

ПОСТЕРЫ

СОДЕРЖАНИЕ

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	243
ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ	253
ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА	258
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ . . .	263
ОНКОПСИХОЛОГИЯ И СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ	268
ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ.....	275
РАК ЛЕГКОГО	288
НЕЙРООНКОЛОГИЯ	297
ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ.....	308
САРКОМЫ.....	310
ОНКОУРОЛОГИЯ.....	310
ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ	311
ОНКОГЕНЕТИКА И ПАТАНАТОМИЯ	317
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ	323
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	331
ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ	336
МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ	338

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Экспериментальные исследования и клиническая апробация нового отечественного радиофармпрепарата для выявления сторожевых лимфатических узлов

Чернов В.И.^{1,2}, Синилкин И.Г.^{1,2}, Медведева А.А.^{1,2}, Зельчан Р.В.², Ляпунов А.Ю.^{1,2}, Брагина О.Д.^{1,2}, Чернышова А.Л.¹, Дорошенко А.В.¹, Слонимская Е.М.¹, Скуридин В.С.², Чойнзнов Е.Л.^{1,2}

Место работы: ¹ Томский НИМЦ, Россия, г. Томск, ² Томский политехнический университет, Россия, г. Томск
e-mail: chernov@oncology.tomsk.ru

Цель. Экспериментальные исследования и клиническая апробация нового радиофармацевтического препарата (РФП) на основе меченого технецием-99м гамма-оксида алюминия (^{99m}Tc-Алотех) для выявления сторожевых лимфатических узлов в сравнении ^{99m}Tc-фитатным коллоидом.

Материалы и методы. Фармакокинетика и функциональная пригодность РФП ^{99m}Tc-Алотех и ^{99m}Tc-фитатный коллоид исследовалась в на 56 белых крысах после подкожной инъекции препаратов в I межпальцевой промежутки правой задней конечности в дозе 30 МБк.

По результатам радиометрических и скintiграфических исследований определяли % аккумуляции препарата в паховом лимфатическом узле и месте инъекции. В клиническое исследование включено 64 больных раком молочной железы (РМЖ) (T1–2NXM0) и 35 больных раком шейки матки (РШМ) (T1a–2bNXM0), находившихся на стационарном лечении в Томском НИИ онкологии.

Всем пациенткам накануне хирургического вмешательства для визуализации сторожевых лимфатических узлов вводился ^{99m}Tc-Алотех (34 больных с РМЖ и 15 пациенток с РШМ) или ^{99m}Tc-фитатный коллоид (30 больных с РМЖ и 20 пациенток с РШМ).

Инъекции обоих РФП выполнялись в 4-х точках (в дозе 20 МБк в каждой инъекции): паратуморально при РМЖ и субмукозно по периметру опухоли при РШМ. Всем больным выполнялось скintiграфическое исследование на гамма-камере (Е.САМ 180, Siemens) через 18 часов после введения РФП в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ).

Оценка томографических сканов проводилась визуально, кроме того проводился подсчет интенсивности включения РФП в СЛУ в сравнении с местом введения. Поиск сторожевых лимфатических узлов интраоперационно осуществлялся при помощи гамма-зонда Gamma Finder II® (США), путем тщательного измерения уровня гамма-излучения во всех лимфатических коллекторах.

Результаты. Радиометрия органов крыс показала, что и ^{99m}Tc-Алотех и ^{99m}Tc-фитатный коллоид после подкожной инъекции активно покидают место введения. Через 24 ч в подкожном депо сохранялось около половины дозы препарата. Через 1 час после введения средняя аккумуляция ^{99m}Tc-Алотех в паховом лимфатическом узле составила 8,6%, накопление ^{99m}Tc-фитатного коллоида оказалось значимо ниже – 1,3% (p<0,05).

Ко второму часу исследования среднее накопления в лимфатическом узле превысило 10% и через сутки постепенно увеличилось до 12,8%. Накопление ^{99m}Tc-фитатного коллоида через 2 часа достигло 2,0% и незначительно колебалось на этом уровне до 24 часов наблюдения.

Обследование пациенток с РМЖ показало, что в случае применения ^{99m}Tc-Алотех (n=34), как по данным ОФЭКТ, так и по результатам интраоперационной радиометрии было обнаружено 37 СЛУ, которые, как правило, визуализировались в подмышечной области (98,4%). При использовании

^{99m}Tc-фитатного коллоида (n=30), СЛУ были выявлены у 27 пациенток. Уровень накопления ^{99m}Tc-Алотех в СЛУ составила 7–11% по данным ОФЭКТ и 17–31% по данным интраоперационной радиометрии. Для ^{99m}Tc-фитатного коллоида процент аккумуляции в СЛУ колебался от 1,5–2% для ОФЭКТ до 4–7% для радиометрического измерения.

По результатам проведения экспресс-цитологического исследования у 17 пациенток с РМЖ было выявлено метастатическое поражение СЛУ, что явилось показанием к выполнению лимфодиссекции. Плановое гистологическое исследование удаленных лимфатических узлов позволило выявить метастатическое поражение узлов 2-го порядка у 10 пациенток (15,6%). У 47 (73,4%) больных РМЖ с отсутствием метастазов в СЛУ дальнейшее клиническое наблюдение не выявило регионарного метастазирования.

После введения ^{99m}Tc-Алотех больным РШМ (n=15) у всех пациенток с помощью ОФЭКТ визуализировалось 19 СЛУ, по данным интраоперационной радиометрического исследования было выявлено 24 СЛУ. Применение ^{99m}Tc-фитатного коллоида (n=20) позволило обнаружить 23 сторожевых лимфатических узлов у 17 человек по данным ОФЭКТ, а радиометрически было выявлено 27 СЛУ у 19 пациенток. Интенсивность включения ^{99m}Tc-Алотех в СЛУ по данным ОФЭКТ составляла 7–11% от места введения, по результатам радиометрии – 17–31%. При анализе данных для ^{99m}Tc-фитатного коллоида эти значения составили 1,5–2% и 3–7% соответственно.

При проведении экспресс-цитологического и планового гистологического исследований ни у одной из пациенток РШМ не было выявлено метастатического поражения сторожевых лимфатических узлов и других лимфоузлов данного коллектора, что говорит об отсутствии феномена «прыгающих» метастазов.

Заключение. Экспериментальное и клиническое изучение нового отечественного радиофармпрепарата ^{99m}Tc-Алотех показало, что исследуемый наноколлоид в несколько раз активнее накапливается в сторожевых лимфатических узлах по сравнению с ^{99m}Tc-фитатным коллоидом и его практическое применение позволяет облегчить интраоперационное выявление сторожевых лимфатических узлов у больных раком молочной железы и шейки матки с целью персонализации объема хирургического вмешательства.

Клинико-топографические показания и противопоказания к сохранению проекционного лоскута кожи при хирургическом лечении рака молочной железы

Хамитов А.Р., Исмагилов А.Х.

Место работы: ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России
e-mail: khamitovayrat@gmail.com

Цель. Определение клинических и топографо-анатомических показаний к сохранению проекционного лоскута кожи для перемещения операционного доступа в эстетически приемлемые зоны при реконструктивных операциях у пациенток с раком молочной железы (РМЖ) узловой формы.

Материалы и методы. Были проанализированы результаты обследований 203 пациенток с РМЖ (T1–2N0–3M0). Всем проводилось УЗИ молочных желез для измерения размеров опухоли и расстояния от ее верхнего края до кожи. На удаленном макропрепарате производились аналогичные исследования с дополнительным измерением расстояния от верхнего края опухоли до переднего листка поверхностной фасции (ПЛПФ) молочной железы, а так же взятие резекционной

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

линии на этом же уровне. Таким образом, наличие опухолевых клеток в ней будет предполагать распространение процесса за ее пределы, что будет свидетельствовать о необходимости иссечения вышележащих тканей.

Результаты. По результату исследования, среднее значение по глубине при УЗИ составило 1,2 см и 1,5 см на макропрепарате ($p < 0,001$), значения по размеру составили 2,05 см и 2,4 см соответственно ($p = 0,002$). Ввиду наличия достоверных различий, использование показателей ультразвукового метода для однозначного прогнозирования реальных топографо-анатомических показателей опухоли не будет являться корректным. В свою очередь, при построении двумерного графика зависимости значений между УЗИ и гистологическим методом исследования относительно глубины расположения и размера опухоли определяется линейная регрессия с высоким коэффициентом корреляции ($r = 0,798$ и $r = 0,832$ соответственно).

Таким образом, при использовании формул линейной регрессии для всех показателей УЗИ, полученных при измерении глубины расположения и размеров опухоли, можно определить «предполагаемые» значения гистологического исследования. При сравнении полученных «предполагаемых» и истинных топографо-анатомических показателей опухоли достоверных различий не выявлено ($p = 0,959$, $p = 0,676$), что говорит о корректности вычисленных формул, а также возможности использования их в клинической практике. Поражение ПЛПФ наблюдалось в 9,8% случаев.

При статистической обработке данных было установлено, что при наличии симптома «площадки» (СП) в 28,8% случаев, а при интимном прилегании опухоли к ПЛПФ в 39,5% случаев возможно поражение проекционного лоскута кожи. При оценке корреляционных взаимосвязей между этими двумя показателями вероятность интимного прилегания опухоли к ПЛПФ при СП составила 31,8%. Таким образом, дальнейший анализ данных проводился среди пациенток без СП.

При распределении больных относительно глубины залегания опухоли в интервале $0,46 \pm 0,2$ см ($p < 0,05$) вероятность поражения ПЛПФ составила 30,3%, в интервале $0,8 \pm 0,23$ см – 5,6% ($p < 0,05$), в интервале $1,3 \pm 0,27$ см – 3,9% ($p > 0,05$), более 1,5 см – поражения ПЛПФ не наблюдалось. При размерах опухоли менее 3 см вероятность поражения ПЛПФ статистически малозначима, тогда как при размерах опухоли от 3 см и более она составляет 11,4%.

Заключение. Учитывая отсутствие значимых различий топографо-анатомических характеристик опухоли между ультразвуковым и гистологическим методами исследования при использовании формул линейной регрессии, уже на предоперационном этапе имеется возможность достоверно определить все интересующие показатели опухоли для дальнейшей оценки сохранения проекционного лоскута кожи. При первичном осмотре пациентки с раком молочной железы узловой формы, которой планируется подкожная радикальная мастэктомия из эстетически приемлемой зоны, предполагающая сохранение проекционного лоскута кожи, следует обратить внимание на наличие или отсутствие СП.

При отсутствии такового, следует произвести ультразвуковое исследование топографо-анатомических показателей опухоли. Так, при расположении опухоли на глубине более $0,46 \pm 0,2$ см, следует обратить внимание на размер, т. к. при опухоли размером более 3 см, безопасной глубиной расположения является более 1,66 см.

Таким образом, при опухоли менее 3 см, расположенной на глубине более $0,46 \pm 0,2$ см, или при более 3 см, расположенной на глубине более 1,66 см, следует начать подкожную мастэктомию из эстетически приемлемой зоны. В ходе операции следует взять резекционную линию подкожно-жировой

клетчатки в проекции опухоли со стороны сохраненного кожного лоскута. При обнаружении опухолевых клеток в гистологическом препарате, следует иссечь проекционный лоскут кожи, при отсутствии – продолжить операцию.

Исходя из вышеизложенного, составлен алгоритм действий практикующего врача-онколога для проведения одномоментной реконструкции молочной железы с сохранением проекционного лоскута кожи

Результаты проведенного исследования предполагают объективизацию критериев безопасного сохранения проекционного лоскута кожи, минимизирующих вероятность местного рецидивирования. На фоне растущей потребности улучшения эстетических результатов хирургического лечения, данный подход подтверждает свою актуальность.

Сравнение лучевой нагрузки на сердце и левую переднюю нисходящую коронарную артерию (LAD) при различных методиках облучения рака молочной железы

Бондаренко А.В., Маслюкова Е.А., Корытова Л.И., Корытов О.В.

Место работы: ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», г. Санкт-Петербург
e-mail: dr.maslyukova@mail.ru

Цель. Сравнить дозиметрические показатели лучевой нагрузки на органы риска при трех вариантах облучения рака молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы. В исследование были включены дозиметрические планы лучевой терапии (ЛТ) 20 пациенток РМЖ с левосторонней локализацией. Для каждого исследуемого случая были рассчитаны 83-Д дозиметрических плана на основе трех серий КТ-сканов без использования внутривенного контрастирования (РОД-3Гр, СОДфиз 42Гр – на молочную железу; в случае включения над и подключичных лимфатических узлов ЛУ СОДфиз – 39 Гр.):

1. В положении лежа на спине (ССД) с использованием индивидуально модифицированного breast-board на свободном дыхании, с/без включения в зону облучения над- и подключичных ЛУ (план 1/2);
2. В положении лежа на животе (ЖСД) с использованием prone-board с/без включения подмышечных ЛУ (план 3/4);
3. В положении лежа на спине с использованием индивидуально модифицированного breast-board с задержкой дыхания (СЗД), с/без включения в зону облучения над- и подключичных ЛУ при pTV 1.0 см (план 5/6) и при pTV 0,5 см (план 7/8).

Для активного управления задержкой дыхания на высоте вдоха применялось устройство ABC (Elekta, Stockholm, Sweden). Для LAD и сердца определяли Dmean и Dmax, а также долю от объемов (в %), получивших дозы $\geq 8,33$ Гр (V 8,33), 12,5Гр (V 12,5), 16,67Гр (V 16,67), 20,83Гр (V 20,83), 25Гр (V 25,00), пересчитанных для режима среднего фракционирования при α/β сердца равное 3.

Результаты. При сравнении Dmean сердца наилучшие результаты достигнуты в группе СЗД, наихудшие в позиции на животе. При сравнении планов ССД, СЗД и ЖСД, когда в зону облучения входили только МЖ и аксиллярные ЛУ наименьшие значения Dmean сердца зафиксированы в положении на спине с управлением дыхания, а наихудшие в положении на животе ($p = 0,000$). Анализ доз на сердце в планах ССД, СЗД и ЖСД, когда в зону облучения входили над- и подключичные ЛУ (сравнивали ССД и СЗД методики), наименьшие значения Dmean сердца были получены в положении на спине с управ-

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

лением дыхания. Осуществление облучения над- и подключичных ЛУ в положении на животе технически не представляется возможным. Аналогичная закономерность наблюдалась при оценке значений V25 сердца. Наибольшие дозы, приходящиеся на V25 сердца получены в положении на животе, наименьшие в положении на спине с управлением дыхания, вне зависимости, облучались ли над- и подключичные ЛУ или нет. Схожие результаты получены для Dmean LAD – достоверно более низкие дозы на LAD приходятся в положении лежа на спине с управлением дыханием по сравнению с положением на спине на свободном дыхании и положением на животе, в случае, если не облучаются над- и подключичные ЛУ ($p=0,00088$). При облучении над- и подключичных ЛУ, также было отмечено преимущество методики СЗД над ССД ($p=0,03260$).

Сравнение всех выбранных нами показателей: Dmean LAD, Dmean и V25 сердца показало наличие следующих закономерностей: 1. при включении в зону облучения МЖ и только аксиллярных ЛУ, методика в позиции на спине с управлением дыхания является наиболее оптимальной с точки зрения снижения лучевой нагрузки на сердце и LAD; 2. методика ЖСД оказалась наилучшей по всем данным – Dmean LAD, Dmean и V25 сердца. Все результаты были статистически значимыми. Анализ значений Dmean LAD, Dmean и V25 при использовании ССД и СЗД методик, с включением в поля облучения над- и подключичных ЛУ выявил преимущество СЗД также по всем показателям.

Заключение. Низкие дозы на ОР и адекватное покрытие мишени – необходимые условия для снижения токсичности ЛТ у пациентов РМЖ. В нашем исследовании установлены наименьшие дозы на сердце и LAD в положении лежа на спине с применением активного управления дыханием по сравнению с методиками на спине и на животе на свободном дыхании. Эти результаты для управляемой задержки дыхания на высоте вдоха сопоставимы с результатами немногочисленных зарубежных исследований. Это первое в России исследование, сравнивающее между собой дозиметрические показатели дозо-объемного распределения на ОР трех методик. В отличие от опубликованных работ иностранных авторов, мы также сравнили методики ССД и СЗД в тех случаях, когда в зону облучения дополнительно включались над- и подключичные ЛУ.

Дальнейшее снижение лучевой нагрузки на ОР может быть достигнуто путем улучшения контроля за мишенью (за счет исключения смещения грудной стенки во время дыхательного цикла) и соответственно уменьшения прибавки на планируемый объем мишени (PTV). Все лечебные методики имеют свои преимущества и недостатки. Мы рекомендуем в каждом конкретном случае принимать индивидуальное решение при подготовке плана ЛТ. Методика проведения ЛТ в положении на животе не оправдала наших ожиданий в отношении снижения лучевой нагрузки на сердце, а наоборот, имела наихудшие результаты по показателям дозо-объемного распределения на исследуемые ОР.

Клинико-экономический анализ эффективности методов профилактики BRCA – ассоциированного рака молочной железы/рака яичников

Ходорович О. С., Солодкий В. А.

