочной железы. 2012.
3. Johnston SR. New Strategies in Estrogen receptor-positive breast cancer. 2010.
4. Bachelot T, Bourcier C, Cropet C. Randomized phase II trial in of Everolimus in combination with tamoxifen in patients with hormone receptor-positive, human epidermal growth factor receptor II-negative metastatic breast cancer with prior exposure to aromatase inhibitors: Eginico Study, 2012
5. Baselga J, Campone M, Piccard M, Everolimus in postmenopausal hormone receptor-positive advanced breast cancer, 2012.

Заболеваемость и смертность от рака желудка в Томской области в 2014 году

Янкович К.И.^{1,2}, Дмитриева А.И.^{1,2}, Серебрякова В.А.^{1,2}, Раки-тин С.С.^{1,2}, Пикалова Л.В.², Кудяков Л.А.²

Место работы: 1. ГБОУ ВПО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск; 2. ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», г. Томск

e-mail: yankovich-kristina@mail.ru

Цель. Изучить эпидемиологические показатели рака желудка в Томской области в 2014 году и сопоставить их с показателями двух предшествующих пятилетних периодов.

Материалы и методы. Проведен анализ заболеваемости, смертности, по возрастной структуре больных раком желудка и кумулятивных рисков с использованием статистических форм № 35, № 7, № 5 годовых отчетов ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (с 2004 по 2014 г.) и данных Федеральной службы государственной статистики РФ о численности населения Томской области (с 2004 по 2014 г.). Рассчитаны «грубые» показатели заболеваемости и смертности от рака желудка и стандартизованные по возрасту характеристики, рекомендуемые МАИР, на 100 тыс. населения. Для статистической обработки материала использованы методы математической статистики, рекомендованные Министерством здравоохранения Российской Федерации.

Результаты. Исследование показало, что в 2014 г. в Томской области зарегистрировано 306 новых случаев рака желудка (156 мужчин, 150 женщин). В 2004 г. в структуре общей онкологической заболеваемости населения Томской области рак желудка занимал 4 место (8,8%) после злокачественных новообразований трахеи, бронхов, легкого (13,6%), толстой кишки (10,6%) и рака молочной железы (10,2%). К 2014 г. удельный вес рака желудка снизился до 6,7% (6 место), уступив позиции раку кожи, который поднялся на 1 ранговое место (без меланомы 12,6%), и раку простаты (8,2%). Анализ гендерного распределения позволил установить, что в 2014 г. в мужской популяции рак желудка располагался на 5 ранговом месте (в 2004 году – на 2 месте), а в женской – на 6 (в 2004 году – на 5 месте).

В 2014 г. «грубый» показатель заболеваемости мужского населения Томской области составил $31,0 \pm 4,90/0000$, стандартизованный – $25,1 \pm 4,090/0000$, в периоды 2009–2013 гг. и 2004–2008 гг. эти показатели были $34,5 \pm 2,3$ и $28,2 \pm 1,90/0000$, и $38,7 \pm 2,5$ и $33,2 \pm 2,20/0000$, соответственно. Несмотря на статистически значимое снижение анализируемых параметров, у мужчин рак желудка в 2014 г., как и в предшествующие периоды, был диагностирован в среднем в 2 раза чаще, чем у женщин. «Грубый» и стандартизованный показатели для женского населения в 2014 г. составили $26,5 \pm 4,2$ и $14,6 \pm 2,50/0000$ соответственно, статистически значимой разницы с предшествующими периодами установлено не было (2004–2008 гг. – $26,9 \pm 1,9$ и $15,4 \pm 1,20/0000$; 2009–2013 гг. – $24,3 \pm 1,8$ и $13,4 \pm 1,00/0000$ соответственно). Анализ по возрастной структуре заболеваемости населения Томской области раком желудка позволил сделать вывод об увеличении риска появления злокачественных новообразований желудка с возрастом, как для мужчин, так и для женщин. Пик заболеваемости у мужчин в период 2004–2008 гг., как и в 2014 г., приходится на 75–79 лет. В целом во всех возрастных группах мужского населения отмечается тенденция к снижению заболеваемости, но статистически значимые ($p < 0,05$) различия регистрируются лишь в группах 35–39, 50–54 и 55–59 лет.

В женской популяции самая высокая заболеваемость раком желудка в 2004–2008 гг. отмечена в возрасте 80–84 лет, в 2014 г. – в 85 лет и старше. Статистически значимое ($p < 0,05$) снижение уровня заболеваемости среди женщин (более чем в 2 раза) было установлено лишь в возрастной группе 70–74 лет. В 2014 г. у мужчин рак желудка встречался чаще, чем у женщин, за исключением групп 35–39, 85 и более лет, в которых мужчины заболели реже.

Средний возраст заболевших в 2014 г. составил $66,8 \pm 1,3$ лет (мужчины – $65,6 \pm 1,6$ лет; женщины – $68,0 \pm 2,1$ лет). При этом для пациентов мужского пола за период с 2004–2008 гг. по 2014 г. исследуемый показатель увеличился на 1,6 года, для женской популяции статистически значимых изменений зарегистрировано не было.

В 2014 г. кумулятивный риск, т.е. риск развития рака желудка, которому подверглось бы лицо в течение жизни до 75 лет при условии отсутствия других причин смерти, составил 2,25% (2004–2008 гг. – 2,80%), при этом для мужчин – 3,21% (2004–2008 гг. – 4,12%), для женщин – 1,64% (2004–2008 гг. – 1,90%). Расчет годовых уровней заболеваемости за рассматриваемый период позволил выявить значительную среднегодовую убыль стандартизованного показателя заболеваемости раком желудка у мужчин Томской области в период с 2004 по 2014 гг., а именно на 3,4% или $1,04 \pm 0,4$ случая на 100 тыс. мужского населения в год. Для женщин статистически значимой зависимости стандартизованного показателя заболеваемости от времени установлено не было.

В структуре онкологической смертности населения Томской области в 2014 г. рак желудка занимал 3 место (9,5%) после злокачественных опухолей трахеи, бронхов и легкого (16,8%) и толстой кишки (12,4%). В 2004 г. рак желудка располагался на 2 месте причин смерти от злокачественных новообразований (13,2%), уступая лишь опухолям трахеи, бронхов и легкого (20,6%). «Грубый» и стандартизованный показатели смертности для общей популяции населения Томской области в 2014 г. составили $19,5 \pm 2,7$ и $12,2 \pm 1,70/0000$ соответственно, что оказалось значительно ниже аналогичных параметров в периоды

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

2004–2008 гг. и 2009–2013 гг. ($21,2 \pm 1,2$ и $14,5 \pm 1,00/0000$, $29,1 \pm 1,4$ и $19,1 \pm 1,00/0000$, соответственно).

Анализ гендерного распределения показал, что в 2014 г. мужчины умирали от рака желудка в 1,7 раз чаще, чем женщины. В предшествующие периоды различия между стандартизованными показателями смертности у мужчин и женщин были более значительными: в 2004–2008 гг. – в 3 раза, в 2009–2013 гг. – в 2 раза.

Средний возраст мужчин, умерших от рака желудка в 2014 г., составил $67,0 \pm 1,9$ лет (2004–2008 гг. – $73,0 \pm 0,9$ лет; 2009–2013 гг. – $65,0 \pm 0,8$ лет), женщин – $71,2 \pm 2,3$ лет (2004–2008 гг. – $77,5 \pm 1,0$ лет; 2009–2013 гг. – $69,4 \pm 0,9$ лет). Согласно полученным данным, за исследуемый десятилетний период в Томской области отмечается снижение смертности мужчин от рака желудка. При этом среднегодовая убыль стандартизованного показателя смертности составляет 4,9% или $1,16 \pm 0,4$ случая на 100 тыс. населения в год.

Заключение. Проведенное эпидемиологическое исследование позволяет сделать заключение о снижении показателей заболеваемости и смертности мужчин от рака желудка в Томской области в 2014 г. относительно предыдущих пятилетних периодов.

Анализ причин и структуры первичного выхода на инвалидность от онкопатологии в Луганской области за 2011–2013 гг.

¹Перцова Ю.Г., ²Вербицкая О.Н., ²Войтенко Е.А.

Место работы: 1. ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Луганск; 2. ГУ «Луганский республиканский центр медико-социальной экспертизы», г. Луганск
e-mail: doc_perec@mail.ru

Актуальность темы. Проблема онкологических заболеваний остается приоритетной для современного общества. К сожалению, следует ожидать серьезное увеличение, как заболеваемости, так и смертности от рака. По прогнозам Всемирной организации здраво-охранения (ВОЗ) заболеваемость и смертность онкологическими заболеваниями во всем мире возрастает в 2 раза за период с 1999 года по 2020 год: с 10 до 20 млн. новых случаев и с 6 до 12 млн. регистрируемых смертей. Каждый год увеличения жизни дает 5% прироста онкозаболеваний. Рак, будучи «возрастной» болезнью, получает таким образом естественную возможность для своего распространения. По прогнозам ВОЗ к 2030 году доля пожилых людей от общего количества народонаселения планеты составит – 22%.

В Луганской области за период 2011–2013 гг. отмечается относительный рост первичного выхода на инвалидность среди взрослого населения, в т.ч. рост первичного выхода на инвалидность среди трудоспособного населения. В 2013 г. онкопатология впервые вышла на I место среди нозологических форм МКБ-10 среди взрослого, а так же трудоспособного населения.

Цель исследования. Изучить причины и структуру первичного выхода на инвалидность от онкопатологии в Луганской области за 2011–2013 гг. по данным специализированной онкологической МСЭК КУ «Луганский областной центр медико-социальной экспертизы» и ГУ «Луганский республиканский клинический онкологический диспансер» (ГУ «ЛРКОД»).

Материалы и методы. Нами были изучены статистические материалы КУ «Луганский областной центр медико-социаль-

ной экспертизы» по онкологии и данные канцер-регистра ГУ «ЛРКОД». Анализ данных проводился в период проведения боевых действий и отсутствием их предоставления в научные сборники.

Результаты исследования и их обсуждение. Анализируя демографические и социальные показатели по Луганской области за 2011–2013 гг., отмечается снижение взрослого населения на 30581 человек (с 1948120 в 2011 г. до 1917539 в 2013 г.). Трудоспособное население составляет около 70,0% от взрослого населения, за анализируемый период отмечается относительный рост данной категории населения. Население в пенсионном возрасте имеет тенденцию к снижению, от всего населения составляет около 25%. Трудовой статус больного косвенно влияет на выявляемость онкопатологии, поскольку работающее население охватывается целевыми профосмотрами на предприятиях. Процент безработных, первично признанных инвалидами в 2011–2013 гг. имеет тенденцию к снижению, но представлен достаточно высоким% (2013 г. – 48,1%).

Онкоситуация в Луганской области за 2011–2013 гг. представлена ростом заболеваемости (с 311,8 в 2011 г. до 343,0 в 2013 г.), ростом выявляемости на профосмотрах (с 33,3 в 2011 г. до 34,3 в 2013 г.), незначительным ростом запущенных случаев онкопатологии (с 20,6 в 2011 г. до 21,1 в 2013 г.), минимальным ростом первичной выявляемости визуальных форм онкопатологии в III ст. и IV ст., однако ростом охвата лечением с 66,3 в 2011 г. до 71,5 в 2013 г.), снижением додовой летальности (с 34,7 в 2011 г. до 31,7 в 2013 г.) и незначительным ростом смертности (с 196,1 в 2011 г. до 198,9 в 2013 г.). Анализируемая экспертная ситуация по онкопатологии представлена относительным ростом первичного выхода на инвалидность среди взрослого населения, ростом первичного выхода на инвалидность среди трудоспособного населения, ростом первичного выхода на инвалидность от онкопатологии в трудоспособном возрасте.

Возрастная структура первичного выхода на инвалидность за 2011–2013 гг. представлена ростом первичного выхода на инвалидность в возрасте от 18 до 39 лет включительно (с 15,8% в 2011 г. до 21,5% в 2013 г.), ростом первичного выхода на инвалидность в возрасте от 40 до 60 лет включительно (с 56,1% в 2011 г. до 78,5% в 2013 г.), снижением первичного выхода на инвалидность среди лиц пенсионного возраста (с 28,1% в 2011 г. до 24,2% в 2013 г.).

Групповая структура первичного выхода на инвалидность за 2011–2013 гг. представлена стабилизацией первичного выхода на I группу инвалидности от онкопатологии (2011 г. – 15,8%, 2012 г. – 13,3%, 2013 г. – 21,5%), снижением первичного выхода на II группу инвалидности (2011 г. – 63,0%, 2012 г. – 56,2%, 2013 г. – 55,0%), ростом первичного выхода на III группу инвалидности (2011 г. – 22,0%, 2012 г. – 29,2%, 2013 г. – 30,3%).

Первичный выход на инвалидность от онкопатологии в зависимости от стадии онкопатологии за анализируемый период, представлен ростом первичного выхода на инвалидность от онкопатологии в I–II ст. (с 41,4 в 2011 г. до 46,4 в 2012 г.), снижением первичного выхода на инвалидность от онкопатологии в III ст. (с 26,7 в 2011 г. до 23,1 в 2013 г.), ростом первичного выхода на инвалидность от онкопатологии в IV ст. (с 16,8 в 2011 г. до 18,8 в 2013 г.).

При анализе нозологической структуры первичного выхода на инвалидность за 2011–2013 гг., отмечен рост первичного вы-

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

хода на инвалидность при раке губы, ротовой полости, глотки, раке кишечника, раке других органов пищеварения, меланоме, раке молочной железы, раке шейки матки, злокачественных опухолях головного мозга, раке щитовидной железы.

Нами был проведен анализ первичного выхода на инвалидность при запущенных стадиях онкопроцесса различной локализации за 2011–2013 гг. Так, отмечается рост первичного выхода на инвалидность в IIIA, IIIB, IV ст. при раке легкого; в IIIB и IV ст. – при раке желудка; в IIIA и IV ст. – при раке других органов пищеварения, меланоме, раке тела матки, раке шейки матки, злокачественных заболеваниях лимфатической системы.

Так, при анализе первичного выхода на инвалидность при IIIA ст. онкологического процесса по нозологическим структурам отмечается рост при раке кишечника, раке гортани, раке молочной железы. Рост первичного выхода на инвалидность при IIIB ст. онкологического процесса отмечается при раке губы, ротовой полости, глотки. Рост первичного выхода на инвалидность при IV ст. онкологического процесса отмечается при раке пищевода, раке мужских половых органов, раке мочеполовой системы, злокачественных опухолях головного мозга.

Рост первичного выхода на I группу инвалидности отмечается при раке губы, ротовой полости, глотки, раке пищевода, раке желудка, раке гортани, меланоме, раке тела матки, раке шейки матки, раке мочеполовой системы, злокачественных заболеваниях лимфатической системы.

Анализируя причины первичной инвалидности от онкопатологии по данным специализированной онкологической МСЭК за 2011–2013 гг., можно отметить рост первичного выхода на инвалидность в связи с тяжестью течения заболевания (2011 г. – 58,7%; 2012 г. – 61,3%; 2013 г. – 78,5%), снижение первичного выхода на инвалидность в связи с несвоевременным выявлением заболевания (2011 г. – 38,9%; 2012 г. – 33,8%; 2013 г. – 36,4%), рост первичного выхода на инвалидность в связи с нерегулярным наблюдением (2011 г. – 48,5%; 2012 г. – 49,3%; 2013 г. – 52,3%).

Выводы.

1. На фоне снижения численности взрослого и трудоспособного населения, роста заболеваемости онкопатологией, отмечается рост первичного выхода на инвалидность среди взрослого и трудоспособного населения.
2. На фоне роста выявляемости онкопатологии на профосмотрах, улучшения качества диагностики – выявляемости онкопатологии в начальных стадиях, увеличения охвата лечением отмечается рост первичного выхода на инвалидность при онкозаболеваниях в I–II ст.
3. На фоне роста заболеваемости онкопатологией, роста% запущенных случаев, роста выявляемости онкопатологии в III–IV ст., роста охвата лечением, снижения догодовой летальности, отмечается рост первичного выхода на инвалидность при онкозаболеваниях в IV ст. 4. Следует отметить снижение первично признанных инвалидами от онкопатологии среди безработных.

Оценка уровня экспрессии гена BECLIN1 у больных колоректальным раком

Ракитин С.С., Дмитриева А.И., Янкович К.И., Кудяков Л.А.

Место работы: ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет»

e-mail: rakitinss@yandex.ru

Колоректальный рак одна из ключевых проблем современной онкологии. Отмечено, что частота встречаемости впервые выявленных случаев колоректального рака ежегодно растет (Переводчикова Н.И., 2014). Развитие колоректального рака является комплексным и многостадийным процессом, сопровождающимся изменением работы многих генов–регуляторов клеточного цикла и ключевых механизмов, обеспечивающих функционирование клетки в норме и при патологии. Новым актуальным направлением в изучении особенностей поведения опухолевого клона является поиск ключевых факторов, участвующих в аутофагии, к которым относится белок BECLIN1 (Calabretta B., et al. 2011; Chen Y., et al. 2011).

Цель настоящего исследования заключалась в оценке уровня экспрессии гена BECLIN1 у больных раком сигмовидной кишки с различной степенью дифференцировки и поиске корреляционных связей между уровнем экспрессии данного гена и рецидивированием опухолевого процесса.

Материал и методы. В исследование были включены 72 больных раком сигмовидной кишки (42 мужчины (58%) и 30 женщин (42%)), находящихся на диспансерном учете в ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», средний возраст (\pm SD) которых составил 57,3 \pm 6,9 лет. Гистологическое исследование препаратов опухоли выявило в группе обследованных следующее распределение: умереннодифференцированная аденокарцинома – 49 случаев, низкодифференцированная аденокарцинома – 23 случая, в 5 из которых отмечались очаги рецидивирования в течение трех лет с момента постановки диагноза. Образцы тРНК были выделены из опухолевой ткани, полученной во время оперативного вмешательства и стабилизированной средой RNA-later, с использованием наборов AxyPrepMultisource RNA MiniPrepKit. Оценка уровня экспрессии гена BECLIN1 проводилась методом ОТ-ПЦР с последующей амплификацией кДНК в режиме реального времени. Уровень экспрессии оценивали по относительному содержанию мРНК исследуемого гена BECLIN1 и 18S РНК в этих же образцах. Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты. В результате проведенного исследования показано статистически значимое увеличение ($p < 0,05$) экспрессии гена BECLIN1 относительно 18S РНК у пациентов с умереннодифференцированной аденокарциномой по сравнению с аналогичным показателем у больных с низкой степенью дифференцировки рака сигмовидной кишки. У пациентов с низкодифференцированной аденокарциномой и выявленными рецидивами установлено статистически значимое снижение ($p < 0,05$) экспрессии гена BECLIN1 относительно таковой у лиц с безрецидивным течением опухолевого процесса.

Заключение. Таким образом, полученные в ходе исследования данные позволяют сделать вывод, что уровень экспрессии гена BECLIN1 у пациентов с умереннодифференцированной аденокарциномой сигмовидной кишки выше, чем у пациентов с низкой степенью дифференцировки опухоли. Кроме того, оценка данного показателя имеет важное прогностическое значение течения болезни.

Учитывая первостепенное значение аутофагии в жизненном цикле опухолевого клона, более глубокое изучение функционирования ключевого фактора аутофагии (BECLIN1) откроет новые фундаментальные закономерности злокачественной трансформации и тактики терапевтических мероприятий.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Аллель-специфичная ПЦР со свободно циркулирующей ДНК как способ диагностики метастазирования опухоли

Горбачева Т.М.¹, Солонских С.А.¹, Паневина А.В.¹, Башмаков В.Ю.¹, Михайлов А.А.², Мошуров И.П.², Маслов А.Ю.³, Попов В.Н.¹

Место работы: 1. ФГБОУ ВПО «Воронежский Государственный Университет», г. Воронеж, Россия; 2. БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», г. Воронеж, Россия; 3. Медицинский колледж имени Альберта Эйнштейна, Университет Йешива, г. Нью-Йорк, США.

e-mail: gorb.tanya@gmail.com

Метастазы и осложнения, вызванные их ростом, являются основной причиной смертности онкологических пациентов. В связи с этим особую значимость имеет возможность ранней диагностики метастатического роста. В настоящее время свободно циркулирующая ДНК (сцДНК) крови является одним из перспективных биомаркеров в онкологии, так называемой жидкой неинвазивной биопсией. Концентрация сцДНК не может быть использована как эффективное прогностическое и диагностическое средство (Frattini, 2008; Catarino, 2008), однако многообещающим является использование опухолеспецифичных мутаций для мониторинга трансформаций, происходящих с опухолью в процессе лечения, а так же для раннего выявления онкологических патологий (Gahan, 2008; Figg, 2013; Schwarzenbach, 2011). Несмотря на высокую вариабельность фракции опухолеспецифичной сцДНК, происходящей из раковых клеток предположительно путем апоптоза, которая составляет от 0,01% до 90% от всей сцДНК крови, сцДНК выступает более чувствительным и информативным биомаркером в отличие от циркулирующих опухолевых клеток (Dawson, 2013). Так, Макбрайд с соавторами картировали геномные перестройки сцДНК для трех видов рака и показали, что возможность использования ПЦР для детекции перестроек опухолевого генома в плазме без ложноположительных результатов (Dalglish, 2010).