Место работы: ФГБУ РНЦРП Минздрава РФ
e-mail: khodorovich-o@mail.ru

Ключевые слова. ПМЭ – профилактическая мастэктомия, ПАЭ – профилактическая аднексэктомия, кПМЭ – контрлатеральная профилактическая мастэктомия.

Материалы и методы. Для оценки затрат при каждой тактике ведения пациентов построено пять моделей (дерево реше-

ний), предусматривающих следующие состояния здоровья: отсутствие болезни, первичное заболевание, рецидив, ремиссия или смерть. По результатам моделирования выполнен клинико-экономический анализ использования профилактических хирургических вмешательств по сравнению с тактикой «наблюдение». В качестве критерия эффективности использовано число лет сохраненной жизни. Оценка затрат проведена с позиции медицинского учреждения. Горизонт моделирования – возраст с 25 до 70 лет.

Результаты. Использование профилактических хирургических вмешательств вместо тактики наблюдения позволит дополнительно сохранить от 9 до 88 лет жизни в когорте из 100 женщин с мутацией BRCA1/2. При выполнении всем женщинам когорты в возрасте 50 лет двусторонней профилактической мастэктомии и профилактической аднексэктомии вместо тактики наблюдения дополнительные затраты на 1 сохраненный год жизни составят 70 323 руб. Другие рассматриваемые тактики ведения, связанные с выполнением профилактических хирургических вмешательств, оказались экономически эффективнее, чем тактика наблюдения. Самой предпочтительной тактикой ведения, по данным клинико-экономического анализа, является выполнение двусторонней профилактической мастэктомии и профилактической аднексэктомии в возрасте 40 лет, так как позволяет к 70 годам достичь больших результатов при меньших затратах.

Заключение.

1. По сравнению с тактикой «наблюдение» все альтернативные тактики ведения к концу периода наблюдения когорты приведут увеличению ожидаемой продолжительности жизни женщин в когорте: на 9 лет при тактике «кПМЭ при РМЖ», на 57 лет при тактике «кПМЭ+ПАЭ при РМЖ», на 49 лет при тактике «ПМЭ+ПАЭ 50» и на 88 лет при тактике «ПМЭ+ПАЭ 40».
2. Расчет размера накопленных затрат в когорте от момента начала ведения пациенток в возрасте 25 лет до момента достижения ими 70 лет показал, что все тактики ведения, связанные с выполнением профилактических хирургических вмешательств, кроме «ПМЭ+ПАЭ 50», являются экономичнее, чем тактика «наблюдение».
3. При наблюдении когорты до возраста 70 лет при стратегии «наблюдение» ожидаемая сумма расходов составит 37 млн. руб.; изменив тактику ведения пациенток, без привлечения дополнительных финансовых вложений можно было бы дополнительно выполнить профилактические хирургические вмешательства: кПМЭ – 10 больным РМЖ, кПМЭ+ПАЭ – 12 больным РМЖ или ПМЭ+ПАЭ – 14 здоровым 40-летним женщинам.
4. Самой предпочтительной тактикой ведения с точки зрения клинико-экономического анализа является «ПМЭ+ПАЭ 40», которая позволяет к 70 годам достичь больших результатов при меньших затратах

Интраоперационный способ профилактики лимфореи при реконструктивно-пластических операциях у больных раком молочной железы

Анохин А. С., Бисеров О. В., Соловьев В. И., Семкина Е. Н.

Место работы: ГБУЗ КО «КООКД», г. Калуга, Россия; ОГБУЗ «СООКД», г. Смоленск, Россия; ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России, г. Смоленск, Россия
e-mail: ex1771@inbox.ru

Проблема рака молочной железы по-прежнему остается весьма актуальной, так он продолжает занимать лидирующее первое место в структуре злокачественных новообразова-

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ний у женщин, как в России, так и во всём мире, и является одной из главных причин женской смертности. В лечении рака молочной железы хирургический метод является основным и с увеличением количества больных начальными стадиями заболевания, а также проведения неоадьювантного лекарственного лечения, возрастает количество реконструктивно-пластических операций, направленных на восстановление объема утраченной молочной железы. Во время этих операций неизбежно выполняется подключично – подмышечно – подлопаточная лимфаденэктомия, в следствии которой возникает послеоперационная лимфорея и, несмотря на множество предложенных лечебных и профилактических мероприятий, она, по-прежнему, остаётся хирургической проблемой, а длительная лимфорея ухудшает качество жизни и эстетический эффект после онкопластических операций на молочной железе.

Цель. Разработать интраоперационный способ профилактики лимфореи при реконструктивно-пластических операциях у больных раком молочной железы.

Материалы и методы. В Калужском областном онкологическом клиническом диспансере, за период с 2014 по 2016 г. выполнены 11 реконструктивно-пластических операций (в объеме подкожной или кожесохраняющей мастэктомии с одномоментной установкой силиконового импланта, или экспандера-импланта Becker 35 с пластикой торако-дорзальным лоскутом (ТДЛ), или без пластики ТДЛ) у больных раком молочной железы I стадии (T1 N0 M0), IIa стадии (T1–2 N0–1 M0) и IIb стадии (T2–3 N0–1 M0). Возраст пациентов колебался от 37 до 46 лет, средний возраст 41,5. Для уменьшения лимфореи после лимфаденэктомии у 6 пациентов использован комбинированный метод без установки дренажа (хирургический – одномоментная миопластика латеральным краем широчайшей мышцы спины к передней зубчатой мышце двухрядным непрерывным швом, с фиксацией кожно-жирового лоскута к большой и малой грудным мышцам и биологический – с использованием 2 коллагеновых пластин «Тахоком», покрытыми фибрином и тромбином (патент на изобретение от 24.05.16 г. № 2587314); 5 больных вели классическим способом с установкой силиконового трубчатого вакуум-дренажа, выведенного через контрапертуру. Исследование количества выделенной по дренажу лимфы производилось путем подсчета её с записью в истории болезни, далее подсчет производился после удаления дренажа путем пункционных аспираций. При использовании бездренажного способа профилактики лимфореи подсчет количества лимфы производился с использованием ультразвукового исследования (УЗИ) на 2–3 сутки после операции и в канун выписки пациентки из стационара.

Результаты. Наибольшее среднее количество дней (21 койко-день) пребывания в стационаре после операции отмечалось у пациенток, которым выполнялась реконструктивно-пластическая операция классическим дренажным методом, а у больных с использованием разработанного интраоперационного способа профилактики лимфореи – 16 койко-дней. В процессе исследования установлено, что применение разработанной комбинации интраоперационных методов профилактики лимфореи позволило сократить средний объем лимфореи до 18 мл. по данным ультразвукового исследования, по сравнению с пациентками, у которых по дренажу в среднем выделилось до 680 мл. лимфы. У больных уменьшились средние сроки до начала адьювантного лечения в среднем на 5 дней и улучшилось качество жизни, за счет уменьшения количества дней обезбоживания у пациенток с острым болевым синдромом I степени и увеличении физической активности.

Заключение. Использование комбинированного интраоперационного способа профилактики лимфореи при реконструктивно-пластических операциях у больных раком молочной железы позволило достигнуть наибольшего эффекта: уменьшении койко-дней после операции и, как следствие, сокращения сроков до начала адьювантного лечения, а также улучшении качества жизни пациенток.

Прогностическая значимость RANK, OPG и селективного маркера стволовых опухолевых клеток ALDH1 у больных раком молочной железы

Маслюкова Е.А., Корытова Л.И.

Место работы: ФГБУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, г. Санкт-Петербург
e-mail: dr.maslyukova@mail.ru

Цель исследования. Оценить прогностическую значимость и построить регрессионную модель функции трехлетней выживаемости в зависимости от выраженности степени уровня экспрессии ALDH1 (маркера стволовых опухолевых клеток), рецептора-активатора нуклеарного фактора каппа-В (RANK) и остеопротегерина (OPG) и клинико-морфологическими особенностями РМЖ.

Материалы и методы. В настоящем исследовании мы проанализировали экспрессию уровня альдегиддегидрогеназы ALDH1 (селективного маркера стволовых опухолевых клеток), RANK (рецептора активации нуклеарного фактора-kB), OPG (остеопротегерина), у больных РМЖ. Наряду с этим проведено исследование взаимосвязи между наличием этих маркеров с клинико-патологическими особенностями РМЖ и общей выживаемостью.

В исследование было включено 107 пациенток с местно-распространенным РМЖ (T1–4N0–3M0), получавших лечение с 2005 по 2013 гг.. Критериями включения являлись гистологически подтвержденный диагноз инвазивного рака молочной железы, возраст старше 18 лет, ECOG 0 или 1. Все необходимые клинические данные были получены при детальном изучении медицинской документации, а также в процессе динамического наблюдения пациенток.

Результаты. При исследовании ALDH1 количество окрашенных клеток меньше 1% – относили к группе с низким содержанием ALDH1 (низкий) – (группа 1), больше 1% – с высоким содержанием стволовых опухолевых клеток ALDH1 (высокий) – (группа 2), в группу 1 вошли 73, в группу 2 – 34 пациентки. Опухолевые клетки, с экспрессией OPG, окрашивались коричневым цветом. Экспрессия более чем в 50% клеток расценивалась как высокая, менее 50% – низкая.

Иммуногистохимическое исследование RANK также выполнялось по стандартному протоколу. Экспрессия более чем в 10% клеток расценивалась как высокая – RANK(высокий), менее чем в 10% – как низкая – RANK (низкий).

Уровень экспрессии RANK в опухолевых клетках колебался от 0% до 90%. Среднее значение уровня экспрессии RANK в опухолевых клетках РМЖ составило 24,5%, медиана – 10%. Минимальное значение – 0%, максимальное – 90%. Больные были разделены на две группы по уровню экспрессии: первая – с высоким уровнем RANK (высокий) (больше медианы), вторая – с низкой экспрессией RANK (низкий) (меньше медианы). В группу RANK (высокий) вошли 58 пациенток, в группу RANK (низкий) – 49.

Среднее значение уровня экспрессии OPG составило 47,6%, медиана – 50%. Минимальное значение – 0%, максимальное – 90%. По уровню экспрессии больные были разделены на две группы: первая – с высоким OPG (высокий) (больше медианы), вторая группа – с низкой экспрессией OPG (низ-

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

кий) (меньше медианы). В группу OPG (высокий) вошли 60, в группу OPG (низкий) – 47 пациенток.

При построении прогностической модели принимали во внимание и оценивали следующие признаки: возраст, категорию T, N, M, степень дифференцировки опухоли, гистологический тип опухоли (протоковый/дольковый), тип опухоли (Luminal A, Luminal B, HER2 lum, Erb-B2, TN, пролиферативная активность (Ki-67), наличие положительных рецепторов к эстрогену и прогестерону).

Большинство больных в обеих 75,7% имели гормоноположительные опухоли и относились к типу люминальный A и люминальный B. Индекс Ki-67 колебался в интервале от 1% до 100%, среднее значение составило 23,1%.

Нами была построена модель функции продолжительности жизни в зависимости от факторов, на нее влияющих. Модель функции распределения продолжительности ремиссии была построена методом регрессионного анализа при предположении об экспоненциальном, нормальном или логнормальном распределении времени жизни. Зависимой переменной в этой модели выступает выживаемость, независимыми переменными – факторы, влияющие на продолжительность жизни больного РМЖ. Для получения модели использовали способ моделирования: Proportional hazard (Cox) regression. В результате решения по матрице наблюдений базы данных были получены: таблица коэффициентов модели для пяти наиболее значимых факторов (ALDH1, RANK, Ki-67, рецепторы гормонов и наличия, пораженных регионарных лимфоузлов) и построены графики функции выживания для средних, благоприятных и неблагоприятных значений факторов.

По данным полученной модели трехлетней выживаемости оцененной по критерию χ^2 -квадрат максимального правдоподобия как достоверная ($\chi^2=15,1805$, $p = 0,00963$) было установлено: что все факторы (положительные значения ALDH1, низкие значения RANK, высокие показатели Ki-67 и наличие положительных лимфоузлов) при возрастании уровней увеличивают риск умереть в течение трех лет, кроме одного фактора – наличия положительного рецепторного статуса, с увеличением уровня которого происходит увеличение выживаемости.

Выводы. Регрессионная модель прогнозирования трехлетней выживаемости позволила доказать значимость новых иммуногистохимических прогностических маркеров, таких как, селективный маркер стволовых опухолевых клеток – альдегиддегидрогеназа 1, а также рецептор активации нуклеарного фактора-kB. В очередной раз показали свою значимость такие характеристики опухоли, как пролиферативная активность (Ki-67) и наличие рецепторов к эстрогену и прогестерону. С высокой степенью прогностической значимости показало себя наличие регионарного распространения опухоли. Т.о. новые прогностические маркеры RANK и селективный маркер стволовых опухолевых клеток – ALDH1, наряду с уже известными признаками позволяют сформировать новую регрессионную модель, предсказывающую вероятность смерти от РМЖ в первые три года болезни.

Новые подходы в дифференциальной диагностике рака молочной железы с использованием методов медицинской статистики

Багина У.С., Щеголева Л.В., Волкова Т.О.

Место работы: ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск
e-mail: uliana.bagina@gmail.com

Цель. Рак молочной железы (РМЖ) является сложным гетерогенным заболеванием, которое требует использования

нескольких диагностических подходов с учетом различных подтипов опухоли. Выявление РМЖ на ранних стадиях играет решающую роль в прогнозе и лечении этой онкопатологии. В настоящее время скрининг и диагностика РМЖ основаны на методах маммографии, УЗИ, компьютерной томографии, МРТ, а также заборе крови на онкомаркеры, часто не являющиеся высокоточными. Поэтому расширение спектра биомаркеров, рекомендуемых в дополнение к стандартным протоколам, могло бы повысить точность и чувствительность существующих скрининговых методов, а впоследствии заменить малоэффективные онкомаркеры, тестируемые на начальных этапах обследования пациенток. В связи с этим целью исследования был анализ показателей периферической крови, рекомендуемых в качестве возможных биомаркеров для дифференциальной диагностики РМЖ. На их основе была разработана простая в использовании, экономически эффективная, высокоточная тест-система. В качестве показателей периферической крови рекомендованы: активность каспаз и соотношение субпопуляций лимфоцитов.

Материалы и методы. Использовали венозную кровь 108 пациенток ГБУЗ «Республиканский Онкологический Диспансер» (г. Петрозаводск), имеющих гистологически подтвержденную патологию молочной железы: доброкачественная опухоль МЖ – 15, ст. I РМЖ – 20, ст. II РМЖ – 30, ст. III РМЖ – 43. В качестве контроля оценивалась кровь 30 беременных женщин, сопоставимых по возрасту, данным анамнеза и не имеющих онкологических заболеваний. Фракцию мононуклеарных клеток периферической крови (МНПК) выделяли стандартным методом на градиенте фиколл-урографина плотностью 1,077 г/см³. Активность каспаз-3, -6, -8, -9 определяли спектрофлуориметрически с использованием специфических субстратов, меченных флуоресцентной меткой (7-амино-4-трифторметилкумарин). Субпопуляции мононуклеарных клеток периферической крови выявляли непрямой иммунофлуоресценцией с использованием моноклональных антител, специфичных к дифференцировочным антигенам (CD3, CD4, CD8, CD16, CD20, CD25, CD95) («Sigma», США). Оценивалась доля CD-позитивных клеток от общего числа лимфоцитов. Статистический анализ проводился в среде R. Для создания тест-системы использовался дискриминантный анализ и метод искусственных нейронных сетей. Для первичной апробации тест-системы были использованы данные об исследуемых показателях периферической крови 8 женщин: контроль – 1, доброкачественная опухоль – 1, ст. I РМЖ – 1, ст. II – 2, ст. III – 3.

Результаты. В качестве возможных диагностических биомаркеров были проанализированы активность каспаз -3, -6, -8, -9 в МНПК и относительное количество CD3-, CD4-, CD8-, CD16-, CD20-, CD25-, CD95-позитивных лимфоцитов. Дискриминантный анализ для 138 образцов показал, что все исследуемые биомаркеры являются значимыми. С их помощью были правильно дифференцированы 100% случаев без патологии, 87% – с доброкачественной опухолью, 90% – с ст. I РМЖ, 99% – с ст. II РМЖ, 100% – с ст. III РМЖ. После искусственного увеличения выборки до размера 3464 образцов путем перестановки показателей внутри групп, чувствительность тест-системы увеличилась: 100% – контрольные образцы, 97% – доброкачественная опухоль, 92% – ст. I РМЖ, 100% – ст. II РМЖ, 100% – ст. III РМЖ.

Параллельно указанные биомаркеры были использованы в другом подходе, основанном на методе искусственных нейронных сетей. Созданная нейронная сеть показала 100% правильный результат дифференциации образцов по группам согласно оригинальной и искусственно увеличенной выборкам. На основе данных дискриминантного анализа и нейрон-

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ных сетей в свободно распространяемой среде статистических вычислений «R» нами было разработано программное обеспечение, которое автоматически с определенной вероятностью (% – дискриминантный анализ) и в бинарной системе «да / нет» (1/0, нейронные сети) разделяет образцы крови пациенток при введении проанализированных показателей (биомаркеров) на группы: доброкачественная опухоль молочной железы, ст. I, ст. II, ст. III РМЖ или группа без патологии. В процессе первичной проверки разработанной тест-системы дополнительно было протестировано 8 образцов крови пациенток. Все образцы были правильно классифицированы, частота ошибок равна нулю.

Заключение. Использование дискриминантного анализа и нейронных сетей позволило разработать высокоточный инструмент для дифференциальной диагностики РМЖ на основе 11 биомаркеров периферической крови, который свел к минимуму аналитическую сложность и интерпретацию результатов. Тест-система способна выявить отсутствие патологии молочной железы или злокачественный рост на разных стадиях, а также диагностировать доброкачественную опухоль. Некоторые используемые в тест-системе биомаркеры (антигены лимфоцитов) широко анализируются в клинических лабораториях, другие (активность каспаз) – не требуют трудоемких методов анализа и значительных материальных затрат, что делает их доступными для определения и рекомендации к внедрению в клиническую практику.

Индекс Ki-67 в иммуногистохимических подтипах инвазивного рака молочной железы

Александр А. Б.¹, Юлия М. Б.^{1,2}, Сергей В. С.^{1,2}

Место работы: ¹ГБУЗ СОИ Институт медицинских клеточных технологий Минздрава Свердловской области (г. Екатеринбург); ² ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России (г. Екатеринбург)
e-mail: yulkat@bk.ru

Цель. Изучить особенности пролиферации в разных биологических подтипах карциномы молочной железы.

Материалы и методы. В работе использовался материал 744 случаев инвазивного рака молочной железы неспецифического типа. Для исследования пролиферативной активности опухолевых клеток с помощью иммуногистохимического метода был определен индекс пролиферативной активности Ki-67. Во всех случаях иммуногистохимическим методом также были исследованы рецепторы стероидных гормонов Estrogen receptor, Progesterone receptor, а также HER-2/neu рецепторы. В соответствии с общепринятой иммуногистохимической классификацией, все случаи были разделены на Люминальный А, Люминальный В (HER-2 положительный), Люминальный В (HER-2 отрицательный), HER-2 гиперэкспрессированный, Трижды негативный подтипы. Все иммуногистохимические реакции проводили в автостейнере «Ventana» (USA). Для определения ядерного индекса пролиферации опухоли использовались антитела Rb Anti-Ki-67 (SP6) (Spring, USA).

Определение экспрессии HER-2/neu на клетках опухоли осуществлялось с помощью моноклональных антител Ventana anti-Her/2neu 4B5 Rabbit Monoclonal primary Antibody (Ventana, USA), рецепторов эстрогена и прогестерона на ядрах клеток опухоли – с помощью моноклональных антител Confirm anti- Estrogen Receptor (SP1), Monoclonal Rb Anti-Progesterone Receptor (SP2) (Spring, USA). Уровень пролиферативной активности оценивали по ядерному индексу пролиферации клеток опухоли – Ki-67. По процентному отношению числа окрашенных ядер клеток карциномы

к неокрашенным судили о пролиферативной активности исследуемой опухоли. В каждом случае оценивали не менее 600 опухолевых клеток.

Уровень экспрессии Estrogen receptor и Progesterone receptor определяли по шкале от 0 до 8. Оценка уровней мембранной экспрессии HER-2/neu в опухолевых клетках проводилась по шкале от 0 до 3+. Статистический анализ данных осуществляли с использованием лицензионной программы «StatSoft Statistica Base 12». Для проверки данных на нормальность распределения применялся критерий Шапиро – Уилка. В каждой группе исследования определялось среднее арифметическое значение Ki-67 (M), стандартная ошибка среднего арифметического (m), а также доверительный интервал для среднего (ДИ). Для выявления достоверности различий между двумя выборками применялся критерий Стьюдента.

Результаты. Средний уровень индекса пролиферации Ki-67 для группы опухолей Люминального А подтипа равнялся $8,4 \pm 0,2\%$, при этом для генеральной совокупности случаев Люминального А подтипа среднее значение Ki-67 с доверительной вероятностью 95% находится в диапазоне ДИ=7–9%. Средний уровень индекса пролиферации Ki-67 для группы опухолей Люминального В (HER-2 положительный) подтипа равнялся $28,8 \pm 2,5\%$, при этом для генеральной совокупности случаев Люминального В (HER-2 положительный) подтипа среднее значение Ki-67 с доверительной вероятностью 95% находится в диапазоне ДИ=23–33%.

Средний уровень индекса пролиферации Ki-67 для группы опухолей Люминального В (HER-2 отрицательный) подтипа равнялся $32,3 \pm 1,0\%$, при этом для генеральной совокупности случаев Люминального В (HER-2 отрицательный) подтипа среднее значение Ki-67 с доверительной вероятностью 95% находится в диапазоне ДИ=30–34%. Средний уровень индекса пролиферации Ki-67 для группы опухолей HER-2 гиперэкспрессированного подтипа равнялся $39,0 \pm 2,2\%$, при этом для генеральной совокупности случаев HER-2 гиперэкспрессированного подтипа среднее значение Ki-67 с доверительной вероятностью 95% находится в диапазоне ДИ=34–43%.

Средний уровень индекса пролиферации Ki-67 для группы опухолей Трижды негативного подтипа равнялся $54,6 \pm 2,1\%$, при этом для генеральной совокупности случаев Трижды негативного подтипа среднее значение Ki-67 с доверительной вероятностью 95% находится в диапазоне ДИ=50–58%. Выявлены достоверные различия в уровне пролиферации между всеми исследуемыми группами опухолей ($p < 0,05$), за исключением групп опухолей Люминального В (HER-2 отрицательный) и Люминального В (HER-2 положительный) подтипов ($p > 0,05$).

Выявлено, что наименьший уровень пролиферации характерен для Люминального А подтипа карциномы молочной железы (8,4%), наиболее пролиферирующие опухоли относятся к Трижды негативному подтипу (средний уровень Ki-67 равен 54,6%). Уровень пролиферации в группе опухолей Люминального А подтипа ниже на 20%, чем в аналогичной группе Люминального В (HER-2 положительный) подтипа, на 24%, чем в группе опухолей Люминального В (HER-2 отрицательный) подтипа, на 31%, чем в группе случаев HER-2 гиперэкспрессированного подтипа и на 46%, чем в аналогичной группе Трижды негативного подтипа ($p < 0,05$). Не выявлено достоверных различий между уровнем экспрессии Ki-67 в группах Люминального В (HER-2 позитивный) и Люминального В (HER-2 негативный) подтипов ($p > 0,05$).

Уровень экспрессии Ki-67 случаев Люминального В (HER-2 позитивный) подтипа был достоверно ниже, чем в аналогичной группах HER-2 гиперэкспрессированного и Трижды негативного подтипов на 10 и 26% соответственно ($p < 0,05$).

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Уровень экспрессии случаев Люминального В (HER-2 негативный) подтипа достоверно ниже, чем в группах опухолей HER-2 гиперэкспрессированного и Трижды негативного подтипов на 7 и 22% соответственно ($p < 0,05$). Уровень экспрессии индекса пролиферации в группе случаев HER-2 гиперэкспрессированного подтипа достоверно ниже аналогичного показателя в группе случаев Трижды негативного подтипа на 16% ($p < 0,05$).

Заключение. Для каждого иммуногистохимического подтипа рака молочной железы характерен определенный уровень пролиферативных процессов. Индекс пролиферации Ki-67 является низким для подтипа Люминальный А и высоким для Люминального В (HER2-отрицательный) подтипа, что отражено в общепринятой на сегодняшний день иммуногистохимической классификации.

Полученные результаты свидетельствуют о высоком уровне пролиферации опухолей в остальных иммуногистохимических подтипах: Люминальном В (HER2-положительный), HER2-гиперэкспрессированном и Трижды негативном подтипах, причем наивысший уровень экспрессии Ki-67 отмечен в карциномах Трижды негативного подтипа.

Применение сетчатого эспланта при пластических операциях на молочной железе

Козлов С. В.

Место работы: Самарский государственный медицинский университет г. Самара

e-mail: m9277477577@mail.ru

Цель исследования. Оценить результаты применения синтетических эсплантов при создании кармана эндопротеза во время выполнении реконструкции молочной железы.

Материалы и методы. В 2015 году 52 больным I–II стадией РМЖ после радикальной мастэктомии с сохранением соскового-ареолярного комплекса выполнялась реконструкция молочной железы имплантом с использованием синтетического эспланта, швиваемого 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 импланта 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 отделяемого менее 50 мл. У всех больных были установлены высокопрофильные протезы: 200–300 мл у 25 больных, 300–400 мл – у 20, 400–500 мл у 6.

Результаты. Ранних послеоперационных осложнений не было. Лимфорея в области эспланта 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 эсплантом. Эстетические результаты через 6–24 месяцев после завершения хирургического лечения наблюдались как отличные ($n=18$), хорошие ($n=8$), удовлетворительные ($n=10$). 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 импланта в сравнении с больными, у которых выполнено полное мышечное укрытие эндопротеза.

Выводы. Таким образом, неполное мышечное укрытие импланта не приводит к увеличению числа послеоперационных осложнений. Использование сетчатого эспланта позволяет добиться более значимого эстетического результата за счет формирования птоза молочной железы и большей подвижности импланта.

О частоте встречаемости мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 среди жителей Алтайского края

Иванов А.А.¹, Пупкова Е.Э.², Авдалян А.М.¹, Барон А.В.², Лазарев А.Ф.¹

Место работы: ¹ФГБУ Алтайский филиал «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Минздрава РФ, г. Барнаул; ²КГБУЗ «Алтайский онкологический диспансер», г. Барнаул
e-mail: Anatolij0199@yandex.ru

Актуальность. Заболеваемость и смертность от рака молочной железы (РМЖ) и рака яичника (РЯ) в России остаются на высоком уровне. Наследственная предрасположенность по данным разных авторов при РМЖ составляет 5–10% и при РЯ 10–15%. Повреждение генов BRCA1 и BRCA2 приводит к нарушению функций кодируемых ими белков, играющих основную роль в репарации двухцепочечных разрывов ДНК путем гомологичной рекомбинации. Наличие мутации в генах BRCA1 и BRCA2 у женщины оценивается риском возникновения онкологического заболевания в течение жизни более 90%.

В настоящее время при исследовании статуса мутаций генов BRCA1 и BRCA2 решаются вопросы не только о тактике лечения того или иного пациента, но и задачи профилактики и ранней диагностики онкологических заболеваний РМЖ и РЯ. Около 90% повреждений гена BRCA1 у славянского населения занимает мутация 5382insC. Встречаемость мутации 5382insC среди онкологически здорового женского населения России достигает по данным разных авторов 0,1%, но встречаемость среди больных РМЖ составляет уже 5%, что позволяет однозначно внести ее в панель исследования наследственных РМЖ и РЯ.

Кроме того, отбор пациентов по рекомендованным критериям включения в группы риска с наследственной предрасположенности к РМЖ и(или) РЯ обеспечивает выявление данной мутации с частотой до 10%. Высокая вариабельность встречаемости других мутаций данных генов у славянского населения уже не дает сделать такого однозначного решения и поднимает вопрос о экономической целесообразности включения в ту или иную диагностическую панель в различных популяциях.

Примером может послужить низкая частота встречаемости BRCA1 4153delA в России, но в то же время высокая частота данной мутации в других славянских государствах. Кроме того, не совсем ясна распространенность некоторых мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 учитывая тот факт, что Российская федерация является многонациональным государством и в разных регионах страны доля славян среди местного населения достаточно вариабельна.

Целью нашего исследования была оценка частоты 4 генетических повреждений гена BRCA1 (5382insC, 4153delA, 185delAG, T300G) и 1 мутации гена BRCA2(6174delT) в различных группах среди жителей Алтайского края.

Материалы и методы. В исследование включено 1331 человек. Из них первая группа – 514 пациентов, отобранных в группу риска с наследственной предрасположенно-

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

стью к РМЖ и(или) РЯ по рекомендованным критериям ФГБУ РОНЦ им. Блохина Минздрава РФ, а именно, с онкологически отягощенным семейным анамнезом и личным анамнезом.

Критерии, которые учитывались при отборе по отягощенному семейному анамнезу были: два случая РМЖ/РЯ и более в семье у родственников I–II степени родства, РЯ, двусторонний РМЖ, РМЖ в возрасте до 50 лет, первично-множественные злокачественные новообразования (ПМЗН). Основные критерии при отборе по личному анамнезу были: РМЖ до 50 лет, двусторонний (синхронный, метакронный) РМЖ, ПМЗН (сочетание РМЖ и РЯ), медулярный РМЖ, негативный статус рецепторов ER, PR и HER2, рак фаллопиевых труб, РЯ и др.

Вторая группа – 302 пациентов с опухолями двух локализаций, а именно: 262 случаев РМЖ, не попавших под вышеуказанные критерии и 40 случаев рака простаты. Третья группа, состоящая из 515 человек, отобрана из онкологически здоровых на момент обследования лиц, не имеющих отягощенный семейный анамнез. Возраст и пол при проведении исследования не учитывался. Материалом для молекулярно-генетического исследования послужила кровь. ДНК из крови выделяли с помощью автоматической станции для выделения нуклеиновых кислот и белков QIAcube набором QIAamp DNA Mini Kit. Наследуемые мутации в генах BRCA1 и BRCA2 выявляли методом ПЦР в режиме реального времени по рекомендованным протоколам.

Результаты. В первой группе, мутация 5382insC встречалась у 40(7,8%) из 514 пациентов, 4153delA у 4(0,8%), T300G у 5(1%), 6174delT у 1(0,2%). Общая частота встречаемости в данной группе 5 исследованных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 составила 9,7%, из них в 80% случаях выявлялась 5382insC. Во второй группе в 8 случаях обнаружена мутация 5382insC, только среди больных РМЖ, что составило 3% из 262 пациентов, не вошедших в группу наследственного рака РМЖ и(или) РЯ. В третьей группе из 515 онкологически здоровых обследуемых мутация T300G встречалась в 1(0,19%) и 5382insC в 3(0,58%) случаях. Общая частота данных мутаций в третьей группе составила 0,77%.

Заключение. Резюмируя можно сделать вывод, что возможность современных исследований позволяет обеспечить генетический скрининг выявления мутантного статуса генов BRCA1 и BRCA2 для обнаружения наследственной предрасположенности к злокачественным новообразованиям.

Частота встречаемости исследованных мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в общей популяции жителей Алтайского края составила 0,77%. Встречаемость данных генетических повреждений среди больных РМЖ, не попадающих под критерии наследственного рака РМЖ и(или) РЯ составила 3%. В группе пациентов, отобранных по рекомендованным критериям, встречаемость мутаций составила 9,7% из них в 80% случаях выявлялась 5382insC.

Таким образом, тщательный отбор контингента по критериям для исследования наследственного рака РМЖ и(или) РЯ увеличивает вероятность обнаружения данных генетических повреждений по сравнению с общей популяционной встречаемостью в 12,6 раз. Встречаемость 5382insC в нашем исследовании совпадает с ранее опубликованными данными других авторов. В связи с отсутствием встречаемости мутации BRCA1 185delAG и низкой частотой встречаемости носительства мутации BRCA2 6174delT в Алтайском крае, вопрос о целесообразности включения данных исследований в диагностическую панель при наследственных формах РМЖ и РЯ остается открытым.

Анализ генов BRCA1 и BRCA2 у женщин татарского происхождения методом высокопроизводительного секвенирования

Бровкина О.И.¹, Гордиев М.Г.², Шигапова Л.Х.³, Дружков М.О.², Шагмарданова Е.И.³, Еникеев Р.Ф.², Ходырев Д.С.¹, Гусев О.А.^{3,4}, Никитин А.Г.¹

Место работы: ¹Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, г. Москва; ²Государственное автономное учреждение здравоохранения «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства Здравоохранения Республики Татарстан», г. Казань; ³Казанский (Приволжский) федеральный университет, г. Казань; ⁴RIKEN, г. Йокогама, Япония
e-mail: brov.olia@gmail.com

Введение. В настоящее время в мире известно более 3000 мутаций в генах BRCA1 и BRCA2. Распространенность мутаций генов BRCA1 и BRCA2 значительно варьирует в зависимости от принадлежности к этническим группам и географическому региону. Особенность спектра мутаций в России заключается в преобладании пяти частых мутаций (5382insC, C61G, 185delAG, 4154delA, 2080delA), которые охватывают до 90% всего спектра. С наибольшей частотой у женщин, проживающих в достаточно отдаленных друг от друга регионах России, встречается одна из этих мутаций – 5382insC в экзоне 20 гена BRCA1 (от 68 до 90%). Помимо BRCA1 5382insC, у российских пациентов РМЖ и РЯ наблюдается относительно частая встречаемость мутаций BRCA1 4154delA и BRCA1 185delAG, но почти вся информация, полученная в отношении наследственного РМЖ и РЯ в России, относится к женщинам славянского происхождения. Есть основание полагать, что представительницы других этнических групп, населяющих РФ, имеют отличный от славянского спектра мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, и принятые диагностические процедуры по поиску только распространенных в славянской популяции мутаций могут привести к большому числу ложноотрицательных результатов. Таким образом, основной задачей данной работы было выявление особенностей распределения частот встречаемости мутаций генов BRCA1 и BRCA2 среди татарских женщин.