Целью данной работы являлась разработка персонализированного подхода для осуществления мониторинга возникновения метастазирования/рецидива заболевания у пациентов с почечноклеточным светлоклеточным типом рака.

Методика. Заключается в мониторинге изменений фракции маркерных мутантных аллелей в сцДНК крови путем проведения аллель-специфичной ПЦР с наборами праймеров, специфичных к обнаруженным мутациям для опухоли каждого конкретного пациента, установленных в процессе секвенирования тканей норма-опухоль. Следует отметить, что разрабатываемая методика не специфична, т.е. не привязана к какой-то определенной форме рака, а основана на фундаментальной особенности всех злокачественных опухолей – повышенном уровне геномной нестабильности в ткани опухоли.

Геномную ДНК выделяли из нормальной и опухолевой ткани с помощью набора Quick-gDNA™ MiniPrep (Zymo Research), сцДНК – набором QIAamp Circulating Nucleic Acid Kit (Qiagen), измерение концентрации ДНК осуществляли набором Qubit dsDNA BR Assay Kit (Life Technologies). Библиотеку фрагментов ДНК готовили с помощью набора Ion AmpliSeq™ Library Kit 2.0 и Cancer Comprehensive Panel (Life Technologies), концентрацию библиотек измеряли

KAPA Library Quantification Kit (KapaBiosystems), секвенирование проводили на базе платформы Ion PGM (Life technologies). После попарного сравнения норма-опухоль с помощью программы Ion Reporter (Life technologies) выбрали опухолеспецифичные мутации. Критерии отбора мутаций следующие: содержатся в экзонной либо промоторной части гена, приводят к замене аминокислоты в составе соответствующего белка или являются синонимичными; исследуемые мутации представлены в исходном образце не менее чем в 25% прочтений; количество прочтений, содержащих данные мутации (глубина секвенирования) превышает 500; тип исследуемых мутаций – «однонуклеотидная замена» или «полинуклеотидная замена». Последующую аллель-специфичную ПЦР проводили с использованием SNPdetect полимеразы (Евроген), сигнал детектировали Sybr Green (Bio-Dye).

В ходе анализа ставятся два типа аллель-специфичных ПЦР (АС-ПЦР) реакций: реакция 1 – с праймером дикого типа; реакция 2 – реакция с аллель-специфичным/мутантным праймером. В силу высокой вариабельности результатов АС-ПЦР в каждую реакцию вводятся два вида контролей: контроль 1 – положительный контроль, в качестве которого выступает геномная ДНК, выделенная из опухолевой ткани (мутантная ДНК); контроль 2 – отрицательный контроль, в качестве которого выступает геномная ДНК, выделенная из нормальной ткани (нормальная/дикого типа ДНК). ΔCq рассчитываем по формуле: $\Delta Cq = Cq$ реакции 1 (мутантной аллели) – Cq реакции 2 (аллели дикого типа).

Интерпретация результатов основана на использовании контролей: контроль 1, содержащий мутацию, является показателем максимального процента мутантной аллели – 50% и меньше, и выступает в качестве нижнего предела вариабельности ΔCq реакции АС-ПЦР с сцДНК. Тогда как контроль 2, соответствующий ДНК, в которой отсутствует мутация, выступает в качестве верхнего предела вариабельности ΔCq реакции АС-ПЦР с сцДНК (мутантная аллель в образце отсутствует, полученная Cq соответствует уровню неспецифического отжига). В пределах данного окна вариабельности должен находиться процент мутантной аллели сцДНК.

Из выявленных мутаций выбраны две: в генах *prkdc* (chr8:48848443, с.1296Т>С, частота 26,7%) и *per1* (chr17:8049770, с.1958С>А, частота 25%) для последующего проведения аллель-специфичной ПЦР.

В ходе проведения аллель-специфичной ПЦР с геном *prkdc* для контроля 1 (опухолевая ДНК) значение ΔCq составило 0,75, для контроля 2 (нормальная ДНК) значение ΔCq – 7,08, то есть в опухолевой ДНК содержится мутантный аллель гена *prkdc*, в нормальной ДНК – отсутствует. Тогда как образцы сцДНК 1, 2, 3, соответствующие точкам до операции, после операции и через 3 месяца, имеют ΔCq 7,32; 7,21; 6,54 близкую к ΔCq контроля 2, что свидетельствует об отсутствии мутантных аллелей в них и наличие только аллелей дикого типа гена *prkdc*.

Для мутации гена *per1* получены следующие данные: для контроля 1 значение ΔCq составило 5,9, для контроля 2 – 5,4, то есть данная мутация половая и содержится в опухолевой и нормальной ДНК. В образцах сцДНК получены сходные значения ΔCq 7,99; 6,60; 6,24 без значительных изменений в сторону увеличения процента мутантных аллелей.

Таким образом, выявленный уровень мутантных аллелей маркерных генов *prkdc* и *per1* во фракции сцДНК, выделен-

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

ной из крови, взятой до, после операции и через 3 месяца, остался неизменным на протяжении исследуемого времени, на основании чего сделан вывод об эффективности проведенной операции и выбранного лечения у данного пациента и отсутствии метастазирования на данное время.

Комплексное лечение рецидивов злокачественных глиом головного мозга

Давыдова О.Н., Важенин А.В., Шарабура Т.М., Пименова М.М., Сыралева К.Н., Ложков А.А.

Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», г. Челябинск.

e-mail: Olga_davydova_641@mail.ru

Цель исследования. Цель настоящего исследования заключалась в изучении результатов комплексной терапии рецидивов злокачественных глиом головного мозга для оптимизации выбора метода лечения.

Материалы и методы. В исследование включено 57 пациентов с рецидивами злокачественных глиом, получавших комплексное лечение на базе Челябинского Областного Клинического Онкологического Диспансера за период с 2000 по 2014 гг. Все пациенты получили лечение по поводу первичной опухоли в соответствии со стандартами. 56% (32 человека) исследуемых составили мужчины, 44% (25 человек) – женщины. Средний возраст составил 45,0+10,7 лет (от 21 до 67 лет). У 22 пациентов был рецидив глиобластомы; у 23 – анапластической астроцитомы; у 7 – анапластической олигодендроглиомы.

Отдельно была выделена подгруппа больных в количестве 5 человек с трансформацией доброкачественной астроцитомы в злокачественную глиому Grade III–IV. Медиана выживаемости до рецидива составила 25,9 месяцев. Срок рецидива соответствовал дате МРТ, на которой был впервые зафиксирован рецидив опухоли. Повторно оперированы 30 больных. Всем проведено повторное облучение. В 39 случаях проведена фотонная лучевая терапия (11 пациентам – конформная и 28 – конвенциональная лучевая терапия).

7 пациентам проводилась сочетанная фотонно-нейтронная терапия. Суммарная доза повторного облучения составила от 14Гр до 56Гр до суммарной кумулятивной дозы, не превышающей 100Гр. Суммарная доза нейтронного облучения составила 14,4 изоГр. 18 пациентам проведено стереотаксическое облучение с дозой от 15 до 27 Гр за 3–7 сеансов на аппарате Cyber Knife. 31 больной получил циклы химиотерапии темодолом или бевазизумабом.

Результаты. Медиана общей выживаемости составила 36 месяцев. Из 57 включенных в исследование пациентов 44 пациента умерло 13 – живы. Медиана выживаемости после выявления рецидива составила 23 месяца. Наименьшая продолжительность жизни отмечена у пациентов с глиобластомой, тогда как наибольшая – в группе пациентов с олигодендроглиомой. Анализ выживаемости в зависимости от метода проведенного лечения не показал достоверных различий в группах пациентов, получавших конформную и конвенциональную лучевую терапию (медиана выживаемости составила 26,3 и 25,8 мес. соответственно).

В группе пациентов с сочетанной фотонно-нейтронной терапией результат оказался лучше (44 мес. против 20 мес.), но различия оказались статистически недостоверными. Не было выявлено достоверных различий в выживаемости в группе пациентов с повторной операцией и без нее. В то же время

пациенты, получавшие химиотерапию по поводу рецидива опухоли жили дольше.

Заключение. Многокомпонентное лечение рецидивов злокачественных глиом (повторная лучевая терапия, сочетанная фотонно-нейтронная терапия, химиотерапия) позволяет улучшить выживаемость больных. Современные технологии (стереотаксическая, конформная лучевая терапия, нейтронная терапия) расширяют возможности повторного облучения рецидивов злокачественных глиом головного мозга.

Применение математического моделирования при колоректальном раке

Козлов С.В., Каганов О.И., Савельев В.Н., Ткачев М.В., Козлов А.М., Швец Д.С., Ткачева В.М.

Место работы: Самарский областной клинический онкологический диспансер

e-mail: m9277477577@mail.ru

Цель исследования. Прогнозирование на дооперационном этапе риска развития прогрессии заболевания после выполнения радиочастотной термоабляции (РЧА) метастазов колоректального рака (КРР) в печени.

Материалы и методы. Проведено исследование результатов комбинированного лечения с применением чрескожной радиочастотной термоабляции (РЧА) у 93 больных с единичными и множественными билобарными метастазами колоректального рака (КРР) в печени, выявленными в различные сроки диспансерного наблюдения после удаления первичной опухоли. Проводился многофакторный анализ, изучающий влияние различных предикторов на риск развития рецидива и появления новых метастазов после проведения РЧА.

Полученные результаты. На основании проведенного исследования была создана математическая модель $P=1/1+2,71-z$, где p – вероятность того, что произойдет интересующее событие; 2,71 – основание натуральных логарифмов; z – формула множественной линейной регрессии: $Z=4,68*X1+0,02*X2+0,03*X3-4,68*X4-12,03$. В настоящем исследовании математическую модель строили в модуле логистической регрессии по алгоритму Вальда, с пошаговым исключением в программе SPSS.

При использовании этого метода первоначально брались в расчет все 11 предикторов, после чего они ранжировались и пошагово исключались в соответствии с их вкладом в модель. В результате была получена модель, включающая в себя 4 наиболее значимых предиктора ($X1-X4$): $X1$ – число выявленных метастазов; $X2$ – значение СЕА до операции в нг/мл; $X3$ – значение СА19–9 до операции в Ед/мл; $X4$ – число метастазов размером от 2 до 3 см.