Материалы и методы. Методом секвенирования нового поколения (NGS) были проанализированы гены BRCA1 и BRCA2 в 56 образцах крови от пациенток с наследственным РМЖ, проходивших обследование в Республиканском клиническом онкологическом диспансере Министерства здравоохранения Республики Татарстан (г. Казань) в 2014–2016 гг. и подписавших информированное согласие на проведение исследования. Критерии включения были следующими: молодой возраст возникновения РМЖ (до 40 лет), отягощенный семейный анамнез (наличие одного и более РМЖ или РЯ у родственниц первой или второй линии родства), самоидентификация больных к татарскому этносу (не менее чем в двух поколениях в роду все родственники должны принадлежать к татарскому этносу).

Для сравнения частот встречаемости мутаций были проанализированы 15 образцов крови от пациенток славянского происхождения, проходивших обследование в Федеральном научно-клиническом центре ФМБА России (г. Москва) в 2014–2016 гг. и подписавших информированное согласие на проведение исследования.

Результаты и обсуждение. Полученные результаты секвенирования 56 образцов пациенток с наследственным РМЖ можно разделить на две группы.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

К первой группе (описанных в литературе патогенных мутаций) можно отнести выявление 6 мутаций в гене BRCA1 и 5 в гене BRCA2 (таблица 1).

Таблица 1

Ген	Координата	Транскрипт:кДНК	Белок	Количество
BRCA2	chr13:32900279	NM_000059.3:c.468dup	p.Lys157*	1
BRCA1	chr17:41215382	NM_007294.3:c.5161C>T	p.Gln1721*	2
BRCA1	chr17:41209079	NM_007300.3:c.5329dup	p.Gln1777Profs*74	2
BRCA1	chr17:41258504	NM_007294.3:c.181T>G	p.Cys61Gly	2
BRCA2	chr13:32907409	NM_000059.3:c.1796_1800del	p.Ser599*	1
BRCA2	chr13:32968950	NM_000059.3:c.9381G>A	p.Trp3127*	1
BRCA2	chr13:32968836	NM_000059.3:c.9269del	p.Phe3090Serfs*14	1
BRCA2	chr13:32906576	NM_000059.3:c.965_966dup	p.Val323Lysfs*2	1

При этом 2 мутации относились к частым (NM_007300.3:c.5329dup и NM_007294.3:c.181T>G).

Ко второй группе предположительно патогенных мутаций по данным компьютерного анализа можно отнести 5 мутаций в генах BRCA1 и BRCA2.(таблица 2).

Таблица 2

Ген	Координата	Транскрипт:кДНК	Белок	Количество
BRCA2	chr13:32912181	NM_000059.3:c.3689C>T	p.Ser1230Phe	1
BRCA2	chr13:32930673	NM_000059.3:c.7544C>T	p.Thr2515Ile	1
BRCA1	chr17:41223048	NM_007294.3:c.4883T>C	p.Met1628Thr	1
BRCA2	chr13:32972745	NM_000059.3:c.10095_10096insT	p.Ser3366*	1
BRCA2	chr13:32913562	NM_000059.3:c.5070A>C	p.Lys1690Asn	1

По результатам анализа ПЦР «в реальном времени» среди женщин славянского происхождения была выявлена мутация 5382insC в 67% случаев. Эта же мутация обнаруживалась лишь в 7% случаев у татарских женщин. Таким образом, мы подтвердили предположение о том, что ПЦР-наборы, которые используют для поиска мутаций в генах BRCA1/BRCA2 в РФ, у пациенток татарского происхождения выявляют мутации гораздо в меньшем числе случаев.

С помощью метода NGS появилась возможность выявить редкие мутации, характерные для татарского этноса, что дает возможность исследовать обнаруженные мутации с помощью секвенирования по Сэнгеру у родственников пациенток. **Выводы.** В результате проведенного NGS анализа 56 пациенток с наследственных РМЖ татарской национальности было выявлено 16 мутаций в генах BRCA1/BRCA2 (28%). Использование только коммерческих ПЦР наборов для определения мутаций в генах BRCA1, BRCA2 у татарских пациенток приводит к большому количеству ложноотрицательных результатов, поэтому при отсутствии мутаций по результатам ПЦР-анализа рекомендуется проводить для данных пациенток анализ с помощью NGS.

В рамках данного проекта планируется дальнейший анализ мутаций в генах репарационной системы, таких как ATM, FANCI, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD54L, RAD51D, CHEK1, CHEK2, CDK12, BRIP1, PPP2R2A, BARD1, XRCC3, APC, CDH1, MUTYH, представляющих собой исключительный клинический интерес. Также планируется более широкое использование парафиновых блоков для диагностики наличия мутаций в генах системы репарации.

Na⁺/K⁺-АТФаза в патогенезе злокачественных опухолей молочной железы

Богданов А.А., Верлов Н.А., Моисеенко Ф.В., Дубина М.В.
Место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение высшего образования и науки «Санкт-Петербургский национальный исследовательский Академический университет Российской академии наук»
e-mail: moiseenkofv@gmail.com, aleks_aa@mail.ru

Предпосылки. Na⁺/K⁺-АТФаза является интегральным мембранным белком чья важнейшая роль заключается в создании и поддержании электрохимического градиента ионов натрия и калия на плазматической мембране. У человека каталитическая альфа-субъединица Na⁺/K⁺- АТФазы имеет четыре различных изоформы. Различия в экспрессии для разных органов и тканей организма обусловлены спецификой функций этих тканей и кинетическими параметрами представленного в них пула Na⁺/K⁺-АТФаз. На фоне патологических процессов были показаны изменения соотношения одних изоформ над другими.

Цель исследования. Оценить возможное прогностическое и предиктивное значение Na⁺/K⁺-АТФазы путем статистического анализа уже имеющихся данных экспрессионного профилирования.

Материалы и методы. В настоящей работе был проведен анализ экспрессии генов ATP1A1 и ATP1A2 их открытых данных, полученных в исследованиях по полногеномному экспрессионному профилированию образцов биологического материала от пациентов с раком молочной железы и здоровых доноров GSE651949 (Expression profiling of breast cancer samples from Institut Curie) и парных образцов от пациенток с РМЖ до и после проведения химиотерапии GSE28844 (Differentially expressed genes after treatment with chemotherapy in breast cancer and their correlation with pathologic response). К массивам данных была применена процедура RMA (Robust multichip average). Массивы нормализованных данных обрабатывали с использованием метода однофакторного дисперсионного анализа между объектами (Transcriptome Analysis Console v3.0). Результаты. Установлено, что экспрессия гена ATP1A1 достоверно увеличена, а гена ATP1A2 уменьшена в «опухолевых» образцах по сравнению с «нормальными». Было показано, что соотношение уровней экспрессии ATP1A1/ATP1A2 напрямую коррелирует со степенью ответа на химиотерапию (Таблица 1).

Таблица 1. Значения уровней экспрессии генов ATP1A1 и ATP1A2 относительно «нормального». Соотношение уровней экспрессии генов ATP1A1 / ATP1A2 злокачественной ткани молочной железы

Подтип опухоли молочной железы*	Значение уровня экспрессии гена ATP1A1 относительно «нормального»*	Значение уровня экспрессии гена ATP1A2 относительно «нормального»*
Люминальный А	1,5	-2,5
Люминальный В	1,4	-2,5
HER2-позитивный	1,7	-2,8
Подтип: базальный	1,6	-2,8

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Эффективность химиотерапии**	Соотношение уровней экспрессии генов ATR1A1 / ATR1A2 злокачественной ткани молочной железы**
Хорошая эффективность (полный регресс)	36
Средняя эффективность (частичный регресс)	74
Плохая эффективность (отсутствие регресса или прогрессирование)	115

* Обработка данных исследования GSE651949, $p < 0,05$;

**Обработка данных исследования GSE28844, $p < 0,05$

Заключение. В нашей работе на основании анализа дифференциальной экспрессии генов ATR1A1 и ATR1A2 было показано, что соотношение данных изоформ может обладать предиктивным значением для цитостатической терапии, а также статистически достоверно различается между опухолями различных молекулярно-генетических подтипов. Согласно уже имеющимся данным, Альфа-2 изоформа Na⁺/K⁺- АТФазы более активна (Km (АТФ) для альфа-2 изоформы примерно в 3 раза меньше, чем для альфа-1 изоформы) и эффективно работает при меньшем уровне АТФ, чем альфа-1 изоформа. При этом, согласно литературным данным, злокачественные клетки обладают пониженным значением трансмембранного потенциала по сравнению с нормальными.

Возможной причиной повышения уровня экспрессии гена ATR1A1 и понижения экспрессии гена ATR1A2 может быть попытка нахождения злокачественной клеткой оптимального баланса для поддержки трансмембранного потенциала на минимально необходимом уровне в условиях дефицита АТФ. Тем самым, сдвиг в экспрессии может объясняться «экономией» энергии в условиях быстрого роста. Полученные данные говорят о целесообразности дальнейшего экспериментального изучения роли Na⁺/K⁺- АТФазы в патогенезе злокачественных опухолей. Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (Уникальный идентификатор прикладных научных исследований: RFMEFI60414X0070).

Козэкспрессия эстрогеновых рецепторов α и β в клетках рака яичников как потенциальный предиктивный маркер чувствительности к гормонотерапии

Дудко Е.А.¹, Богуш Т.А.¹, Башарина А.А.², Богуш Е.А.¹, Тюляндина А.С.¹, Тюляндин С.А.¹

¹ Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва; ² Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, г. Москва

Цель. В последние годы возродился интерес к гормональному лечению рака яичников и изучению роли эстрогеновых рецепторов (ЭР) в прогнозе этого заболевания. В клинических исследованиях по оценке тамоксифена и ингибиторов ароматазы при лечении распространённого рака яичников показано, что эффективность гормональной терапии практически идентична с эффективностью этих препаратов при лечении метастатического рака молочной железы. Однако в отличие от рака молочной железы, вопрос о предиктивных маркерах ответа на гормональную терапию рака яичников до настоящего вре-

мени остаётся не решённым. В предыдущих работах авторов при сравнительной количественной оценке уровня и интенсивности экспрессии эстрогеновых рецепторов разных типов было показано, что показатели выраженности экспрессии ЭР β в ткани рака яичников существенно превышают таковые для ЭР α , при этом в ряде опухолей выявлена экспрессия α и β рецепторов. Принимая во внимание информацию о разной роли ЭР α и ЭР β в регуляции опухолевого роста – как стимуляторов и, наоборот, – как ингибиторов пролиферации опухолевых клеток, мы попытались выяснить, что означает выявление в опухоли одновременно ЭР α и ЭР β . Это экспрессия разных маркеров в разных клетках опухолевого образования или ЭР α и ЭР β коэкспрессируются в одной и той же клетке? Это принципиально важный фундаментальный вопрос, ответ на который позволит в дальнейшем более точную клиническую оценку прогностической значимости экспрессии ЭР α и ЭР β в ткани рака яичников.

Материалы и методы. Количественная оценка экспрессии и коэкспрессии ЭР α и ЭР β проведена на опухолевых клетках 54 образцов серозного рака яичников с использованием иммунофлуоресцентного анализа, ассоциированного с проточной цитофлуориметрией. В работе использованы первичные моноклональные антитела, специфичные к ЭР α (клон SP1, Abcam) и к ЭР β (клон 14C8, Abcam), а также вторичные антитела, конъюгированные с флуоресцентным красителем DyLight650 (ab96899, Abcam) или DyLight488 (ab98729, Abcam). Проведена окраска антителами к ЭР α или к ЭР β разных аликвот суспензии клеток, полученных из исследуемой опухоли (одиночное окрашивание – оценка экспрессии маркеров в опухолевом узле), а также последовательная окраска клеток в одной и той же аликвоте суспензии двумя специфическими антителами – к ЭР α и к ЭР β (двойное окрашивание – оценка коэкспрессии маркеров в клетках).

Измерение флуоресценции проводили на проточном цитофлуориметре Navios (Beckman Coulter, США). Точечные диаграммы распределения клеток в зависимости от интенсивности флуоресценции в разных каналах на проточном цитофлуориметре (dot plot) получали с помощью программы WinMDI 2.9. Количество специфически флуоресцирующих клеток (показатель уровня экспрессии маркера) рассчитывали с помощью теста Колмогорова-Смирнова, включённого в программу FlowJo 10.0.8. В исследовании выбраны следующие градации уровня ЭР α и ЭР β : низкий – 15–39% клеток экспрессируют маркер; высокий – 40% и более.

Результаты.

1. В целом по группе (n=54) экспрессия ЭР α в опухоли выявлена в 75% случаев со средним значением уровня маркера и стандартным отклонением 33,7 \pm 13,5%. Количество случаев с низким и высоким уровнем ЭР α составило 74% и 26% соответственно. ЭР β выявлены во всех исследованных образцах опухолей со средним значением уровня маркера 42,7 \pm 9,9%. Частота выявления опухолей с высоким уровнем экспрессии более чем в 2 раза превышала показатель ЭР α (62% vs 26%), а с низкой экспрессией маркера, наоборот, – приблизительно в 2 раза была ниже (38% vs 74%). Соответственно, частота выявления опухолей, экспрессирующих ЭР α и ЭР β , составила 75%.
2. Оценка коэкспрессии рецепторов в одной и той же клетке проведена при двойном флуоресцентном окрашивании отобранных клеточных суспензий, полученных из опухолей с экспрессией высокого уровня, как ЭР α , так и ЭР β . Показано, что среди опухолей, позитивных по ЭР α и ЭР β , встречаются разные варианты клеточной экспрессии маркеров. ЭР α и ЭР β могут 1) экспрессироваться в разных клетках опухолевого узла и/или 2) коэкспрессироваться в одних и тех же клетках.

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

Заключение. При использовании количественного метода проточной цитофлуориметрии и одновременного окрашивания опухолевых клеток антителами, специфичными по отношению к ЭРа и ЭРβ, выявлена принципиальная возможность экспрессии ЭРа и ЭРβ не только в разных клетках одного опухолевого узла, но и коэкспрессия рецепторов в одной и той же опухолевой клетке. Учитывая данные литературы о разной (иногда – диаметрально противоположной) роли ЭРа и ЭРβ в реализации стимулирующих и ингибирующих воздействий на клетки пролиферативных регуляторов опухолевого роста, можно предположить, что, наряду с безусловной важностью одиночной экспрессии в опухолевых клетках одного или другого типа эстрогеновых рецепторов, внутриклеточная коэкспрессия ЭРа и ЭРβ может нести самостоятельную прогностическую информацию. Оценка корреляции выявленного феномена с агрессивностью течения болезни и эффективностью гормонотерапии рака яичников (а возможно, и химиотерапии) позволит выявить клиническую значимость этой информации.

Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ (№№ 15–04–06991-а, 16–34–01049-мол-а), а также гранта Президента Российской Федерации МК-7709.2016.7.

Трудности и перспективы диагностики наследственных синдромов РЯ и РМЖ в Российской Федерации на примере татарского этноса

Гордиев Марат Гордеевич

Место работы: ГАУЗ «РКОД» МЗ РТ, г. Казань

e-mail: marat7925@gmail.com

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) занимает 1 место в структуре злокачественных новообразований (ЗНО) у женщин (20,9% всех опухолей у женщин в Российской Федерации (РФ) в 2013 г.). Из всех случаев РМЖ от 5 до 10% являются наследственными, а из всех случаев рака яичников (РЯ) от 10 до 17% являются наследственными

Наследственный рак молочной железы, так же как и рак яичников, обусловлены мутациями генов BRCA1, BRCA2, CHEK2, TP53 и PTEN [8].

Однако оказалось, что спектр мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 исключительно широк. В настоящее время в мире известно более 1000 мутаций в генах BRCA1 и BRCA2. Это обстоятельно значительно затрудняет диагностику клинически важных мутаций BRCA1–2.

Распространенность мутаций генов BRCA1 и BRCA2 (founder-мутаций) значительно варьирует в зависимости от принадлежности к этническим группам и географическому региону. У некоторых народов они встречаются чаще чем у других, поэтому используется понятие «эффект основателя» (found-effect). Found effect передается из поколения в поколение, специфичен для некоторых этнических групп и используется для определения генетического родства народов.

Материалы и методы. Методом секвенирования нового поколения (NGS) были проанализированы гены у 24 четырех пациенток с наследственным РМЖ. В генетический анализ вошли как гены BRCA1 и BRCA2, так и основные гены систем репараций: CHEK1, CHEK2, ATM, FANCI, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD54L, RAD51D, CHEK2, CDK12, FANCI/BRIP1, PPP2R2A, BARD1, XRCC3.

Критерии влечения были следующими: молодой возраст возникновения РМЖ (до 40 лет), отягощенный семейный анамнез (наличии одного и более РМЖ или РЯ у родственниц первой или второй линии родства), самоидентификация больных

к татарскому этносу (не менее чем в двух поколениях в роду все родственники должны принадлежать к татарскому этносу). ДНК из лейкоцитов периферической крови выделялось с помощью набора NucleoSpin tissue kit (Macherey Nagel). Подготовка библиотек для секвенирования осуществлялась с помощью NimbleGen SepCapEZ Choice (Roche). Секвенирование проводилось на приборе Illumina Miseq. Картирование прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19) проводилось при помощи алгоритма BWA-MEM, качество выравнивания, обогащения и покрытия целевых регионов проверялось с помощью BAMQC и NGSrich.

Поиск нуклеотидных вариаций выполнялся GATKметодом UnifiedGenotyper. Полученный VCF-файл обрабатывался с помощью программы SnpSift (глубина прочтения > 10) и аннотировался с помощью SnpEff (анализ всех транскриптов), ANNOVAR (анализ частот аллелей в ExAC, 1000G и ESP6500, алгоритмы проверки функциональной значимости SIFT, PolyPhen2, MutationTaster, FATMM, CADD, DANN, Eigen) и Alamut Batch (влияние на сплайсинг, базы данных ClinVar, HGMD Professional).

Результаты. Полученные результаты секвенирования 24 пациенток с наследственным РМЖ можно разделить на три группы.

В первой группе (описанных в литературе патогенных мутаций) можно отнести выявление трех мутаций в гене BRCA1 и одной в гене BRCA2 (BRCA1 c.5161C>T, p.Q1721, BRCA1 c.5263_5264insC, p.Gln1756fs, BRCA1 c.181T>G, p.C61G, BRCA2 – c.468dupT, p.D156fs).

К второй группе патогенных мутаций по предсказательным программам можно отнести 2 мутации в гене BRCA2 (BRCA2 c.3689C>T p.S1230F, BRCA2 c.5744C>T p.T1915I).

Третью группу результатов представляют патогенные мутации в генах систем репараций (FANCL c.1010T>C, p.Leu337Ser, PALB2 c.1099_1100insATTA, p.T367fs).

Опыт использования молекулярно-генетических исследований при цитологической диагностике серозной карциномы яичников в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»

Ольга Г. Г.^{1,2}, Пупкова Е. Э.², Бабулина Л. М.², Лазарев А. Ф.^{1,2}

Место работы: ¹Алтайский филиал ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина; ²КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»

e-mail: cytolakod@rambler.ru

Молекулярно-генетические методы все больше используются для диагностики, прогноза и выбора оптимальной терапии онкологических больных. Назначение таргетных препаратов показано только для определенной группы пациенток, у которых в опухолевых клетках выявляется мишень действия этих препаратов. В настоящее время в научных и клинических исследованиях изучается возможность применения и эффективность таргетных препаратов при карциноме яичников:

1. Для поддерживающего лечения пациенток с рецидивирующей high grade серозной карциномой яичников с мутацией гена BRCA, у которых регистрировался ответ на терапию препаратами платины;
2. Low grade серозной карциноме яичника с мутациями гена BRAF у пациенток, ранее получивших несколько линий химиотерапии и гена KRAS, для которого таргетные препараты в перспективе будут использоваться при лечении.

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

Для назначения таргетных препаратов необходима точная диагностика с определением наличия мутаций в клетках опухоли. В качестве материала для молекулярно-генетического исследования чаще всего используются фрагменты опухолевой ткани, полученные в ходе операции или биопсии. В отечественной научной литературе отмечены немногочисленные работы использования цитологического материала для получения ДНК из клеток опухоли для проведения молекулярно-генетических исследований.

Цель работы. Оценить возможности использования молекулярно-генетических исследований при цитологической диагностике серозной карциномы яичников.

Материалы и методы. В исследование включено 44 пациентки, пролеченные в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» в 2015 году. Использованы клинические данные пациенток и образцы их ДНК, выделенные из цитологических препаратов, которые были окрашены по методу Паппенгейма, изготовлены с применением традиционного центрифугирования и использованием монослойной центрифуги Cytospin-4, а также препаратов пункции лимфатических узлов. Цитологические образцы были получены из асцитической жидкости (n=29), пункции через задний свод влагалища (n=10) и лимфатических узлов (n=5): паховых (3) и забрюшинных (2).

В цитологических препаратах оценивали количество опухолевых клеток (не менее 200) и их процентное соотношение с остальным клеточным составом. Отобранные комплексы клеток опухоли на стеклопрепарате отмечали маркером. Клеточный материал растворяли каплей лизирующего раствора и отбирали пипеткой в пробирку типа Эппендорф. ДНК, полученную из цитологических препаратов, выделяли с помощью набора «QIAamp DNA Mini Kit» (Qiagen, Германия), по стандартным протоколам, в автоматическом режиме на станции QIAcube. Оценивали статус генов KRAS, BRAF и BRCA 1/2. Исследование статуса генов KRAS и BRAF осуществляли методом аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени с предварительной оценкой концентрации полученной ДНК в контрольной ПЦР-реакции. В случае исследования генов BRCA1/2 ПЦР-реакцию проводили в один этап с одновременным сопоставлением с отрицательным и положительным ДНК стандартами. Исследовали следующие мутации: в гене KRAS – G12C, G12S, G12R, G12V, G12D, G12A, G13D и V600E гена BRAF, в гене BRCA1–5382insC, 4153delA, 185delAG, T300G; в гене BRCA2–6174delT. Мутации в изучаемых генах детектировали методом аллель-специфической ПЦР с помощью наборов real-time-PCR, производства ООО «Биолинк» (Россия), на приборе «CFX-96» (США).

Результаты. По цитологической картине пациентки с серозной карциномой яичника были разделены на группы high grade (n=36) и low grade (n=8). Пациентки первой группы были почти на 10 лет старше пациенток второй группы, в возрасте $60,73 \pm 10,47$ и $51,29 \pm 21,35$ соответственно. Для генетического исследования пригодным был материал 41 (93,2%) пациентки, так как в трех случаях концентрация полученной ДНК была недостаточной.

В группе high grade серозной карциномы яичника обнаружены только мутации в гене BRCA1–4 случая из 33 (12,1%), которые были представлены в трех наблюдениях мутацией 5382insC, в одном – T300G. Исследуемые мутации генов KRAS и BRAF во всех наблюдениях этой группы отсутствовали.

В группе пациенток low grade серозной карциномы яичника, генетическая поломка в гене KRAS обнаружена у пяти из восьми (62,5%) женщин, в 4 случаях из них выявлена мутация G12V и в одном случае – G12D. Мутация V600E гена BRAF обнаружена у одной (12,5%) пациентки. Поломки гена BRCA1/2 во всех наблюдениях этой группы отсутствовали.

Заключение. Использование цитологического материала для молекулярно-генетических исследований оправдано для пациентов с местно-распространенным или диссеминированным процессом, у которых цитологический материал является единственно доступным морфологическим материалом для исследования. Проведенное исследование показало, что цитологический материал в большинстве случаев является достаточным для тестирования мутаций у пациенток с серозной карциномой яичника. Специалисты клинической лабораторной диагностики должны знать об ограничениях использования цитологического материала для поиска мутаций в клетках опухоли и рассматривать каждый конкретный случай с акцентом на достаточное количество материала для получения ДНК.

Мутации гена BRCA1 отмечены у 12,1% пациенток группы high grade серозной карциномы яичника. В образцах пациенток группы low grade серозной карциномы мутации гена KRAS обнаружены в 62,5% случаев, гена BRAF – в 12,5%.

В эру персонализированной терапии цитологический метод диагностики позволяет диагностировать карциному яичника с указанием морфологического варианта опухоли, уточнением типа – low и high grade карциномы, а использование молекулярно-генетических исследований является важным дополнением, позволяющим оценивать молекулярный статус опухоли, позволяющий подобрать таргетные препараты для терапии. При этом важное значение имеет взаимодействие между онкогинекологами, цитологами и врачами лаборатории молекулярной диагностики.

Мультипланарная МРТ в стадировании рака эндометрия

Столярова И.В., Станжевский А.А., Шаракова В.В., Яковлева Е.К., Винокуров В.Л., Гелбутовская С.М.

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

Актуальность. Число выявляемых поражений раком эндометрия в Российской Федерации в последние годы неуклонно растет. Для своевременного и корректного проведения хирургического лечения необходима оценка распространенности опухолевого поражения. МРТ занимает лидирующее место среди лучевых методов визуализации опухолевых процессов малого таза.

Цель. В настоящее время не существует единого мнения в отношении лучевого метода, который должен использоваться для стадирования рака эндометрия. Целью данного исследования было повышение эффективности диагностики рака эндометрия на базе современных МР технологий

Материалы и методы. Обследовано 97 пациенток в возрасте от 29 до 89 лет с гистологически подтвержденной аденокарциномой эндометрия. Подготовка малого таза перед исследованием включала в себя прием спазмолитиков. Обследование проводилось на магнитно-резонансном томографе Siemens Verio (3,0 Тл) с использованием поверхностной катушки body и 9 фазной спинальной катушки.

Использовались высокоразрешающие T 2, T 1 ВИ, выполненные в трех плоскостях, ориентированные перпендикулярно длинной и короткой оси тела матки в аксиальной и коронарной плоскостях, толщина среза 1–3 мм, FOV 15–18мм, диффузионно-взвешенные изображения были ориентированы перпендикулярно короткой оси тела матки.

Лимфатические узлы расценивались как подозрительные в том случае, если они имели неровные контуры, гетерогенную структуру и неоднородную интенсивность МР-сигнала на традиционных ИП и отмечалась рестрикция диффузии

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

на АДЦ картах, вне зависимости от размеров лимфатических узлов. Результаты МРТ были сопоставлены с результатами патоморфологического исследования.

Результаты. Наиболее часто была диагностирована Т 1 стадия в 63,6% случаев. Результаты магнитно-резонансной томографии в определении Т-стадии соответствовали результатам патоморфологического исследования в 88% случаев. Наиболее часто диагностические трудности возникали при диагностике стадий Т 1а, Т1b. Т 2 стадия была выявлена в 18,2% случаев, в 16,9% случаев диагностирована стадия Т 3, 1,3% была выявлена 4 стадия.

У 1 пациентки стадия Т 3 была диагностирована, как Т 4, в связи с недостаточно четкой визуализацией границы между опухолью тела матки и стенкой прямой кишки на фоне выраженных воспалительных изменений параректальной клетчатки. Диффузионно-взвешенные изображения повысили диагностическую точность в 93% случаев.

Результаты МРТ диагностики метастатического поражения лимфатических узлов соответствовали данным патоморфологического исследования в 69% случаев, 31% выявленных «подозрительных» лимфатических узлов были обусловлены лимфоидной гиперплазией.

Выводы. Мультипланарная магнитно-резонансная томография, с использованием специализированного протокола исследования является высокочувствительным методом для оценки степени распространенности патологического процесса, детально позволяет исследовать морфологические особенности опухоли.

Диагностика метастатического поражения лимфатических узлов вызывает существенные диагностические трудности, в связи с малыми размерами вторично-измененных лимфатических узлов (< 5 mm), а также сложностью дифференциальной диагностики метастазов и доброкачественной лимфоидной гиперплазии лимфатических узлов. Комплексный МРТ подход повышает эффективность диагностики рака эндометрия, повышая чувствительность метода до 92%, специфичность – 86%, диагностическую точность до 88%

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. Обнаружена высокая экспрессия эстрогеновых рецепторов α и β (ЭРА β) 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.

Клинико-морфологические факторы прогноза рака тела матки I стадии

Чулкова С.В.^{1,2}, Галаева З.М.², Егорова А.В.², Петерсон С.Б.²

Место работы: ¹НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, г. Москва; ²ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.Н. Пирогова Минздрава РФ, г. Москва

e-mail: chulkova@mail.ru

Цель. Изучение клинико-морфологических (возраст, менструальный статус, степень распространенности процесса по системе TNM, метод проводимого лечения, морфологическая форма опухоли, содержание рецепторов эстрогена и прогестерона) факторов прогноза рака тела матки I стадии.

Материалы и методы В настоящее исследование включено 817 больных с различными гистологическими формами РТМ IA, IB и IC стадий. IA стадия была установлена у 30,1% больных, IB стадия – у 55,5% больных, а в 14,4% случаев выявлена IC стадия. Средний возраст больных раком тела матки I стадии составил 57 лет. У большинства больных (79,9%) была постменопауза, и лишь в 20,1% случаев менструальная функция оказалась сохранна. Практически у половины больных (49,2%) РТМ I стадии возник на фоне экстрагенитальной патологии. В 49% случаев установлена высокодифференцированная эндометриодная аденокарцинома. Преобладали

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

опухоли размеров до 2 см. При IA стадии в 100% случаев установлена экзофитная форма роста опухоли, а при IB и IC стадиях преобладала смешанная форма роста опухоли (90,9% и 61,0% соответственно). Рецепторы прогестерона в опухоли эндометрия были положительные у 84,9% больных, а рецепторы эстрогена – у 79,2%. Только хирургическое лечение получили 51,5% больных, комбинированное – 24,0%, комплексное – 6,4%.

Результаты и обсуждение. При изучении продолжительности жизни больных достоверно установлено, что более благоприятное течение РТМ отмечено у больных молодого возраста. Больные с высококодифференцированной аденокарциномой, получившие хирургическое лечение, живут достоверно дольше больных с умереннокодифференцированной опухолью. Общая 5-летняя выживаемость составила 97% и 88,8% соответственно. При проведении комплексного лечения таких больных получены аналогичные результаты. Выживаемость в группе с высококодифференцированными опухолями достоверно меньше (81,5% против 97,9%) в случае комбинации операции с лучевой терапией. У больных с поражением всей полости матки, подвергшихся только хирургическому лечению, 5-летняя выживаемость составила всего 67,7%.

Также низкие показатели выживаемости ассоциированы с увеличением размеров опухоли: до 2 см – 95,8%, более 5 см – 82,6%. После операции в группе экзофитного роста опухолей по сравнению со смешанной данные показатели 97,1% и 86,7% ($p < 0,05$). В группе хирургического лечения больные с инвазией в миометрий более 1 см живут достоверно меньше (50%) по сравнению с пациентками, у которых опухоль располагалась в пределах эндометрия (97%). Обращает на себя внимание, что в при IC стадии в группе больных с распространением опухоли в миометрий на глубину более 1 см, наилучшие результаты получены при комбинации операции с лучевой терапией (84,1%).

Также оптимальный эффект у больных с IC стадией достигается при комплексном лечении. После лечения рецидивы и метастазы выявлялись у 27 (3,3%) больных: у 0,9% – рецидив заболевания, в 7% случаев – метастазы и 0,7% – сочетание рецидива и метастазов. При лечении рака тела матки I стадии преимущество в выживаемости имеют больные в группе, получавших только хирургическое лечение (94,2%, 85,9%, 87,3% соответственно).

Заключение. Таким образом по результатам многофакторного анализа (рассчитаны весовые коэффициенты информативности по Шеннону) в ходе исследования установлены важные прогностические критерии РТМ I стадии. При IA стадии – степень дифференцировки опухоли, методы проводимого лечения, размеры опухоли, локализация опухоли, количество родов, сопутствующая патология, менструальный статус. При IB стадии – форма роста опухоли, степень дифференцировки опухоли, глубина инвазии ее в миометрий, объем операции, размеры опухоли, метод лечения.

При IC стадии – степень дифференцировки опухоли, глубина инвазии опухоли в миометрий, объем операции, размеры опухоли, метод лечения, форма роста опухоли. Имея в наличии числовые градации прогностических признаков можно прогнозировать течение заболевания. Для IA стадии, например, такие факторы как комбинированное и комплексное лечение, более 5 родов или отсутствие родов, пременопауза, сочетанная сопутствующая патология в анамнезе, размеры опухоли более 2 см, низкодифференцированный рак, поражение опухолью всей полости матки будут свидетельствовать о неблагоприятном прогнозе.

Хирургическое лечение больных раком вульвы, ассоциированного с краурозом, путем внедрения в практику высокочастотного электрохирургического сварочного соединения тканей

Седаков И.Е.^{1,2}, Попович А.Ю.^{1,2}, Золотухин С.Э.^{1,2}, Белецкий С.Г.¹, Донец В.Л.²

Место работы: ¹Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького; ²Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря, г. Донецк
e-mail: balaban-med2@mail.ru

Цель работы. Повысить эффективность хирургического лечения больных раком вульвы, ассоциированного с краурозом путем внедрения в практику высокочастотного электрохирургического сварочного соединения тканей.

Материал и методы. Материалом настоящего исследования послужили результаты хирургического лечения 73 (62,4%) пациенток из 117, находившихся на стационарном лечении в республиканском онкологическом центре им. Проф. Г.В. Бондаря (РОЦ) в период с 2000 по 2014 по поводу рака вульвы, ассоциированного с краурозом.

Пациенткам выполнялись два вида операций: простая и радикальная вульвэктомия; радикальная вульвэктомия осуществлялась в сочетании с лимфаденэктомией: удаление внешних и внутренних паховых лимфоузлов (пахово-бедренной зоны). Хирургические операции выполнялись в двух вариантах: а) – с применением традиционного хирургического шва (ТХШ); б) – с использованием высокочастотного электрохирургического сварочного соединения тканей с помощью аппарата Б.Е. Патона (ВЭСТ).