Далее приведена классификационная таблица, рассчитанная на основании вышеуказанной модели. Проведено сравнение результатов у 93 больных, полученных при выполнении КТ брюшной полости с целью выявления рецидива и прогрессии метастатического процесса (наблюдаемые результаты) и предсказанных результатов, полученных при помощи математической модели. Была просчитана чувствительность 95,5%, специфичность 100% и точность 96,8% данной математической модели.

Выводы. Применение математической модели позволяет выбрать наиболее эффективный алгоритм обследования

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

больных после выполнения малоинвазивного лечения, что позволяет своевременно выявлять дальнейшую прогрессию заболевания.

Современные тенденции лечения больных с метастазами колоректального рака

Козло С.В., Каганов О.И., Савельев В.Н., Ткачев М.В., Козлов А.М., Швец Д.С., Ткачева В.М.

Место работы: Самарский областной клинический онкологический диспансер

e-mail: m9277477577@mail.ru

Актуальность. Новейшие разработки в области радиочастотной термической абляции (РЧА) расширили возможности лечения пациентов с новообразованиями печени. Минимально инвазивная терапия может обеспечить эффективное лечение единичных и множественным метастатических образований, а также может быть использована в качестве дополнения к химиотерапии. Термоабляция наиболее эффективна при комплексном паллиативном лечении метастазов колоректального рака (КРР) в печени. Данный метод позволяет уменьшить объем интраоперационной кровопотери, снизить абсолютный риск развития осложнений в послеоперационном периоде.

Цель работы. Оценка результатов применения РЧА метастазов КРР печени при циторедуктивных операциях (ЦО).

Материалы и методы. С целью проведения анализа результатов РЧА колоректальных метастазов печени при паллиативных операциях нами проведено исследование двух групп больных: 54 пациента с РЧА метастатических очагов составили основную группу, в контрольную группу вошел 61 больной с атипичной резекцией. Средний возраст в основной и контрольной группах составил 55,47*6,71 и 57,39*4,99 лет ($t=1,71$, $p=0,089$) соответственно. Общее число метастазов, удаленных при атипичной резекции составило – 177, РЧА – 194. Количество метастатических новообразований в основной группе было от 2 до 6, среднее их число составило – 3,09*0,76, в контрольной – от 1 до 4, среднее число – 2,88*0,89 ($p=0,24$).

Полученные результаты. Проведенный анализ годовых отчетов хирургических отделений ГБУЗ СОКОД с 2001 года по 2008 годы показал, что общее число ЦО при КРР 4 стадии в данный период значительно не менялось и составило 54,37*7,71 операции в год. В основной группе послеоперационные осложнения наблюдались у 7 (13%), в контрольной – у 18 (29,5%) пациентов ($p=0,04$).

Осложнения, связанные с операцией на печени после РЧА были диагностированы – у 2 (28,6%), а после атипичной резекции – у 10 (55,5%) пациентов. Пятилетняя бессобытийная выживаемость в основной группе была выше, чем в контрольной, их значения составили 13,1% и 6,0% соответственно, медианы бессобытийной выживаемости составили 24 и 15 месяцев соответственно ($p=0,04$). Показатели пятилетняя общей выживаемости в основной и контрольной группах составили 26,4% и 12,7% соответственно ($p=0,07$).

Выводы. Таким образом, применение РЧА в лечении единичных билобарных метастазов в печени позволило значительно увеличить число ЦО R0, выполняемых при лечении КРР 4 стадии, снизить объем интраоперационной кровопотери и риск развития послеоперационных осложнений.

Комбинированное лечение больных колоректальным раком с изолированными метастазами в печени

Черноглазова Е.В., Вышинская Г.В., Сагайдак И.В., Доброва Н.В., Поляков А.Н.

Место работы: ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» Министерства Здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

e-mail: ev-onco@mail.ru

Цель. Улучшение результатов лечения больных колоректальным раком с изолированными метастазами в печени при использовании периоперационной химиотерапии.

Материалы и методы. В настоящее исследование включены 60 больных колоректальным раком с потенциально резектабельными метастазами в печени, в возрасте от 27 до 75 лет. В большинстве случаев (68,3%) отмечено билобарное поражение печени. Размеры метастазов варьировали от 0,3 до 14,5 см, а число метастазов от 1 до 15 (в среднем – $4,7 \pm 0,4$).

Всем больным проведена предоперационная двухкомпонентная химиотерапия с включением фторпиримидинов и оксалиплатина или иринотекана; с последующим хирургическим лечением. 46 (76,7%) больных получили послеоперационную химиотерапию. Средняя продолжительность периоперационной химиотерапии составила $6,3 \pm 0,21$ мес (в среднем $3,6 \pm 0,11$ мес до и $2,98 \pm 0,16$ мес после операции). Обширные резекции печени выполнены у 40 (66,7%) больных; экономные резекции – у 20 (33,3%).

Дополнительные вмешательства на контрлатеральной доле печени проведены у 29 (48,3%) пациентам: в 19/40 и 10/20 случаях при обширных и экономных резекциях соответственно.

Результаты. Объективный эффект предоперационной химиотерапии отмечен в 33 (55%) случаях. Стабилизация заболевания установлена в 23 (38,3%) случаях, причем в 10 (43,5%) из них отмечено уменьшение размеров измеряемых очагов в среднем на 21,4%. Прогрессирование заболевания на фоне предоперационной химиотерапии установлено у 4 (6,7%) больных. В большинстве случаев нежелательные явления были клинически не значимы и не превышали I–II степени. Побочные эффекты III–IV степени сопровождали 16 (4,8%) курсов лечения.

Эффективная предоперационная химиотерапия у 52 (86,7%) больных позволила провести R0- резекцию метастазов. У остальных 8 больных выполнены R1($n=5$)- и R2($n=3$)- резекции. Летальных исходов не отмечено. При использовании предложенного алгоритма лечения в изученной группе больных, медиана времени без прогрессирования составила 28,8 мес (95% ДИ: 17,2–40,4). Медиана общей выживаемости составила 49,1 мес (95% ДИ: 36,4–61,8). Однолетняя, трех- и пятилетняя общая выживаемость достигла 100%; 70,4% (95% ДИ: 58,6–82,2) и 48% (95% ДИ: 33,9–62,1) соответственно.

Заключение. Высокие лечебные результаты у больных колоректальным раком с изолированными метастазами в печени свидетельствуют об онкологической оправданности комбинированного лечения, сочетающего хирургическое вмешательство с периоперационной химиотерапией. При планировании операции основной целью является достижение R0-резекции метастазов.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

Опыт организации секции химиотерапевтических сестер по линии учебно-методического кабинета с целью обеспечения качества проведения химиотерапевтического лечения в отделениях ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»

Барабанова Татьяна Владимировна

Место работы: ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»

e-mail: barabanowa.tanya2010@yandex.ru

Современное лечение в онкологической клинике является сложной проблемой, в решении которой принимают участие врачи различных специальностей: хирурги, радиологи, химиотерапевты, психологи. Такой подход к лечению онкологических пациентов требует также и от онкологической медицинской сестры решения многих разнообразных задач.

Основными направлениями работы медицинской сестры в онкологии являются:

- непосредственное участие в проведении химиотерапевтического лечения, гормонотерапии, лучевой терапии и восстановления пациентов после хирургического вмешательства;
- участие в диагностике и лечении возникающих в процессе лечения осложнений;
- проведение симптоматического и поддерживающего лечения;
- психологическая и психосоциальная помощь пациентам;
- образовательная работа с пациентами и членами их семьи;
- участие в проведении научных исследований.

Таким образом, медицинская сестра в онкологической клинике играет сразу 4 большие роли: специалист-практик, консультант, преподаватель, исследователь.

Химиотерапия, проводимая пациентам со злокачественными новообразованиями, – неотъемлемая часть онкологической практики. Ответственность за назначение химиотерапии лежит полностью на враче, однако не менее важной является роль медицинской сестры, как при введении лекарства, так и при уходе за пациентом на этапе лечения. Наиболее ответственные моменты работы медсестры при проведении химиотерапевтического лечения включают: обучение пациентов плану лечебных мероприятий и их выполнения, зарядка и контроль над работой инфузаторов, специальный уход за катетерами, предупреждение и выявление таких осложнений, как окклюзия катетера, экстравазации и флебиты, инфекции и интоксикация.

Использование противоопухолевых веществ часто сопровождается побочными реакциями. Среди них преобладают реакции, обусловленные поражением быстро обновляющихся (с высоким темпом пролиферации) клеток кроветворных и иммунокомпетентных органов (в первую очередь костного мозга, слизистой оболочки пищеварительного тракта, волосяных фолликулов и т.д.).

Сложные терапевтические режимы при проведении химиотерапии, непростые требования к проводимому лечению вызывают возникновение специальных медицинских проблем и огромную необходимость в психологической поддержке и образовании онкологических больных.

Большая роль в решении этих проблем принадлежит сестре, участвующей в проведении химиотерапии. Тесное сотрудничество медсестры и врача оказывает значительное влияние на результаты лечения. Связь «медсестра – паци-

ент» оказывает значительную эмоциональную поддержку, обеспечивает возможность точной оценки осложнений химиотерапии и помогает уменьшить стресс пациента в результате проводимого лечения. Необходим высокий уровень эффективного профессионального общения для обмена информацией и медицинским химиотерапевтическим сестрам подразделений онкологического центра с целью улучшения качества лечения. Важно тесное сотрудничество «медсестра – медсестра», так как пациент находится под наблюдением медсестер различных профессий на разных этапах лечения.

Прогресс в профессиональном совершенствовании онкологической медсестры идет параллельно с прогрессом в хирургическом, лучевом и медикаментозном лечении онкологических больных и в настоящее время онкологическая медсестра является важным участником многопрофильного коллектива, занимающегося лечением онкологических больных. Задача повышения качества медицинской помощи, поставленная перед органами здравоохранения Правительством Российской Федерации, активно реализуется и в Архангельской клинической онкологической диспансере.

Инициативная группа медицинских сестер, принимая участие в Российско-норвежском образовательном проекте, проводимом по линии АРОО «Ассоциация медицинских работников Архангельской области» в 2012 году, разработала проект организации секции химиотерапевтических сестер.

Целью проектной работы явился инновационный подход в системе непрерывного сестринского образования путем организации и работы секции химиотерапевтических сестер, для улучшения качества оказания медицинской помощи, повышения квалификации медицинского персонала.

Актуальность организации секции химиотерапевтических сестер:

- Открытие кабинетов для введения химиопрепаратов на базе других отделений онкологического диспансера.
- Увеличение количества пациентов, нуждающихся в проведении химиотерапевтического лечения.
- Расширение фармацевтической линейки химиотерапевтических препаратов.