Результаты. Средний возраст пациенток составил $74 \pm 5,6$ года. Пациенткам с краурозом выполнялась комбинированная вульвэктомия с резекцией дистального отдела мочеиспускательного канала и нижней трети влагалища. После комбинированных операций у пациенток полностью восстановлено нормальное мочеиспускание. Установлено, что выполнение вульвэктомии у больных раком вульвы, ассоциированным с краурозом, с использованием высокочастотного электрохирургического оборудования и инструментов Б.Е. Патона по сравнению с оперативным вмешательством (с применением традиционного хирургического шовного материала) сокращает время операции практически в 2,3 раза, с 80 ± 10 минут до 35 ± 10 минут ($p \leq 0,001$), объем кровопотери у пациенток так же существенно снижается в 4,7 раза ($p \leq 0,001$).

Использование высокочастотного электрохирургического оборудования позволяет сократить количество осложнений в раннем послеоперационном периоде, таких как кровотечение с формированием гематом в области послеоперационной раны с 13,3% до 0%, нагноение с 20,0% до 5,6% и формирование лимфокист с 13,3% до 0%.

Время пребывания в стационаре после оперативного вмешательства в объеме радикальной вульвэктомии сократилось в 2,3 раза.

Заключение. Достаточно высокие показатели эффективности применения электрохирургического биологического сообщения тканей у пациентов с диагнозом рак вульвы, ассоциированный с краурозом свидетельствуют о перспективности данного метода.

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

Брахитерапия рака тела матки в послеоперационном периоде

Усманова Л.Ш., Козлов О.В., Кравец О.А., Кузнецов М.А., Федянина А.А., Нечушкин М.И.

Место работы: РОНЦ им. Н.Н. Блохина МЗ РФ

e-mail: mila220567@mail.ru

Цель. Сравнение индивидуального трехмерного дозиметрического планирования с планированием по схемам при брахитерапии РТМ после операции.

Материалы и методы. Индивидуальное трехмерное планирование было проведено 19 пациентам: из них Ia стадия наблюдалась у 9, Ib стадия у 10 больных. Из них высокодифференцированная аденокарцинома была у 3 человек, умереннодифференцированная – у 12, низкодифференцированная – у 4. Возраст: до 60 лет – 9, до 70 лет – 10 пациентов. Диаметр цилиндрического аппликатора у 11 пациенток – 3,0 см, у 8–3,5 см. Длина облучения влагилицной трубки у 4 пациенток составила 4 см, у 5–4,5 см, у 10–5,0 см.

Топометрическая подготовка пациентов проводилась при помощи рентгеновской компьютерной томографии. Далее происходило оконтуривание мишени и органов риска (прямая кишка и мочевого пузыря) и индивидуальное дозиметрическое трехмерное планирование сеанса облучения. Времена стояния источников оптимизировались таким образом, чтобы адекватно охватить мишень. Планирование осуществлялось с учетом того, чтобы D90 была выше предписанной дозы (5,5 Гр). Оценка планов облучения производилась по следующим параметрам: объем мишени Vtarg (в см³), охват мишени (V100) – часть объема мишени покрытого 100% изодозой, D90 – изодоза, охватывающая 90% мишени.

Кроме индивидуализированного планирования было использовано планирование по стандартным схемам. При этом точка дозирования располагалась на расстоянии 0,5 см от поверхности аппликатора и находилась посередине активной линии источников излучения.

Результаты. Были вычислены средние значения вышеперечисленных параметров, а также среднеквадратичные отклонения. Объем мишени составлял Vtarg = 28 ± 13 (12–73) см³. Параметры мишени для оптимизированных планов V100 = 92 ± 5 (81–99)%, D90 = 5,6 ± 0,6 (3,6–6,6) Гр. Для неоптимизированных планов эти значения были ниже V100 = 87 ± 10 (62–99)%, D90 = 5,2 ± 0,9 (2,5–6,3) Гр. Один из пациентов вырывается из общего ряда, с высоким значением Vtarg и соответственно низкими значениями параметров мишени.

Заключение. Результаты нашего исследования показали, что если больным РТМ в послеоперационном периоде проводится только брахитерапия, то необходимость в проведении индивидуального трехмерного дозиметрического планирования возникает редко. Дозы EQD2 (доза, эквивалентные режиму 2 Гр за фракцию) на критические органы были во всех случаях ниже 40 Гр, в большинстве случаев ниже 30 Гр (так как пациенты получали только брахитерапию).

Дозы при индивидуальном планировании закономерно лучше, нежели при стандартном планировании, но, по нашему мнению, разница невелика. Рекомендуем использовать трехмерное планирование в случае сочетанной лучевой терапии и с большой инфильтрацией (в случае неравномерной глубокой инфильтрации рекомендуем использовать аппликатор с периферическими каналами, такой как Miami).

Гистопатологическое определение регресса опухоли после неoadъювантной химиотерапии в серозных карциномах яичника high grade с наследственной мутацией генов BRCA1/2

Иванцов А.О., Клещев М.А., Городнова Т.В., Соколенко А.П.

Место работы: ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, г. Санкт-Петербург

e-mail: shurikiv@mail.ru

Цель. Оценка предиктивных возможностей морфологического исследования при изучении BRCA-положительных резидуальных опухолей яичника после платино-содержащей неoadъювантной химиотерапии.

Материалы и методы. В исследование включены пациенты, выявленные в патологоанатомическом архиве ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (г. Санкт-Петербург) (n=161). Критерии включения: патоморфологически подтвержденный рак яичников (РЯ), проведение неoadъювантной платино-содержащей химиотерапии. Пациенты проходили лечение с 2000 по 2015 годы. Лабораторные и клинические данные (хирургическая стадия по FIGO (International Federation of Gynecology and Obstetrics), BRCA статус, схема лекарственного лечения, бесплатиновый интервал) получены в базе патологоанатомического архива. Больным проведена стандартная хирургическая операция: срединная лапаротомия, включая, как минимум гистерэктомию, сальпингооофорэктомию. Подтверждение морфологического диагноза выполнено в каждом случае 2 патологами. Микроскопическое исследование проводилось 2 независимыми наблюдателями. Образцы тканей были фиксированы в формалине, окрашены гематоксилином и эозином в соответствии со стандартной процедурой. Оценка резидуальной опухоли проводилась по критериям Böhm et al (2015). Проведено сравнение полученных результатов в группах BRCA-положительных и BRCA-негативных образцов опухоли. Для оценки эффективности лечения длительность бесплатинового интервала определяли в соответствии с рекомендациями Российского общества клинической онкологии.

Результаты. В соответствии с BRCA статусом сформировали 2 группы – группа с наследственным РЯ (наличие одной из мутаций в гене BRCA1/2) и группа ненаследственного (спорадического) РЯ (отсутствие мутаций в гене BRCA1/2). Молекулярный анализ выявил 34 (21%) больных РЯ носителей мутаций (34 BRCA1 и 1 BRCA2). BRCA-ассоциированные больные РЯ были моложе чем в контрольной группе (медиана: 51 vs. 57 лет; p = 0,005).

Количество циклов полихимиотерапии зависит от течения болезни и возможности выполнения циторедуктивной операции и в среднем составило 3 цикла как в группе наследственного РЯ так и спорадического. Гистологический тип опухоли у больных РЯ с мутацией в гене BRCA1/2 в 34 (100%) случаях определен как – серозный high grade, в то время как в группе спорадического РЯ: серозный – 120 (94,4%), эндометриоидный 3 (2,4%), светлоклеточный 1 (0,8%), муцинозный 1 (0,8%), смешанный 2 (1,6%). Мы сравнили гистопатологический регресс опухоли в изучаемой и контрольной группах.

Выявлен высокий процент случаев с опухолевым регрессом в группе наследственных РЯ по сравнению с контрольной группой 91,2% (31/34) vs 51,2% (65/127), p<0,0001. Помимо этого выявлены статистически достоверные различия в частоте выраженного регресса (3 степень по Böhm), умеренного регресса (2 степень по Böhm), отсутствия регресса (1 степень по Böhm): 35,4% (12/34) vs 16,6% (21/127), p=0,0290; 55,8%(19/34) vs 34,6% (44/127) p=0,0300; 8,8% (3/34) vs 48,8 (62/127), p<0,0001, соответственно.

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Клинические данные о длительности бесплатинового интервала были доступны у 58 больных РЯ (20 BRCA-ассоциированных РЯ, 38 спорадических РЯ). Выявлено статистически достоверное увеличение бесплатинового интервала в группе BRCA-ассоциированных РЯ по сравнению с контрольной группой 14,7 vs 4,55 месяцев, $p=0,006$. В группе BRCA-ассоциированных РЯ с умеренным и выраженным морфологическим регрессом (2+3) продолжительность бесплатинового интервала выше по сравнению с аналогичной контрольной группой 18,6 vs 4,1 месяцев, $p=0,001$.

В группе BRCA-ассоциированных РЯ с выраженным морфологическим регрессом (3 степень) продолжительность бесплатинового интервала выше по сравнению с аналогичной контрольной группой 14,9 vs 2,4 месяцев, $p=0,025$. В группе BRCA-ассоциированных РЯ с умеренным морфологическим регрессом (2 степень) продолжительность бесплатинового интервала выше по сравнению с аналогичной контрольной группой 22,85 vs 6,9 месяцев, $p=0,040$.

Выявлены статистически достоверные различия продолжительности бесплатинового интервала в пределах группы BRCA-ассоциированных РЯ в зависимости от выраженности регресса опухоли BRCA+(1+) vs BRCA+(2+3), $p=0,039$. Проведённый сравнительный анализ длительности бесплатинового интервала в зависимости от степени регресса по Böhm et al., без учёта BRCA статуса не выявил статистически достоверных различий. Продолжительность бесплатинового интервала более 12 месяцев и более 24 месяцев отмечалась чаще у BRCA-ассоциированных больных, чем в контрольной группе 55% vs 21%, $p=0,0171$, 35% vs 10,5%, $p=0,0356$, соответственно.

Заключение. Морфологическое исследование резидуальных изменений послеоперационного материала BRCA-позитивных опухолей яичника после платина-содержащей неоадъювантной химиотерапии обладает предиктивными возможностями в оценке длительности бесплатинового интервала.

Характеристика показателей системы ПОЛ-АО защиты у больных колоректальным раком

Добровольская М.М., Матвеева И.И., Свиридова С.П.

Место работы: ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, г. Москва, Россия

e-mail: marina.dobrovolskaya.1975@mail.ru

Цель. Провести исследование показателей системы ПОЛ-АО защиты в сыворотке крови больных раком ободочной и прямой кишки при различных стадиях заболевания.

Материалы и методы. Обследовано 87 больных колоректальным раком (КРР). Возраст больных составлял 35–80 лет, средний возраст 57,5 лет. Все пациенты были распределены по локализации опухоли и стадиям заболевания на 2 группы. Первую группу составили 36 больных раком ободочной кишки. Из них с I–II стадией заболевания составило 19 человек, с III–IV стадией – 17 человек.

Вторую группу составил 51 больной раком прямой кишки. Из них с I–II стадией заболевания – 30 человек, III–IV стадией заболевания – 21 человек. В качестве контроля обследовали 60 практически здоровых людей (N). В сыворотке крови определяли показатели окислительного стресса: суммарное содержание метаболитов оксида азота -NOx, содержание супероксиддисмутазы – Cu/ZnСОД и уровень малонового диальдегида (МДА).

Содержание оксида азота (NOx) определяли при помощи реактива Грисса микропланшетным методом на аппарате Multiskan Spectrum Microplate Spectrophotometr (Финляндия) при длине волны 546нм, и результаты выражали в мкМ.

Содержание Cu/ZnСОД измеряли тест-набором для иммуноферментного анализа, который основан на фотометрии ферментного комплекса, образованного при связывании молекул СОД с пероксидазным конъюгатом моноклональных антител. Интенсивность окраски измеряли при длине волны 450нм микропланшетным методом на аппарате Multiskan Spectrum Microplate Spectrophotometr. Уровень МДА определяли общепринятым методом, основанным на образовании окрашенного триметинового комплекса, содержащего одну молекулу МДА и две молекулы тиобарбитуровой кислоты, и измеряли его содержание при длине волны 532 нм на спектрофотометре «Beckman DU-650».

Результаты. Установлено, что до начала лечения содержание NOx у больных как раком ободочной так и прямой кишки с I–II стадией заболевания составляло $24,2 \pm 1,4$ мкмоль/л и $24,4 \pm 1,2$ мкмоль/л соответственно и было достоверно снижено ($p < 0,01$) по отношению к норме ($N=28,4 \pm 0,9$ мкмоль/л). У больных раком ободочной и прямой кишки III–IV стадией заболевания содержание NOx было так же достоверно сниженным и составляло $22,4 \pm 1,4$ мкмоль/л и $23,7 \pm 1,4$ мкмоль/л соответственно. Сравнительными исследованиями показателей ферментативной системы АО защиты выявлено значительное повышение содержания СОД в обеих группах больных с III – IV стадией заболевания.

У больных раком ободочной кишки содержание СОД было в 1,3 раза выше нормы и составило $79 \pm 6,4$ нг/мл, а у больных раком прямой кишки III–IV стадией заболевания содержание СОД было почти в 2 раза выше нормы и составило $110 \pm 6,5$ нг/мл. Уровень МДА у больных КРР III–IV стадией заболевания составил $5,5 \pm 0,2$ мкмоль/мл при раке ободочной кишки и $5,6 \pm 0,2$ мкмоль/мл – прямой кишки и был достоверно выше ($p < 0,001$) по сравнению с нормой ($N=4,3 \pm 0,1$ мкмоль/мл).

Заключение. Анализ полученных результатов показал статистически значимые нарушения в системе ПОЛ-АО защиты в сыворотке крови у больных раком ободочной и прямой кишки. У больных КРР, независимо от локализации и стадии заболевания уровень NOx. был низким. При всех стадиях заболевания и локализации содержание СОД было повышено. Повышенное содержание токсических продуктов ПОЛ (МДА) было выявлено только у больных КРР с III–IV стадией заболевания. Полученные данные указывают на инициацию окислительного стресса, нарушение системы АО защиты, накопление токсических МДА, что является одной из причин развития интоксикации в организме больных КРР.

Роль молекулярно-генетических исследований в планировании неоадъювантной химиолучевой терапии при раке прямой кишки

Станоевич У.С., Боженко В.К., Захаренко М.В., Гончаров С.В., Солодкий В.А.

Место работы: ФГБУ Российский научный центр рентгенодиагностики МЗ РФ. г. Москва

e-mail: 8158791@gmail.com

Цель. Оптимизация показаний к применению неоадъювантной лучевой терапии при раке прямой кишки

Введение. Выбор программы лечения больного КРР определяется морфологическим вариантом опухоли, стадией опухолевого процесса, а также экспрессией молекулярных маркеров чувствительным к тем или иным таргетным препаратам. Проведение неоадъювантного химиолучевого лечения при III и в ряде случаев при второй стадии рака прямой кишки, стало золотым стандартом. Вместе с тем, многие авторы пишут о гипердиагностике в отношении стадирования

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

заболевания при раке прямой кишки, которая достигает 30%, и, как следствие, неоправданному проведению неоадьювантного химиолучевого лечения у данной категории пациентов. В связи с этим более точная диагностика сможет способствовать выбору оптимального варианта лечения.

Материалы и методы. Проведено молекулярно-генетическое исследование уровня экспрессии 72 генов отвечающих за пролиферацию, апоптоз, ангиогенез, адгезию, ремоделирование межклеточного матрикса, маркеров и факторов врожденного и приобретенного иммунитета, рецепторов эстрогенов и прогестерона, ароматазы, методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Исследовано 53 образца тканей опухоли и 53 образца слизистой оболочки прямой кишки без морфологических признаков опухолевого роста, полученных от 53 пациентов раком прямой кишки.

Результаты. При исследовании взаимосвязи глубины инвазии опухоли и экспрессии различных генов, отмечено отсутствие стойких корреляционных связей экспрессии биомолекулярных маркеров и глубины инвазии опухоли до серозной оболочки, однако, при выделении группы пациентов с прорастанием всей стенки толстой кишки (Т 4) и группы пациентов без инвазии всех стенок (Т 1-Т 3), получены существенные отличия в экспрессии большого количества генов и особенно генов, отвечающих за иммунный ответ. Так достоверные отличия в данных группах продемонстрировали: CD56(p=0,00001), MMP2(p=0,0002), GNL1(p=0,0003), IL2(p=0,0005), BAX(p=0,001), LIF(p=0,004), IL7(p=0,004), CD45(p=0,007), TLR4(p=0,007), SCUBE2(p=0,008), IL2Ra(p=0,009), IL15(p=0,009), CD68(p=0,02), VEGFA165(p=0,04). Вместе с тем, такие отличия выявлены и при исследовании «фоновой» слизистой оболочки толстой кишки, однако, в меньшем количестве генов. При этом практически все гены, достоверно отличающиеся по данному параметру в «фоновой кишке», встречаются и в ткани опухоли. SCUBE2(p=0,0008), CD56(p=0,003), BAX(p=0,009), IL15(p=0,02), PTEN(p=0,02).

Анализ изменения экспрессии по каждому из изученных маркеров в ткани опухоли больных КРР в зависимости от наличия или отсутствия метастазов в регионарные лимфоузлы, показал достоверные отличия по 2-м генам: CCND1 (p=0,001), P16INK4A(p=0,002). В морфологически неизменной кишке достоверные отличия выявлены в экспрессии Ki-67(p=0,02) и IL-6(p=0,02).