Цель работы секции химиотерапевтических сестер:

Систематически повышать информированность медицинских сестер процедурных кабинетов по введению химиопрепаратов.

Задачи секции химиотерапевтических сестер:

- Проведение занятий с целью повышения уровня информированности по вопросам работы с химиопрепаратами и способам их введения.
- Изучение и периодическое штудирование современной методической литературы по данному вопросу.
- Периодическое проведение опроса специалистов и пациентов, с последующим проведением анализа работы процедурной медицинской сестры химиотерапевтического кабинета с целью повышения качества оказываемых услуг.
- Разработка методических рекомендаций для медицинских сестер и информационных буклетов для пациентов, получающих химиотерапевтическое лечение.

Гипотеза. Организация секции для химиотерапевтических сестер – это один из методов работы с медицинскими сестрами химиотерапевтических кабинетов ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер», позволивший обеспечить повышение качества работы и улучшение обеспече-

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ТЕРАПИЯ

ния качества оказываемой медицинской помощи (услуги). Администрация диспансера поддерживает вариант пополнения медицинских профессиональных знаний и умений для практической работы медсестер в химиотерапевтических кабинетах с помощью такого метода.

Основной задачей системы непрерывного образования специалистов является постоянное обновление и обогащение интеллектуального потенциала, повышение компетенции медицинского персонала в повседневной медицинской практике.

«Качество оказываемой медицинской помощи не может быть выше уровня полученного образования». Международное заявление о подготовке медицинских кадров, 1989 г.

Взаимосвязь изменений белковых фракций и гемоглобина, со стадией распространенности опухоли, у пациентов с гастрэктомией

Галкина О.М., Белининова И.А., Агеев А.Г., Максименко А.А., Дегтярев И.В., Карпов В.М., Нечунаев В.У., Лазарев А.Ф.

Место работы: КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»

e-mail: oks-gal-78@yandex.ru

Радикальные хирургические вмешательства по поводу опухолей желудка, сопровождаются резекциями, желудка, которые неизбежно приводят к нарушениям полостного и мембранного пищеварения с последующим проявлением нарушения питания, вплоть до развития кахексии.

Цель исследования. Определение взаимосвязи изменений между показателями белковых фракций, гемоглобина и распространенностью опухоли.

Материалы исследования. В КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» были проведены исследования: проведен анализ 39 пациентов с опухолями желудка, из них: рак кардиального отдела желудка – 11 (28,2%), рак субкардиального отдела желудка – 2 (5,1%), инфильтративный рак желудка – 10 (25,6%), рак тела желудка – 16 (41,1%), 21- мужчины, 18-женщины. Стадия Т 2–3 (7,7%), Т 3–10 (30,7%), Т 4–16 (61,6%). Средний возраст – 61-+1,7л. Всем больным проведена операция – гастрэктомия. Анализ белковых фракций, гемоглобина – при поступлении и выписке.

Результаты и их обсуждения. В группе 1-Т 2: при поступлении: общего белка 78,0+3,05; альбумин 45,46+3,69; трансферрин 2,59 +0,05; гемоглобин 142,2 +3,63. При выписке: общего белка – 68,66 +1,66; альбумин 39,23+1,69; трансферрин 2,24 +0,11, гемоглобин 120,2 +6,85. В 2 группе стадия Т 3: при поступлении: общего белка – 73,25 +1,93; альбумин 40,02+1,11; трансферрин 2,58+0,18; гемоглобин 133,6 + 6,33. при выписке: общего белка – 70,34+1,84; альбумин 37,05+0,98; трансферрин 2,13+0,19, гемоглобин 110,5 + 6,25. В 3 группе Т 4: при поступлении: общего белка – 74,93+1,27; альбумин 41,08+0,99; трансферрин 2,85+0,1, гемоглобин 121,8 + 6,82; при выписке: общего белка – 69,12+1,67; альбумин 36,68+1,02; трансферрин 2,00+0,11, гемоглобин 106,7 + 4,58. Изменения в 1 группе: общий белок на 11,97%, альбумин на 13,7%, трансферрин на 13,5%, гемоглобин на 15,47%. Изменения в 2 группе: общий белок на 3,9%, альбумин на 7,42%, трансферрин на 17,44%, гемоглобин на 17,3%. Изменения в 3 группе: общий белок меньше на 7,75%, альбумин на 10,7%, трансферрин на 29,8%, гемоглобин на 12,4%.

Выводы. Снижение белковых показателей и гемоглобина, наблюдалось во всех трех группах, более выраженные изменения в 3 группе. Менее выраженные изменения были в группе 1, предположительно за счет процессов временно компенсирующих белковые и энергетические потери. Наиболее информативными показателями обладали белковые фракции: альбумин и трансферрин, с меньшим периодами распада, чем общий белок. В группе 2 и 3 отмечалась анемия легкой степени.

Предсказание эффективности препарата RPH-203 – нового ингибитора RANKL – для предотвращения развития осложнений со стороны костной ткани у пациенток с раком молочной железы, осложненным костными метастазами, методами популяционного моделирования

Метелкин Е., Петухова Т., Демин О.¹

Арчуадзе Ш., Коноплева Г., Колода Д., Самсонов М.²

Место работы: 1. Институт системной биологии, г. Москва; 2. ЗАО «Р-Фарм», г. Москва

e-mail: archuadze@rpharm.ru

Цель. Костные метастазы являются частым осложнением солидных опухолей. Лиганд рецептора-активатора ядерного фактора каппа В (RANKL) способствует развитию костных метастазов путем стимуляции остеокластогенеза. RPH-203, ингибитор RANKL, представляет собой инновационный отечественный биопрепарат, разрабатываемый для лечения костных метастазов. В настоящее время планируется рандомизированное сравнительное исследование эффективности и безопасности применения препаратов RPH-203 (ЗАО «Р-Фарм», Россия), и деносуида (препарат со схожим механизмом действия) у пациенток с метастазами рака молочной железы в кости.

С целью оптимизации протокола исследования и предварительной оценки успеха клинических испытаний была разработана популяционная математическая модель RPH-203 и выполнено предсказание фармакокинетики и фармакодинамики этого препарата при многократной подкожной инъекции для предотвращения развития осложнений со стороны костной ткани у пациенток с раком молочной железы, осложненным костными метастазами.

Материалы и методы. Для построения популяционной фармакокинетической и фармакодинамической модели использовались результаты клинических испытаний I фазы, в которых участвовали здоровые добровольцы, получающие однократную подкожную инъекцию RPH-203 в дозировках 0 (буфер), 10, 30, 40, 60 mg. В ходе клинических испытаний были проведены измерения концентрации препарата RPH-203 в плазме, а также биомаркеров костной резорбции (uNTX, sCTX и др).

Кроме того, при разработке модели эффекта, использовались результаты доклинических исследований по связыванию препаратов RPH-203 и Деносуида с мишенью препаратов, белком RANKL.

Популяционная модель была построена и верифицирована в рамках подхода построения нелинейных моделей со смешанными эффектами (NLME) с использованием программы NONMEM 7.3. Анализ и визуализация расчетов были произведены с использованием среды R3.1.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Результаты. Была построена популяционная модель, описывающая фармакокинетику и фармакодинамику препарата RPH-203 в организме человека, которая позволила идентифицировать популяционные и индивидуальные параметры лекарства у здоровых добровольцев. Было показано, что фармакокинетика препарата подчиняется двухкомпарментной модели с элиминацией первого порядка. Биомаркеры uNTX и sCTX были описаны моделью прямого эффекта (т.е. с помощью явной функции от концентрации лекарства). В рамках этой модели мы использовали закон I_{max}, чтобы задать зависимость от концентрации лекарства в плазме, при этом снижение биомаркеров статистически значимо на уровне 0.05. Для сравнительного анализа на основе литературных источников была реконструирована также популяционная фармакокинетическая и фармакодинамическая модель препарата Деносумаб, описывающая результаты многочисленных клинических испытаний для пациентов с солидными опухолями и костными метастазами.

Были проанализированы предсказания для клинических испытаний, в которых изучалось поведение фармакокинетических и фармакодинамических показателей (1024 виртуальных пациента) для Деносумаб 120 мг один раз в 4 недели и RPH-203 30/40 мг один раз в неделю. Было показано, что при еженедельном введении RPH-203 в дозировке 40 мг эффективность по снижению доли свободного RANKL будет выше, чем при приеме Деносумаб 120 мг, а при введении RPH-203 в дозе 30 мг – соизмеримо.

«Модель предсказывает, что доля свободного RANKL в конце 12-й недели терапии будет снижена, примерно, в 10000 раз при еженедельном введении RPH-203 в дозировке 40 мг и в 2000–5000 раз при приеме Деносумаб 120 мг или RPH-203 в дозировке 30 мг.

При предсказании биомаркера uNTX оба лекарства при выбранном режиме приема показали соизмеримые результаты.»

Заключение. RPH-203 (Р-Фарм) является перспективным лекарством для лечения пациентов с костными метастазами солидных опухолей при подкожном введении в дозе 30/40 мг еженедельно. Предсказанная эффективность препарата при подкожном введении в описанном режиме соизмерима или может превышать эффективность Деносумаба (120 мг один раз в 4 недели).

Состояние системы гемостаза у больных колоректальным раком

Бегоулов И.В., Плотникова Н.А., Евстифеев С.В.

Место работы: Мордовский государственный университет имени Н.П. Огарева, г. Саранск

Эл.почта: ir.vor@yandex.ru

Задачи исследования. Изучить состояние системы гемостаза у больных колоректальным раком (КРР) при поступлении в стационар, после предоперационной подготовки, в динамике послеоперационного периода.

Материалы и методы. Состояние системы гемостаза изучалось у 31 больного КР, находившихся на стационарном обследовании и лечении в ГБУЗ Республики Мордовия РОД в 2013–2014 гг. В обследованной группе больных мужчин было 21, женщин – 10. Возраст больных колебался от 30 до 72 лет. В возрастной группе 30–39 лет было 2 человека, 40–49 лет – 6, 50–59 лет – 9, 60–69 лет – 11, 70 лет и стар-

ше – 3 человека. Больных с I ст. заболевания было 2 человека, с II ст. – 3, с III ст. – 15, и с IV ст. – 11 человек. Состояние системы гемостаза оценивалось с помощью анализатора «Минилаб-701». Определялись: время свертывания нестабилизированной крови; время рекальцификации обычной плазмы; силиконовое время обычной плазмы; коагиновое время обычной плазмы; протромбиновое время обычной плазмы; тромбиновое время плазмы; активность антитромбина III; толерантность плазмы к гепарину; аутокоагуляционный тест; спонтанный фибринолиз; этаноловый тест. Кровь для исследования брали при поступлении в стационар, перед операцией, в послеоперационном периоде на 1, 3, 5, 7, 10 сутки. В качестве контроля изучены соответствующие показатели у 15 практически здоровых людей в возрасте 30–50 лет.