Заключение. Определение уровня экспрессии CD56, MMP2, GNL1, IL2, BAX, LIF, IL7, CD45, TLR4, SCUBE2, IL2Ra, IL15, CD68, VEGFA165, CCND1, P16INK4A в ткани опухоли и SCUBE2, CD56, BAX, IL15, PTEN, Ki-67 и IL-6 в морфологически неизменной слизистой оболочки толстой кишки пациентов раком прямой кишки, позволит снизить частоту необоснованного приведения неоадьювантного химиолучевого лечения данной категории пациентов и тем самым уменьшить количество лучевых реакций, сократить сроки лечения ровно, как и расходы на лечение.

Безопасность применения афлиберцепта в комбинации с режимом FOLFIRI: опыт применения в рамках программы адресной помощи пациентам с метастатическим колоректальным раком (мКРР)

Мещеряков А.А.¹, Семенов Н.Н.¹, Османова Л.И.¹, Снеговой А.В.¹, Артамонова Е.В.¹, Орлова Р.В.², Антимоник Н.Ю.³, Чичиков Е.И.¹, Вахабова Ю.В.¹, Часовникова Е.О.¹, Степанченко М.В.¹, Лодыгина К.С.¹, Ганьшина И.П.¹, Доброва Н.В.¹, Воронцова К.А.¹, Ермолаева О.А.⁴, Доннер Н.Е.⁴, Канагавел Д.⁴, Манзюк Л.В.¹

Место работы: ¹ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г. Москва; ² ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», г. Санкт-Петербург; ³ СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург; ⁴ Санофи Россия, г. Москва
e-mail: a_meshcheryakov@mail.ru

Цель. В исследовании VELOUR добавление афлиберцепта к режиму FOLFIRI увеличивало продолжительность жизни, выживаемость без прогрессирования и частоту объективного ответа у больных мКРР с прогрессированием на фоне/после предшествующей терапии на основе оксалиплатина (в комбинации с биологическими препаратами или без них) при приемлемом профиле безопасности. Мы оценили токсичность афлиберцепта (критерии NCI CTCAE, версия 3.0) в реальной клинической практике в рамках программы адресной помощи.

Материалы и методы. В рамках программы адресной помощи больные мКРР получили доступ к препарату афлиберцепт до его регистрации в РФ. Пациенты, у которых развилось прогрессирование заболевания на фоне/после терапии на основе оксалиплатина, получали афлиберцепт в дозе 4 мг/кг внутривенно в комбинации с FOLFIRI каждые 2 недели (афлиберцепт предоставлялся компанией Санофи на основании индивидуального запроса врача с соблюдением всех законодательных требований). Нами проведен сбор данных по безопасности терапии и проведен описательный анализ.

Результаты. Лечение получили 27 пациентов (мужчины: 55,6%; женщины: 44,4%; медиана возраста: 59 лет [диапазон: 28–73]; общее состояние по шкале ECOG 0: 63%; общее состояние по шкале ECOG 1: 37%). Восемнадцать пациентов (66,7%) имели ≥ 2 органов, пораженных метастазами. Метастазы в печени были у 24 (88,9%) больных, у 7 (25,9%) – только в печени. 12 (44,4%) пациентов имели метастазы в легких. У 12 (44,4%) больных проведен анализ мутаций гена KRAS: дикий тип выявлен в 41,7%, мутантный – в 58,3% опухолей. 8 (29,6%) пациентов ранее получали бевацизумаб.

Всего проведено 299 циклов. Медиана количества циклов лечения составила 10 циклов (диапазон: 1–35). Задержка введения зарегистрирована в 25 циклах (8,4%) у 7 пациентов вследствие нежелательных явлений (НЯ), возникших на фоне терапии. Большинство НЯ степени ≥3 зарегистрированы во время первых циклов терапии. Наиболее частые НЯ степени ≥3 (% от всех проведенных циклов): 19 случаев артериальной гипертензии (6,35%), 16 случаев нейтропении (5,35%) и 3 случая диареи (1,0%). Отмечено шесть серьезных НЯ, из которых только два были связаны с лечением комбинацией афлиберцепта и FOLFIRI. Никаких неожиданных НЯ, связанных с терапией, не отмечалось. Вследствие прогрессирования заболевания зарегистрирован один случай смерти.

Заключение. Комбинация афлиберцепта и FOLFIRI продемонстрировала хорошую переносимость и приемлемый профиль безопасности в реальной клинической практике, которые соответствовали результатам анализа безопасности регистрационного исследования VELOUR.

Комбинированные резекции толстой кишки и мочевого пузыря

Башеев В.Х.^{1,2}, Балабан В.В.^{1,2}, Золотухин С.Э.^{1,2}, Мутык М.Г.², Мотрий М.О.²

Место работы: ¹ Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького; ² Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря, г. Донецк
e-mail: balaban-med2@mail.ru

Цель. Улучшить непосредственные, отдаленные, функциональные результаты органосохраняющих первично-восста-

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

новительных комбинированных резекций толстой кишки по поводу местнораспространенного колоректального рака с инвазией в мочевой пузырь.

Материалы и методы. В исследование включено 332 пациента с местнораспространенным раком толстой кишки с инвазией в мочевой пузырь из них 220 мужчин и 112 женщин. Всем пациентам была выполнена комбинированная резекция толстой кишки. Симптоматические операции у пациентов с данной патологией были исключены из исследования. Средний возраст пациентов составил 62 лет. Рак ободочной и прямой кишок составили 196 и 136 случаев соответственно. Из них рак сигмовидной кишки и проксимальных отделов прямой кишки (ректосигмоидный и верхнеампулярный) составили 290 пациентов и, следовательно, 87,34%. Распределение пациентов по стадиям: II – 211 пациентов, что составило 63,55%, III – 77 и 23,20% соответственно, IV – 44 пациента, что составило 13,25%. Аденокарцинома составила 95% от всех гистологически исследуемых препаратов после операции.

Результаты. Радикальная операция была выполнена 250 пациентам, что соответствует 75,30%, паллиативное лечение получили 82 пациента, что составило 24,70%. Обструктивные резекции толстой кишки составили 5,12%, во всех остальных случаях были выполнены первично-восстановительные сфинктеросохраняющие операции. Послеоперационные осложнения были отмечены у 55 (16,57%) пациентов, из них урологические осложнения были отмечены у 5 (1,51%) пациентов. Послеоперационная летальность составила 2,11% – 5 случаев. 1-годичная выживаемость составила $91\% \pm 3,26$, 3-летняя – $68,10\% \pm 5,59$, 5-летняя – $53,50\% \pm 6,25$. Средняя продолжительность жизни составила $3,72 \pm 0,23$ года.

Заключение. Комбинированные резекции толстой кишки при местнораспространенном раке с инвазией в мочевой пузырь в подавляющем большинстве случаев должны заканчиваться первично-восстановительными операциями. Наиболее частая локализация опухоли при данном оперативном вмешательстве – сигмовидная и проксимальная часть прямой кишки. Объяснением этому является анатомическая близость мочевого пузыря и вышеречисленных органов. Преобладание мужчин в исследуемой группе также связано с топографо – анатомическими особенностями органов мужского таза. Удовлетворительные непосредственные и отдаленные результаты лечения являются основанием для органосберегающего оперативного пособия при данной патологии.

Оценка скрининговой сигмоидоскопии в ранней диагностике злокачественных новообразований сигмовидной и прямой кишки

Машкин А. М.¹, Шаназаров Н. А.², Сейдалин Н. К.³

Место работы: ¹Тюменский государственный медицинский университет; ²Больница Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан; ³ГКП на ПХВ «Онкологический центр» акимата г. Астаны
e-mail: nkseidalin@mail.ru

Цель работы. Провести оценку эффективности скрининговой сигмоидоскопии для диагностики предопухолевых и злокачественных новообразований.

Результаты. Проведен анализ результатов 19111 сигмоидоскопий при проведении скрининговой программы (г. Тюмень РФ, 201–2014 гг.), у целевой группы с наличием в анамнезе хронической, предопухоловой патологии и поведенческих факторов риска для развития опухолей сигмовидной и прямой кишок. Обследовано: 14058 женщин (73,6%) и 5053 мужчин (26,4%). Средний возраст обследованных составил

52,9 года, при значении медианы 56 лет ($\pm 3,1$). По результатам сигмоидоскопии было сформировано 3 группы: условно здоровые лица, группа с предопухоловой патологией, и группа с впервые выявленным подтвержденным злокачественным новообразованием сигмовидной и прямой кишки. За анализируемый период выявлено 515 (2,7%) пациентов с предопухоловой патологией. Большинство выявленных больных с предопухоловой патологией находилось в возрастной группе 53–56 лет.

С первичным раком сигмовидной и ободочной кишки выявлено 114 (0,6%) больных. Общее число выявленных больных с предопухоловой патологией и ЗНО составила 529 пациентов или 3,3% от общего числа обследуемых. Возрастная категория лиц, которым в результате сигмоидоскопии был выставлен диагноз рак (95%ДИ=62,3–66,3), статистически отличается ($p < 0,001$) от возрастной категории лиц с предопухоловой патологией (95%ДИ=53,8–56,4) и категории относительно здоровых (95%ДИ=52,6–53,1). Из 114 впервые выявленных пациентов 52 (46,6%) составили мужчины, 62 (53,4%) женщины.

Эффективность проведения сигмоидоскопии по диагностике злокачественных новообразований у женщин составила 0,44% от обследованных, у мужчин 1,0%. 74 пациента или 64,9% на момент установления диагноза имели раннюю форму заболевания 0–I–II стадии, 16,7% пациентов с метастатической формой. Учитывая, что опухоли прямой кишки относятся к опухолям наружных локализаций и III стадия относится к запущенной форме, то количество запущенных форм ЗНО составило: прямой кишки 29 (25,4%), ректосигмоидного отдела и сигмовидной кишки 7 (6,1%) от числа впервые выявленных ЗНО.

Заключение. Проведение скрининговой сигмоидоскопии позволяет осуществлять контроль хронической и предопухоловой патологией сигмовидной и прямой кишки, увеличивает частоту выявления предопухоловой патологии и злокачественных новообразований на ранних стадиях сигмовидной и прямой кишки, но не увеличивает частоту выявления для предопухоловой и опухолевой патологии ободочной кишки по сравнению с отсутствием скрининга.

Показатели скрининговой сигмоидоскопии могут являться косвенными показателями эффективности оказания диспансерной помощи населению с хроническими и предопухоловыми заболеваниями сигмовидной и прямой кишки. Увеличение эффективности скрининговой сигмоидоскопии возможно за счет оптимизации и четкого разграничения целевых групп скрининговой программы и программой диспансеризации населения.

Непосредственные результаты выполнения тотальной мезоколэктомии у пациентов с опухолями правых отделов ободочной кишки

Павленко А. Н., Шостка К. Г., Сахаров А. А., Градусов А. А., Барон Е. А.

Место работы: ГБУЗ, Ленинградский областной онкологический диспансер
e-mail: andrewpavlenko@yandex.ru

Введение. Аудит результатов хирургического лечения пациентов с опухолями правых отделов ободочной кишки привел к изменению техники выполнения правосторонней гемиколэктомии. В настоящее время экспериментальной методикой является тотальная мезоколэктомия («complete mesocolic excision»). Эта операция подразумевает центральную перевязку питающих сосудов у их основания с моноблочным уда-

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

лением апикальных лимфатических узлов (лимфодиссекция D3) ограниченных висцеральной фасцией толстой кишки и иссечением ее брыжейки у места прикрепления.

Цель исследования. Изучить безопасность методики тотальной мезоколектотомии.

Материалы и методы исследования. С 2010 года в 1 х/о проводится исследование по оценке безопасности и онкологической эффективности метода тотальной мезоколектотомии у пациентов с опухолями правых отделов ободочной кишки. 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 2010 по 2014 гг выполнено 63 операции с выполнением тотальной мезоколектотомии и лимфодиссекции D3, эти пациенты составили контрольную группу. У 99 пациентов выполнена правосторонняя гемиколэктомия по стандартной методике с лимфодиссекцией D2, эти пациенты вошли в группу сравнения. Комбинированные операции с резекцией или удалением смежных органов были выполнены у 11 (17,5%) пациентов в контрольной группе и у 20 (20,2%) в группе сравнения. Средний возраст, сопутствующая патология и индекс массы тела в обеих группах достоверно не отличались. Послеоперационные осложнения развились у 11 (11,1%) пациентов в группе сравнения и у 7 (9,5%) пациентов в контрольной группе. Летальность в группе сравнения составила 1%, умер 1 пациент. Летальных исходов в контрольной группе не было.

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

Ключевые слова: тотальная мезоколектотомия, правосторонняя гемиколэктомия, лимфодиссекция D3.

Отдаленные онкологические и функциональные результаты выполнения цилиндрической БПЭ прямой кишки

Данилов М.А., Атрощенко А.О., Поздняков С.В., Хатьков И.Е.

Место работы: Московский Клинический Научный Центр, отделение колопроктологии
e-mail: m.danilov@mknc.ru

Актуальность. Цилиндрическая БПЭ (цБПЭ) прямой кишки в лечении рака нижнеампулярного отдела выполняется в нашей стране с 2006 года. Преимуществами данной методики с онкологических позиций являются: получение негативного края циркулярной границы резекции (ЦГР) и снижением частоты непреднамеренной перфорации опухоли (НПО). За счет этого снижается частота местного рецидива и значительно увеличивается безрецидивная выживаемость. С другой стороны, основной причиной реадмисии пациентов в отдаленном периоде являются жалобы, связанные с наличием промежностной грыжи. Профилактикой данного осложнения является пластика мышечными лоскутами больших ягодичных мышц для замещения дефекта мягких тканей промежности.

Цель. Оценить отдаленные онкологические и функциональные результаты выполнения цилиндрической БПЭ прямой кишки.

Материалы и методы. За период 2006–2016 накоплен опыт выполнения 88 цБПЭ и 44 традиционных БПЭ (тБПЭ) у больных раком нижнеампулярного отдела прямой кишки. Проведен сравнительный анализ проспективно собираемых данных

о результатах лечения пациентов в обеих группах. Группы были сопоставимы по демографическим показателям, соматическому статусу и клинической стадии опухолевого процесса.

Результаты. Между группами тБПЭ и цБПЭ получены достоверные различия по частоте НПО (22,7% и 0,9%, $p=0,001$) и частоте положительной ЦГР (22,7% и 1,8% соответственно, $p=0,001$). При этом в группе цБПЭ истинно позитивная ЦГР (опухолевый клетки в границе резекции) отмечена только в одном наблюдении, во втором макропрепарате опухолевые клетки находились на расстоянии 1 мм от ЦГР. Медиана прослеженности пациентов общей когорты составила 54,2+21,8 мес. В группе тБПЭ зафиксировано 10 местных рецидивов, в группе цБПЭ рецидив выявлен лишь у одного пациента. Трех-летняя безрецидивная выживаемость после выполнения тБПЭ составила 69,7%, в группе эБПЭ – 99,1% ($p=0,001$). В разные сроки после операции было зафиксировано 14 случаев возникновения промежностной грыжи. Во всех случаях грыжи промежности возникали без использования пластического этапа операции.

Выводы. Методика цилиндрического выделения прямой кишки при выполнении БПЭ характеризуется значительно меньшей частотой НПО и положительной ЦГР, а следовательно более продолжительной безрецидивной выживаемостью, что демонстрирует высокую онкологическую эффективность данной методики. Использование техники замещения дефекта тканей промежности мышечными лоскутами обеспечивает эффективную профилактику формирования промежностной грыжи.

Диагностическая значимость определения 2-х маркеров скрытой крови в скрининге колоректального рака

Васильев С.В.^{1,2}, Смирнова Е.В.², Попов Д.Е.^{1,2}, Семёнов А.В.²
Место работы: ¹ ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Кафедра хирургических болезней с курсом колопроктологии; ² Городской колопроктологический центр. г. Санкт-Петербург, Россия
e-mail: dr.smirnova09@gmail.com

Цель. Поиск наиболее эффективных методик скрининга колоректального рака.

Материалы и методы. Обследовано 300 человек (187 женщин и 113 мужчин). Средний возраст – 61,6 г. 190 пациентов обратились с ранее установленным диагнозом, 110 человек – добровольцы без клинических жалоб. Всем выполнено исследование образцов кала на наличие скрытой крови с использованием FIT-теста («Biohit Colon View», Финляндия). На втором этапе всем добровольцам выполнена тотальная ФКС. При выявлении патологии выполнялась биопсия. Обследованные без патологии толстой кишки вошли в контрольную группу.

В исследовании проведена сравнительная оценка двух маркеров одного теста – определения гемоглобина (Hb) и гемоглобин/гаптоглобинового комплекса (Hb/Hp). При оценке результатов использовались визуальный и автоматизированный методы.

Результаты. У 85 человек патологии не выявлено. У 22 пациентов выявлены неопухолевые заболевания. В две основные группы вошли 99 пациентов со злокачественным поражением толстой кишки (группа 1) и 94 пациента с доброкачественными неоплазиями (группа 2).