Результаты. При исследовании системы гемостаза у больных (КРР) при поступлении в клинику выявлено повышение коагулянтной активности крови, снижение антикоагулянтной активности и фибринолиза, что обуславливает предтромботическое состояние в организме. У части больных выявляются РФМК, что наряду с гиперкоагуляцией указывает на хроническую форму ДВС-синдрома. Указанные изменения наиболее выражены у больных IV ст. заболевания. За период предоперационной подготовки корректировались сдвиги в системе гемостаза: уменьшалась гиперкоагуляция, повышалась активность антикоагулянтов и фибринолиза. Во время операции происходила резкая активация гемокоагуляции, фибринолиза и угнетение антикоагулянтной активности крови, усиливается процесс внутрисосудистого свертывания крови. На 1, 3, 5-е сутки после операции у больных (КРР) выявлена гиперкоагуляция с активацией всех 3 фаз свертывания, максимум которой приходится на 3-и сутки. Антикоагулянтная система наиболее угнетена на 1–3-и сутки, немного меньше – на 5-е сутки. Фибринолиз максимально активирован в 1-е сутки, постепенно его активность снижается, и к 5–7-м суткам она становится минимальной. Внутрисосудистое свертывание крови выявлено у всех обследованных больных на 1-е сутки, и у большинства на 3 и 5-е сутки после операции. В период с 3 по 5-е сутки наблюдается максимальная опасность тромбообразования в послеоперационном периоде после радикальных операций. К 7–10-м суткам наблюдается постепенная нормализация всех звеньев гемостаза. На 10-е сутки после операции свертывающая и противосвертывающая системы приходят в состояние динамического равновесия, обуславливая снижение тромбоопасности.

Заключение. Полученные данные имеют важное клиническое значение при выборе адекватной тактики для проведения активной профилактики тромбоопасных осложнений в хирургии колоректального рака.

Лечение гепатотоксических реакций, обусловленных химиотерапией, у больных колоректальным раком

Гальцова С.Е., Варлан Г.В.

Место работы: ГБУЗ г. Москвы, ГКБ № 5 ДЗ г. Москвы

Эл.почта: rocalla@list.ru

Цель исследования. Оценить эффективность гептрала в профилактике и лечении гепатотоксичности у больных колоректальным раком на фоне проведения химиотерапии.

Материалы и методы. За период с 05.2014–05.2015 в отделении химиотерапии КГБ № 5 проведено лечение 30 пациентам колоректальным раком.

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

Использовались следующие режимы химиотерапии: FOLFOX 6: оксалиплатин 85 мг/м², лейковорин 400 мг/м², 5-фторурацил 400 мг/м² болюсно, 5-фторурацил 2400 мг/м² 46-часовая инфузия, 1 раз в 2 недели; XELOX: оксалиплатин 130 мг/м² 1 день, капецитабин 2000 мг/м² 1–14 день; начало очередного курса на 22-й день FOLFIRI – иринотекан 180 мг/м², лейковорин 200 мг/м² 1–2-й день, ФУ – 400 мг/м² 1–2-й день, ФУ – 1200 мг/м² 48-часовая инфузия, интервал – 14 дней. К комбинациям цитотоксических препаратов у больных с метастатическими стадиями заболевания по показаниям добавлялась таргетная терапия (ант – VEGF и анти – EGFR). На фоне 2–3 курса химиотерапии у 17 пациентов развились признаки лекарственной гепатотоксичности.

Характеристика пациентов включенных в исследование: Возраст больных составлял от 41 до 79 лет: 41–60 лет – 12 (70,6%), 61–79 – 5 (29,4%) человек. Общее состояние оценивалось по шкале ECOG: 1–11 пациентов, 2–6 больных. Из 17 пациентов: у 3-х имелся вирусный гепатит С в неактивной фазе, 2-е – являлись вирусносителями гепатита В, 2-е – с длительным алкогольным анамнезом, 3-е страдали ожирением 3 ст.

У всех пациентов в разной степени отмечался печеночный цитолиз, из них у 5 пациентов отмечался смешанный тип повреждения печени. Повышение уровня общего билирубина в 1,5 раза выше нормы наблюдался у 4 больных. Уровень общего белка у всех пациентов был в пределах нормы (от 60 до 80 г/л).

Гептрал назначался внутрь по 400 мг 2 раза в день ежедневно в течение минимум 4 недель на фоне химиотерапии. Оценка динамики уровня трансаминаз проводилась еженедельно, начиная со второй недели от начала применения Гептрала в одной лаборатории. Первая степень гепатотоксичности имела место после 2–3 курсов химиотерапии у 10 больных, 2-я – у 5, 3-я – у 2.

Результаты. Уровень АСТ и АЛТ через 2 недели лечения существенно не изменился ни у одного пациента.

Через 3 недели в группе пациентов с 1-й степенью гепатотоксичности уровень АСТ снизился до нормы (менее 37 ЕД/л) у 3 человек, АЛТ (менее 40 ЕД/л) – у 2 пациентов. В группе больных со 2-й и 3-й степенями гепатотоксичности через 3 недели лечения отмечалось только незначительное снижение уровня трансаминаз.

Через 4 недели приема гептрала печеночные показатели снизились до нормы еще у 7 пациентов с 1-й степенью гепатотоксичности. Кроме того, отмечено снижение показателей АСТ и АЛТ у всех пациентов со 2-й степенью гепатотоксичности, до нижней границы значений, характеризующих эту степень поражения печени.

Таким образом, через 4 недели уровень трансаминаз снизился до нормы у всех пациентов с 1-й степенью гепатотоксичности. При 2-й степени гепатотоксичности показатели трансаминаз также снизились, но не достигли уровня, характерного для 1-й степени гепатотоксичности.

На фоне приема Гептрала еще в течение 2 недель (6 недель) продолжали снижаться трансаминазы у пациентов 2–3-й степени гепатотоксичности.

Для нормализации уровня трансаминаз при 2-й степени гепатотоксичности потребовался более длительный прием Гептрала: у 2 пациентов – 2 месяца, у 3 – 3 месяца.

У пациентов с 3-й степенью гепатотоксичности, уровень трансаминаз снизился до 1-й степени (89 ЕД/л) после 4 меся-

цев приема Гептрала.

Прием Гептрала в режиме по 400 мг внутрь 2 раза в день в течение всего срока терапии не вызывал каких-либо побочных реакций у пациентов.

Заключение. Проведенное исследование показало эффективность Гептрала при лечении гепатотоксичности, обусловленной химиотерапией:

- Гептрал, в дозировке 400 мг х 2 раза в сутки в течение 4-х недель на фоне полихимиотерапии позволяет полностью устранить появление синдрома цитолиза без изменения схемы ПХТ у пациентов с первой степенью лекарственной гепатотоксичности.

- стабилизирует уровень трансаминаз независимо от степени гепатотоксичности, что позволяет пациентам получить ПХТ в полном объеме и в запланированные сроки.

- не вызывает побочных реакций при длительном использовании.

Выводы. Адеметионин эффективен для профилактики и лечения лекарственной гепатотоксичности у больных с колоректальным раком на фоне проведения химиотерапии

Противорвотная терапия палонсетроном (оницитом) у больных, получавших высоко- и умеренноэметогенную химиотерапию

Владимирова Л.Ю., Миташок И.С., Сторожакова А.Э., Калабанова Е.А., Светицкая Я.В., Кабанов С.Н.

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

Эл.почта. rnoi@list.ru

В настоящее время неотъемлемой частью современной химиотерапии является использование защиты от наиболее частых побочных эффектов, таких как тошнота и рвота. Наиболее часто для их профилактики и лечения используют препараты антагонисты 5-НТЗ рецепторов. Применение палонсетрона в клинических испытаниях при проведении высоко – умеренноэметогенной химиотерапии показало его высокую эффективность, которая возрастает при совместном использовании с кортикостероидами. Фармакокинетические особенности палонсетрона диктуют его режим введения 1 раз в 7 дней, что очень удобно как для пациента, так и для медицинского персонала.

Цель. Проанализировать результаты применения палонсетрона в сочетании с дексаметазоном у больных солидными опухолями получавших высоко- и умеренноэметогенную химиотерапию и сравнить их с применением ондансетрона с дексаметазоном.

Материалы и методы. В группу анализа вошло 33 пациента. Из них 28 женщин в возрасте от 30 до 71 года (средний возраст 49,78 ± 11,9) и 5 мужчин в возрасте от 52 до 67 лет (средний возраст 60,8 ± 5,5). Большинство пациентов (29 человек (87,9%) ранее получали химиотерапию, четверо пациентов (12,1%) никогда до этого не получали цитостатической терапии.

Контролем явились ретроспективные данные о предыдущих курсах цитостатической терапии у тех же пациентов (29 человек), получавших в качестве антиэметической терапии ондансетрон 8–16 мг в/м в сутки, дексаметазон 8 мг в/м в сутки.

Палонсетрон (оницит) вводился больным в дозе 0,25 мг в/в

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

струйно за 30 минут до введения химиопрепаратов, 31 пациенту препарат вводился однократно, по 1 пациенту получили двух- и трехкратный прием с интервалом 7 дней, что зависело от схемы и длительности курса химиотерапии. Высокоэмметогенной химиотерапии подверглись 18 (54,5%) пациентов. Умеренноэмметогенная химиотерапия применена у 15 (45,5%) человек.

После введения палоносетрона (оницита) больным основной группы у 12 (36,4%) человек не наблюдалось ни тошноты, ни рвоты. Тошнота 1 степени наблюдалась у 20 пациентов (60,6%), 2 степени – у 1 (3%) и только у 1 (3%) больного отмечена рвота 1 степени. Комбинация палоносетрона и дексаметазона оказалась одинаково эффективной в острый период (1 сутки), отложенный период (2–5-й дни) и весь период (7 суток (168 часов) наблюдения.

Результаты. У всех больных контрольной группы курсы химиотерапии сопровождались развитием тошноты и у 22 (75,9%) человек – рвоты. По степени выраженности эти осложнения были представлены следующим образом: тошнота 2 степени – 21 человек (72,4%), 3 степени – 8 человек (27,6%), рвота 1 степени наблюдалась у 10 пациентов (45,5%), 2 степени – у 9 (40,9%), 3 степени – у 3 (13,6%). Полученные данные статистически достоверны ($p < 0,02$).

При применении палоносетрона нами были отмечены следующие побочные явления: повышение артериального давления у одного пациента (3%), головная боль у одного пациента (3%), которые были обратимы и не потребовали медикаментозной коррекции.

Заключение. Наш опыт применения палоносетрона показал высокую эффективность по профилактике острой и отсроченной тошноты и рвоты у пациентов, получающих высоко- и умеренноэмметогенную химиотерапию у больных, ранее получавших цитостатики на фоне противорвотной терапии ондансетроном и дексаметазоном. Также отмечено, что палоносетрон обладает высоким спектром безопасности.

Оптимизация профилактики и лечения химиотерапевтических осложнений у больных немелкоклеточным раком легкого

Попова М. Е.

Место работы: ГБУЗ Самарский областной клинический онкологический диспансер

Эл. почта: popovamy@mail.ru

Цель работы. Изучить и оценить влияние гипербарооксигенотерапии на развитие химиотерапевтических осложнений и дозовую интенсивность у больных немелкоклеточным раком легкого.

Материалы и методы. Материалом для работы послужил анализ результатов обследования и лечения 113 больных, находившихся на лечении в ГБУЗ Самарском областном клиническом онкологическом диспансере с 2007 по 2013 годы с диагнозом немелкоклеточный рак легкого, подтвержденный гистологическим методом, III–IV стадии. Больные были распределены на 2 группы.

В первую группу вошли 50 пациентов, получавших химиотерапию по схеме EP одновременно с сеансами гипербарической оксигенации в режиме 1,3 ата в течение 40 мин (период изопрессии) 1 раз в день ежедневно с 1 по 5 день каждого цикла химиотерапии (патент № 2481091 «Способ лечения

онкологических больных раком легких»). Вторую (контрольную) группу составили 63 пациента, получавшие химиотерапию по схеме EP без ГБО.

В исследовании была изучена гематологическая (анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения), а также негематологическая (гепато-, нефро-, нейро- и ото-) токсичность, их частота и степень тяжести. Для оценки степени токсичности использовалась шкала токсичности NCIC. В исследовании проводилась оценка дозовой интенсивности и эффективности лечения. С целью коррекции осложнений допускалось откладывание очередного цикла ХТ (до 21 дня), редукция дозы цисплатина на 25–50%. Эффективность лечения оценивалась по шкале RECIST 1.1.

Результаты. В исследовании анализ токсичности был проведен на основании 300 циклов химиотерапии в основной группе и 378 – в группе контроля. Гематологическая токсичность оценивалась по уровню гемоглобина, лейкоцитов, нейтрофилов, тромбоцитов.

Анемия первой степени регистрировалась чаще всего: у $29,3 \pm 2,9\%$ больных в основной и $30,6 \pm 2,67\%$ контрольной группы. Вторая степень анемии выявлена реже в основной группе ($12,6 \pm 2,12\%$), чем в контрольной ($20,5 \pm 2,34\%$), различия достоверны ($\chi^2 = 6,02$, $p = 0,014$). Отмечены единичные наблюдения анемии 3 и 4 степени. Общая частота анемии в исследуемой группе по всем циклам химиотерапии составила $42,3 \pm 3,15\%$, а в группе контроля – $52,2 \pm 2,90\%$, различия статистически значимы ($\chi^2 = 5,299$, $p = 0,021$), что свидетельствует о профилактическом эффекте ГБО при проведении цисплатин-содержащей ХТ больным НМРЛ.

В основной группе развивалась только тромбоцитопения 1 степени, в то время, как в группе контроля отмечены случаи токсичности 2, 3 и 4 степеней. Общая частота тромбоцитопений в основной группе зарегистрирована достоверно реже ($12,2 \pm 2,09\%$ и $19,2 \pm 2,29\%$, $\chi^2 = 4,896$, $p = 0,027$). ГБО-терапия позволила поддерживать средний уровень лейкоцитов к концу 4–6 циклов ХТ на более высоком уровне, чем в контроле, а также уменьшить частоту случаев лейкопении в основной группе ($\chi^2 = 4,84$, $p = 0,028$) за период со второго по пятый цикл ХТ.

За весь курс лечения в основной группе, в отличие от группы контроля, не было выявлено нейтропении 3 и 4 степени. Достоверных данных о том, что ГБО при проведении цисплатин-содержащей ХТ позволило сократить частоту нейтропении по сравнению с контролем не получено. Вероятно, это может быть обусловлено редким развитием нейтропении и применением в обеих группах колониестимулирующего фактора. Однако в контрольной группе значительно чаще применялся КСФ-Г, чем в группе больных, проходивших ХТ одновременно с сеансами ГБО-терапии ($1,3 \pm 0,73\%$ против $4,3 \pm 1,17\%$, $\chi^2 = 4,44$, $p = 0,035$).

В исследовании получены достоверные данные о том, что ГБО-терапия позволила уменьшить частоту развития тошноты с $57,9 \pm 2,86\%$ в контрольной группе до $47,6 \pm 3,18\%$ в основной ($\chi^2 = 5,791$, $p = 0,016$). Анализ негематологической токсичности (гепато-, нефро-, нейро- и ототоксичности), а также таких биохимических показателей, как общий белок, альбумины, ЛДГ не выявил достоверно значимых различий между группами.

Показатели средней продолжительности циклов ХТ и общее число отложенных циклов в основной группе были достоверно меньше ($p = 0,024$ и $p = 0,023$ соответственно). Редукция

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

доз Цисплатина в основной группе проводилась на 84 циклах ($34,1 \pm 3,02\%$), и на 131 цикле ($44,1 \pm 2,88\%$) в группе контроля ($p=0,018$). Дозовая интенсивность в основной группе составила $20,40 \pm 0,40$ мг/м²/нед., а в контрольной $19,15 \pm 0,38$ мг/м²/нед. ($p=0,025$).

Эффективность противоопухолевого лечения больных оценивалась после 3-го и 6-го циклов ХТ. Полный эффект не был отмечен ни у одного больного. Частичный эффект достигнут у $20,0 \pm 5,66\%$ и $16,1 \pm 4,67\%$ больных по группам, а стабилизация – у $50,0 \pm 7,07\%$ и $40,3 \pm 6,23\%$ пациентов, соответственно. Прогрессия установлена у $30,0 \pm 6,48\%$ и $43,5 \pm 6,30\%$ больных. Различия не достоверны ($p>0,05$). Одногодичная общая выживаемость была сопоставима и составила $39,37 \pm 7,0\%$ у больных, проходивших ХТ одновременно с сеансами гипербарооксигенотерапии, и $37,96 \pm 6,29\%$ у пациентов без ГБО. Медиана общей выживаемости составила по 10 месяцев (статистика логрангового критерия $1,07$, $p=0,28$).

Заключение. Гипербарооксигенотерапия позволила сократить общую частоту степень тяжести анемии. Получены достоверные данные о уменьшении гематологической токсичности по частоте развития тромбоцитопении, а также негематологической токсичности по показателю тошноты. Гипербарооксигенотерапия существенно не уменьшила частоту лейкопении и нейтропении за весь курс лечения, но позволила поддержать на более высоком уровне средние показатели лейкоцитов на последних трех циклах, сократить частоту более тяжелых степеней осложнений и частоту применения колонистимулирующего фактора.

Применение гипербарической оксигенации позволило статистически достоверно улучшить показатель дозовой интенсивности химиотерапии, не ухудшая показатели общей и безрецидивной выживаемости.

К исследованию качества жизни онкологических больных

Пестерева Е.В., Чулкова В.А., Карицкий А.П., Семглазова Т.Ю.
Место работы: ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург
Эл. почта: vchulkova@mail.ru

В настоящее время качество жизни, наряду с показателями выживаемости, становится критерием эффективности лечения в онкологии. Понятие качества жизни является многомерным и включает в себя оценку различных аспектов жизнедеятельности человека, основанную на его субъективном восприятии своей жизни. Внимание к качеству жизни в онкологии выдвигает на первый план оценку больным своего состояния и своей жизни в ситуации заболевания и лечения, которые сопровождаются душевными переживаниями больного. В этой связи субъективный характер качества жизни невозможно оценить без учета психологических параметров личности больного раком.

Цель работы. Установить связь качества жизни с социально-психологическими характеристиками и особенностями отношения к диагнозу у пациенток с онкогинекологической патологией.

Материалы и методы. Исследование проводилось в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Исследована 41 больная с онкогинекологической патологией в возрасте от 19 до 45 лет на различных этапах заболевания: 15 чел. – «до операции», 26 чел. – «после операции». С помощью клинико-психологического метода (клиническая беседа, наблюдение) изучалась содержательная сторона переживаний пациенток. Экспери-

ментально-психологический метод был направлен на оценку качества жизни больных (EQRTCQLQ – С30). Статистическая обработка данных осуществлялась при помощи программы SPSS17.0.

Результаты. Изучение качества жизни (EQRTCQLQ – С30) онкогинекологических пациенток показало отсутствие достоверных различий его показателей в зависимости от диагноза (рак шейки матки, рак тела матки, рак яичников). Выявились различия в оценке качества жизни в зависимости от этапа заболевания. На этапе «до операции» у женщин, независимо от того, проходили они предоперационную терапию или нет, были выше показатели по шкалам ролевого ($p<0,02$) и когнитивного функционирования ($p<0,03$), ниже – по симптоматическим шкалам «утомляемость» ($p<0,01$) и «боль» ($p<0,02$). На этапе «после операции» пациентки предъявляли больше страхов в отношении лечения, их пугала беспомощность, истощение и боль, которые могли усилиться в дальнейшем. Ожидание негативных последствий, связанных с лечением, создавало дополнительное психоэмоциональное напряжение, которое проявлялось на соматическом уровне.

Все обследуемые онкогинекологические пациентки были информированы врачом о своем диагнозе, и большинство из них признавало злокачественный характер заболевания: «до операции» – 60%, «после операции» – 73% больных. «До операции» пациентки без предоперационной терапии чаще считали, что у них «предраковое состояние», по сравнению с теми, кто прошел курс предоперационной терапии ($p<0,03$). Признание пациентками злокачественного характера заболевания сочеталось с более низкими показателями по шкале «когнитивное функционирование» ($p<0,01$) и более выраженными симптоматическими шкалами «утомляемость» ($p<0,02$) и «потеря аппетита» ($p<0,03$). Снижение качества жизни онкологического пациента в процессе принятия им злокачественного характера болезни не является неожиданным: больной испытывает душевные страдания. Естественно, что он стремится их избежать. Тем самым больной бессознательно психологически защищается от страданий. Но когда бессознательная психологическая защита перестает действовать, больной, можно сказать, «вынужден» справляться со страданиями, а для этого необходимо какое-то время жизни быть с ними, быть в них. И, конечно, качество жизни в этот момент может снижаться. Но именно страдания подталкивают человека к изменениям, и только проходя сквозь них, больной становится способным восстановить душевное равновесие, нарушенное известием о заболевании, и адаптироваться к изменившейся жизненной ситуации. Выявлена связь между качеством жизни и способностью онкогинекологической больной найти субъективную причину своего заболевания. У пациенток, которые смогли соотнести историю своей жизни с происходящим сейчас, выше показатели по шкале «физическое функционирование», по сравнению с теми, кто воспринимал заболевание как «что-то внешнее» ($p<0,03$).

Выявлена взаимосвязь между показателями качества жизни и наличием у пациенток опыта взаимодействия с онкологическими больными. Наиболее низкие показатели по шкале «эмоциональное функционирование» имели женщины, которые ранее избегали информации об онкологических заболеваниях ($p<0,04$). У пациенток, которые имели опыт взаимодействия с онкологическими больными, показатели по шкале «эмоциональное функционирование» были выше. Они более

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

реалистично воспринимали заболевание и жизнь в целом, вследствие чего их эмоциональная жизнь не была фиксирована только на ситуации болезни.

Обнаружено, что качество жизни больных взаимосвязано с их уровнем образования. У пациенток с высшим и незаконченным высшим образованием выше показатели по шкале «эмоциональное функционирование», по сравнению с теми, кто имел среднее образование ($p < 0,04$). Можно предположить, что более высокий образовательный уровень пациентки является предиктором её эмоциональной компетентности в собственном внутреннем мире: женщина лучше ориентируется в субъективном пространстве своей жизни и осознает значимость душевной работы.

Показано, что отсутствие у пациентки постоянной работы сочетается с максимальной выраженностью таких симптоматических шкал как «утомляемость» ($p < 0,02$), «тошнота» ($p < 0,01$) и «нарушение сна» ($p < 0,02$). Это могло быть связано с нестабильностью их жизни еще до болезни.

Большинство (65,9%) пациенток отмечали, что испытывают сложности при сообщении о своем диагнозе другим людям: наиболее трудно сообщить о своей болезни, прежде всего, близким – родителям (41,5%) и мужу (29,3%). При этом 73,2% больных указали, что на догоспитальном этапе именно поддержка близких людей (родителей, мужа) была для них очень действенной и важной.

У пациенток, которые отмечали, что их отношения в семье в связи с болезнью «стали лучше и крепче», имели более высокое качество жизни, по сравнению с теми, у кого семейные отношения «не изменились»: обнаружены значимые различия по симптоматическим шкалам «утомляемость» ($p < 0,05$), «боль» ($p < 0,03$), «тошнота» ($p < 0,01$), «запоры» ($p < 0,03$) и «диарея» ($p < 0,03$). Эти данные подтверждают мнение о том, что семья для человека в ситуации заболевания является одним из главных ресурсов.

Представление же больных о том, что «отношения в семье не изменились» в связи с заболеванием, снижает тревогу и является защитой их психологической безопасности. Семейный статус пациенток отражался на качестве жизни: максимальные показатели по шкале «ролевое функционирование» отмечались у женщин, состоящих в зарегистрированном браке и вдов. У пациенток, имеющих детей, были более высокие показатели по функциональным шкалам «социальное функционирование» ($p < 0,03$) и «ролевое функционирование» ($p < 0,04$) («забота о детях «вырвет» из любого состояния», по словам больной). Однако у пациенток с детьми также были более высокие показатели по шкалам «утомляемость» ($p < 0,01$), «нарушение сна» ($p < 0,02$) и «финансовые затруднения» ($p < 0,01$). В этой связи следует отметить одновременное существование двух противоречивых, на первый взгляд, тенденций: наличие семьи и детей поддерживает больных в ситуации заболевания и оно же создает основу для беспокойства.

Заключение. Таким образом, социально-психологические параметры оказывают огромное влияние на качество жизни онкологических пациентов, и это необходимо учитывать при изучении эффективности критериев лечебно-восстановительного процесса в онкологии.

Выживаемость и качество жизни пациентов с выявленными метастазами в кости при раке молочной и предстательной желез

¹Кисличко А.Г., ²Поздеев Н.М., ¹Рамазанова М.С., ¹Глушков Е.А.
Место работы: 1. ГБОУ ВПО Кировская ГМА Минздрава России, г. Киров; 2. ФГБУН «Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России», г. Киров
Эл.почта: nmpozdeev@gmail.com

Цель. Изучить зависимость показателей выживаемости и качества жизни у пациентов с раком молочной железы (РМЖ) и раком предстательной железы (РПЖ) от ранней диагностики метастатического поражения костной системы при использовании различных методов лучевой диагностики: однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с компьютерной томографией (ОФЭКТ/КТ), компьютерной томографии (КТ), остеосцинтиграфии (ОСГ), рентгенографии (РГ) и их сравнительной эффективности.

Материалы и методы. Исследование проводилось на кафедре онкологии Кировской государственной медицинской академии с 2010 по 2015 гг., на базе Кировского областного клинического онкологического диспансера с помощью комбинированной диагностической системы «AnyScan» фирмы Mediso (спиральный 16-ти срезовый спиральный компьютерный томограф с 2-х детекторной гамма-камерой), установленной в отделении радионуклидной диагностики с предварительным введением пациентам радиофармпрепаратов на основе технеция (^{99m}Tc) – фосфотех, пирфотех.

Для оценки влияния на выживаемость и качество жизни пациентов с РМЖ и РПЖ раннего выявления метастазов в кости с использованием различных методов лучевой диагностики, проанализирован 151 случай вторичного опухолевого поражения скелета. Из них 84 (55,6%) – женщины с РМЖ, 67 (44,4%) – мужчины с РПЖ. Возраст пациентов варьировал от 35 до 85 лет. У всех наблюдаемых диагноз аденокарциномы был верифицирован гистологически. В выборку вошли как пациенты с впервые диагностированной опухолью, генерализованной по костной системе, так и пациенты с прогрессирующим после специального лечения.

Согласно TNM критериям при постановке диагноза РМЖ распределение по стадиям было следующее: I стадия установлена у 2 пациенток, IIa – у 16, IIb – у 31, IIIa – у 11, IIIb – у 9, IIIc – у 4, IV – у 10. РПЖ II стадии диагностирован – у 6, III – у 22, IV – у 40 пациентов. Все больные, у которых были выявлены вторичные опухолевые очаги в костной системе, в зависимости от метода лучевой диагностики, были распределены на 4 группы: группа 1 – ОФЭКТ/КТ включала 33 (30,3%) пациента, группа 2 – КТ – 14 (12,8%) пациентов, группа 3 – ОСГ – 28 (25,7%) пациентов, группа 4 – РГ – 35 (31,2%) пациентов.

В каждой из четырех групп проведен расчет выживаемости пациентов после манифестации прогрессирующего заболевания в виде метастатического поражения костей, и расчет выживаемости пациентов с диагностированными костными метастазами в дебюте заболевания при РМЖ и РПЖ отдельно. Различия в группах оценивались с помощью дисперсионного анализа и процедуры Каплана-Мейера. Качество жизни оценивалось по интенсивности болевого синдрома на основании опроса при контрольном осмотре в комплексе с данными сканирования в динамике.

Результаты. У пациенток с РМЖ в группе ОФЭКТ/КТ получены достоверно лучшие показатели выживаемости в срав-

ПОДДЕРЖИВАЮЩАЯ ТЕРАПИЯ

нении с группами ОСГ, КТ, РГ. Медиана составила 27,6; 19,8; 16,7; 13,7 месяцев соответственно (ДИ 95%; $p < 0,05$). У пациентов с РПЖ выживаемость в группе ОФЭКТ/КТ также оказалась достоверно выше. Медиана выживаемости для каждого метода составила 33,3; 22,8; 17,4; 15,7 месяцев ($p < 0,01$). При сравнении медиан, рассчитанных для каждой группы пациентов, с группой ОФЭКТ/КТ, достоверные различия получены во всех случаях – ОСГ (33,3 против 22,8; $p = 0,05$), КТ (33,3 против 17,4; $p < 0,01$), РГ (33,3 против 15,7; $p < 0,001$).

При РМЖ однолетняя выживаемость у пациентов с метастатическим поражением костей в группах составила 81,2%; 61,5%; 68,8%; 56,5%. Двухлетняя выживаемость – 65,2%; 48,5%; 57,2%; 24,2%. Трехлетняя выживаемость – 47,3%; 36,3%; 28,6%; 0,0%. ($p < 0,05$). У пациентов с РПЖ показатели оказались следующие. Однолетняя выживаемость составила 88,9%; 77,8%; 70,0%; 50,0%. Двухлетняя выживаемость – 76,2%; 53,8%; 46,6%; 25,0%. Трехлетняя выживаемость – 45,9%; 36,3%; 35,0%; 7,1%. ($p < 0,05$)

Из 36 пациентов с костными метастазами, диагностированными с помощью ОФЭКТ/КТ, у 25 (69%) имелся болевой синдром. В результате паллиативного лечения, включающего бисфосфонаты и лучевую терапию, в 5 (13%) случаях болевой синдром оставался на прежнем уровне, 12 (33%) пациентов

отмечали снижение его интенсивности, а 8 (25%) пациентов указывали на исчезновение болей в костной системе. 11 (29%) пациентов из 36 не имели болевого синдрома на момент выявления у них метастазов. Назначение бисфосфонатов в этой группе способствовало отсрочке появления болевого синдрома и других осложнений, снижающих качество жизни. Из 31 случая позитивного ответа на паллиативное лечение у 18 (58%) пациентов при контрольном сканировании отмечалась положительная динамика радионуклидных данных. 13 (42%) пациентов субъективно ощущали улучшение, несмотря на отрицательную динамику радионуклидных данных.

Заключение. Сравнительный анализ различных методов лучевой диагностики, используемых с целью выявления метастатического поражения костей у пациентов с РМЖ и РПЖ, свидетельствует о высокой информативности метода ОФЭКТ/КТ в сравнении с ОСГ, КТ, РГ, что позволяет достоверно улучшить показатели выживаемости благодаря ранней диагностике костных метастазов и, соответственно, своевременному назначению химио- и лучевой терапии.

В 29% случаев от общего числа наблюдаемых пациентов метастатическое поражение костей диагностируется до манифестирования болевого синдрома, что способствует более длительному периоду сохранения качества жизни.