В первой группе исследуемые маркеры существенных различий в отношении чувствительности и специфичности не показали. У пациентов 2 группы определение Hb/Hp комплекса продемонстрировало более высокие показатели чувстви-

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

тельности и специфичности. Эти различия (увеличение чувствительности на 60%) оказались особенно значимыми при выявлении неопластических заболеваний проксимальных отделов толстой кишки.

Визуальная и автоматизированная интерпретация тестов при сопоставлении была практически идентичной.

Заключение. Использование в скрининге колоректального рака FIT-теста с определением Hb/Hp комплекса в образцах стула демонстрирует более высокую эффективность в диагностике новообразований толстой кишки по сравнению с методиками определения лишь Hb. С учётом современных тенденций, исследуемая методика представляется весьма перспективной.

Предиктивная роль гиперметилирования промоторных участков генов APC, CDH13, MLH1, MGMT, P16, RASSF1A при метастазирующем раке толстой кишки

Водолажский Д. И.

Место работы: РНИОИ

e-mail: dvodolazhsky@gmail.com

Цель исследования. Аберрантное метилирование CpG-островков промоторных участков генов – частое эпигенетическое событие в спорадических опухолях толстой кишки (CRC), которое обеспечивает механизм генетической инактивации генов-онкосупрессоров. Транскрипционная активность вовлеченных в канцерогенез генов APC, CDH13, MLH1, MGMT, P16 и RASSF1A также может подавляться в опухолях человека посредством метилирования их регуляторных областей.

Материалы и методы. С помощью метода бисульфитного пироквенирования был определен уровень метилирования 65 CpG-сайтов промоторных участков 6-ти генов (APC, CDH13, MLH1, MGMT, P16 и RASSF1A) в опухолях и условно нормальных тканях толстой кишки. В исследование вошли 34 пациента (медиана возраста 60,5 лет), прооперированных по поводу спорадического CRC в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте (РНИОИ). Выборку гистологически подтвержденного CRC составили аденокарциномы G2-G3, из которых 9 опухолей классифицировали как T3N0M0 и 25 случаев с метастазами – T3-4N1-2M0-1.

Результаты. В промоторных участках генов MLH1, RASSF1A, MGMT, P16 APC, CDH13 образцов опухолей отмечено повышение уровня метилирования в 6%, 9%, 23%, 29%, 31% и 53% случаях соответственно. При этом количественные различия в уровнях метилирования между опухолью и условно здоровой тканью составили от 3 до 10 раз для $p < 0.01$. В целом, 27 образцов колоректальных неоплазий (80%) продемонстрировали CpG-гиперметилирование хотя бы по одному гену, 14 из них (41%) были гиперметилированы по двум и более генам. Выявлена ассоциация изменения статуса метилирования генов APC, CDH13, MGMT, P16 и RASSF1A с формированием метастазов ($\chi^2 = 10,16, p = 0,0014$).

Выводы. Полученные данные демонстрируют повышение уровня метилирования промоторных участков генов-онкосупрессоров APC, CDH13, MGMT, P16 и RASSF1A в CRC-опухолях по сравнению с условно здоровой тканью толстой кишки. Предполагается, что изменение степени метилирования указанных локусов можно использовать для формирования групп риска пациентов с высокой вероятностью метастазирования.

Лапароскопические вмешательства в хирургии колоректального рака: вчера, сегодня, завтра

Геворкян Ю. А.

Место работы: ФГБУ РНИОИ МЗ РФ

e-mail: gevorokyan.000@mail.ru

Основные положения. Колоректальный рак продолжает оставаться актуальной проблемой современной онкологии, что обусловлено как ростом заболеваемости раком ободочной и прямой кишки, так и нерешенными проблемами лечения (Кит О.И., 2012).

Основным методом лечения больных колоректальным раком является хирургический, имеющий 200-летнюю историю и связанный с именами Lisfanc (1826), Miles (1908) и другими хирургами. Естественно, что за многолетнюю историю существования метода в нем произошли прогрессивные изменения. Так, углубление познаний об анатомии, опухолевом росте, совершенствование хирургической техники привело к разработке и широкому внедрению в хирургию колоректального рака расширенной лимфодиссекции (Takahashi T. et al., 1997), тотальной мезоректумэктомии (Сидоров Д. В., 2010; Richard J. Heald et al., 1998), механических анастомозов, низких передних резекций прямой кишки, хирургических вмешательств при метастатических формах колоректального рака. Особое положение в ряду инновационных технологий в хирургическом лечении колоректального рака занимают лапароскопические хирургические вмешательства.

Внедрение лапароскопии в хирургию колоректального рака произошло уже после того, как она доказала свое преимущество и состоятельность при выполнении малых хирургических вмешательств при неонкологических заболеваниях (Darzi A. et al., 1995). Преимуществами лапароскопического доступа оперативных вмешательств являются: менее выраженный болевой синдром, меньшая кровопотеря, уменьшение продолжительности пребывания больного в стационаре, быстрая реабилитация (Воробьев Г.И. и соавт., 1999; Фролов С.А., 2000; Ramos J.M., Beart R.W., 1995; Stocchi L. et al., 2000).

Однако, многие годы ряд хирургов с предубеждением относились к оправданности лапароскопической хирургии в лечении колоректального рака, мотивируя это недостаточным радикализмом оперативных вмешательств при злокачественных опухолях, выполняемых из лапароскопического доступа. Тем не менее, проведенные рандомизированные исследования (COLOR, CLASSIC и другие) показали, что при лапароскопическом доступе возможно выполнение оперативного вмешательства с соблюдением всех онкологических принципов, обеспечивая необходимые границы и объемы резекции, с таким же числом удаляемых лимфоузлов, как и при «открытой» операции, а отдаленные результаты лапароскопических и открытых операций при колоректальном раке схожи (Hewett P.J. et al., 2008).

В настоящее время в странах Европы, Америке лапароскопические вмешательства заняли лидирующее место в лечении колоректального рака, а лапаротомия выполняется только при наличии противопоказаний к лапароскопии (Ramos J.M., Beart R.W., 1995). В нашей стране внедрение лапароскопических вмешательств при колоректальном раке развивается не столь бурно, что обусловлено многими факторами. Однако, в настоящее время в крупных онкологических центрах нашей страны ощутимая доля оперативных вмешательств на толстой и прямой кишке выполняется лапароскопически с хорошими результатами (Шельгин Ю.А. и соавт., 2005).

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Лапароскопические технологии продолжают развиваться. В настоящее время перспективными направлениями развития малоинвазивных вмешательств являются:

1. Комбинированные лапароскопические вмешательства при метастатическом и местно-распространенном колоректальном раке (резекции печени, торакокопические резекции легкого, резекции мочевого пузыря, брюшной стенки, удаление гениталий),
2. Удаление резецируемых органов через естественные пути организма (анальный канал, влагалище у женщин),
3. Выполнение лапароскопических расширенных лимфодиссекций.

Вместе с совершенствованием самих лапароскопических вмешательств, наблюдается и развитие медицинской техники. Таким примером является применение робототехники в лечении колоректального рака, развитие которой мы будем наблюдать в будущем. Эволюция сшивающих аппаратов привела к появлению сшивающего аппарата Covidien iDrive™ Ultra, который интеллектуально измеряет давление, прикладываемое к тканям с целью сохранения адекватного кровотока в области анастомоза.

Все это обуславливает целесообразность дальнейшего развития лапароскопических оперативных вмешательств при лечении колоректального рака.

Внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (PIPAC). Метод паллиативного лечения больных с диссеминированным раком желудка

Уткина А.Б. В.М. Хомяков, И.В. Колобаев, Чайка А.В.

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

e-mail: tbuk82@yandex.ru

Актуальность. Распространенный перитонеальный канцероматоз (ПК) при раке желудка, по сути, является терминальной стадией заболевания, развивается более чем у 50% пациентов. Медиана выживаемости без лечения у данной группы больных не превышает 3–5 мес. Разработка различных методов внутрибрюшной химиотерапии позволяет улучшить прогноз больных. Одним из инновационных методов паллиативного лечения больных с перитонеальным канцероматозом рака желудка является внутрибрюшная аэрозольная химиотерапия под давлением (Pressured Intraperitoneal Aerosol Chemotherapy – PIPAC).

Материалы и методы. С 2013 года по настоящее время в НМИРЦ в условиях отделения торакоабдоминальной онкохирургии 31 больному с перитонеальным канцероматозом рака желудка выполнены 56 сеансов внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии. Первичный рак желудка был у 24 больных (77.4%), прогрессирование после ранее проведенного комбинированного лечения у 7 больных (22.5%). Среди больных преобладали женщины 22, мужчин было 9. Средний возраст больных составил 52.2 года. Методы выявления перитонеального канцероматоза были следующие: диагностическая лапароскопия – 20 больных, эксплоративная лапаротомия – 11. По морфологической структуре (Lauren) преобладающей формой (30 больных) явился диффузный тип рака, интестинальный тип опухоли был диагностирован у одного больного. В зависимости от распространенности процесса больные были условно разделены на 3 группы: PCI < 9 баллов был выявлен у 7 (22.6%) пациентов, от 10 до 20 баллов – у 16 (51.6%), > 20 – у 8 (25.8%). Всего выполнено 56 процедур внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением у 31 больному. По 1-му сеансу проведено 16-ти (28.6%) больным, по 2 сеанса – 7 (12.5%), по три сеанса – 6 (10.7%), двум

больным (3.57%) выполнено четыре сеанса. Асцит был выявлен у 12 (38.7%) больных, стеноз, потребовавший эндоскопического стентирования у 5 (16.1%).

Результаты. В процессе оценки безопасности было зарегистрировано 4 случая развития нежелательных явлений. У трех пациентов (9.7%) была отмечена тошнота, у одного больного на интраоперационном этапе диагностирован карбокситоракс, что потребовало дополнительного дренирования плевральной полости. Лечебный патоморфоз по данным биопсии был оценен у 15 больных, получивших как минимум один сеанс ВАХД и повторную биопсию.

У 4 больных из 15 (26.7%) зафиксирован полный патоморфологический ответ (отсутствие клеток, принадлежащих к раку на фоне фиброзной ткани), у 5 больных – частичный ответ (на фоне фиброзной ткани определяются единичные клетки рака, с выраженными дистрофическими изменениями), отсутствие эффекта отмечено в 6 наблюдениях (комплексы раковых клеток). Медиана выживаемости составила 13 месяцев. Годичная выживаемость (Kaplan-Meier) – 49.8%. При этом 17 пациентов живы и продолжают участие в исследовании в течение первого года наблюдения.

Выводы. Наличие перитонеального канцероматоза является основным фактором, влияющим на показатели отдаленной выживаемости больных раком ЖКТ. Метод внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением (PIPAC) является новым и перспективным в лечении больных с диссеминированным раком желудка. В ходе набора клинического материала будет рассматриваться возможность коррекции доз, а возможно и замена цитостатиков, а также уточнение показаний и противопоказаний к данному методу лечения у больных с диссеминированным раком желудка.

Организация системы активного выявления рака в Самарской области

Егорова А.Г., Орлов А.Е.

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

e-mail: EgorovaAG@samaraonko.ru

Цель исследования. С целью разработки мероприятий, направленных на повышение качества диагностики злокачественных новообразований, разработана и внедрена в практическую деятельность учреждений здравоохранения в Самарской области региональная организационная модель активного выявления рака.

Материалы и методы. Используя современные положения действующих нормативных документов, исторически сложившиеся особенности системы оказания онкологической помощи в Самарской области, а также собственный опыт работы, авторами разработана региональная организационная модель активного выявления злокачественных новообразований, регламентирующая порядок, методы активного выявления рака в учреждениях здравоохранения региона, а также учет и экспертизу активно выявленных онкологических больных. Для оценки состояния здоровья онкологических больных были использованы показатели активной выживаемости, запущенности и смертности.

Результаты. Опыт работы онкологической службы РФ и Самарской области свидетельствует, что при активном выявлении злокачественных опухолей ранние стадии процесса устанавливаются в 1,6 раза чаще, чем при обращении пациентов с жалобами. Поэтому, организация системы активного выявления злокачественных новообразований на протя-

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

жении последних лет является приоритетным направлением деятельности онкологической службы Самарской области и рассматривается как основной способ снижения смертности от новообразований.

Вначале 2012 года в регионе были приняты организационные решения, направленные на финансовое стимулирование специалистов учреждений здравоохранения области, выявивших ЗНО на ранних стадиях. Приказом МЗ и СР СО № 10 от 13.01.2012 г. «Об организации оплаты случаев активного выявления на ранних стадиях онкологических заболеваний в учреждениях, оказывающих первичную медико-санитарную помощь» был регламентирован порядок учета и экспертизы активно выявленных онкобольных.

На первом этапе, специалист в амбулаторной карте оформлял два дневника. В первом дневнике указывалась дата первичного осмотра пациента, когда заподозрена опухоль; описывалась организационная тактика проявленной «онкологической настороженности» и «status localis» регистрируемой опухоли. Во втором дневнике оформлялся осмотр врача-онколога, подтвердившего диагноз злокачественного новообразования, дата гистологического(цитологического) исследования опухоли и её морфологический тип.

На втором этапе, амбулаторные карты активно выявленных онкобольных и их копии направлялись в организационно-методический отдел ГБУЗ СОКОД, где проводилась медицинская экспертиза случаев активного выявления ЗНО и формировался пакет документов по каждому учреждению для ТФОМС. На третьем этапе, в ТФОМС, проводилась финансово-экономическая экспертиза, по результатам которой специалистам учреждений здравоохранения области перечислялось 1500 руб. за каждый случай активного выявления злокачественной опухоли в 1–2 ст. процесса.

В результате, в 2012 году специалисты учреждений здравоохранения Самарской области получили стимулирующие выплаты в размере 2673000 руб. (за активное выявление 1782 онкобольных в ранних стадиях), в 2013 году – 3025500 руб. (за выявление 2017 онкобольных), в 2014 году – 3338500 руб. (за выявление 2299 онкобольных) и в 2015 году – 3765000 руб. (за выявление 2510 онкобольных). Общая сумма стимулирующих выплат в период 2012–2015 гг. составила 12802000 руб.

По итогам 2015 года на исключение злокачественных новообразований в области было осмотрено 2167505 пациентов. Показатель охвата онкоосмотрами, по сравнению с 2011 годом, возрос с 56,0% до 67,5%, а показатель активной выявляемости рака – с 14,5% до 18,5%.

Таким образом, мероприятия, направленные на совершенствование системы активного выявления рака, позволили в 2015 г. улучшить показатели качества диагностики злокачественных новообразований. Так, по сравнению с 2011 годом, доля больных, выявленных в 1–2 ст., возросла с 57,1% до 65,0%; показатель запущенности снизился с 17,6% до 15,5%, в том числе при наружных локализациях рака – с 18,2% до 15,7%. Положительные тенденции также зарегистрированы и в показателях 1-годовой летальности (снижение с 28,6% до 24,8%) и доле больных, состоявших на учете 5 и более лет (рост с 50,4% до 51,3%; в том числе без рака кожи – с 59,5% до 61,3%). Смертность при злокачественных новообразованиях в период с 2011 по 2015 годы снизилась с 209,6 до 203,9 на 100 тыс. нас., или на 2,7%.

В 2015 году в Самарской области всего было зарегистрировано 13805 впервые выявленных онкологических больных, или на 8,1% больше, чем в 2011 году. Общие затраты на их лечение, по факту вышеописанной структуры по стадиям, характеризующейся ростом числа больных с локализован-

ными формами процесса, составили 789 069 800 руб. Следует заметить, что затраты на лечение этих же больных, по факту структуры стадий 2011 года, составили бы 834846184 руб., или на 5,8% больше. Таким образом, экономический эффект реализации мероприятий, направленных на совершенствование системы активного выявления рака в учреждениях здравоохранения Самарской области, составил 45 776 384 руб.

Заключение. Таким образом, вышеизложенные факты свидетельствуют, что система активного выявления ЗНО, разработанная в Самарской области, может быть рекомендована в качестве организационной технологии для повышения качества диагностики злокачественных новообразований, оптимизации и повышению качества и доступности медицинской помощи онкологическим больным в других регионах Российской Федерации.

Региональная организационная модель паллиативной медицинской помощи онкологическим больным в Самарской области и система управления ее качеством

Егорова А. Г., Ищеряков С. Н., Орлов А. Е.

Место работы: Самарский областной клинический онкологический диспансер

e-mail: EgorovaAG@samaraonko.ru

Цель исследования. С целью совершенствования медицинской помощи онкологическим больным с распространенными формами ЗНО и выявления имеющихся проблем и причин их возникновения в Самарской области разработана региональная модель управления качеством паллиативной медицинской помощи.

Материалы и методы. Используя современные положения действующих нормативных документов, а также собственный опыт работы, регламентированы порядок оказания медицинской помощи больным со ЗНО в терминальных стадиях заболевания, методы организационно-методической помощи и поддержки учреждений здравоохранения региона по вопросам ведения больных с хроническим болевым синдромом (ХБС), а также порядок их учета и экспертизы.

Стандартизация деятельности позволила разработать региональную модель управления качеством паллиативной медицинской помощью онкологическим больным Самарской области, в рамках которой, с одной стороны, проводятся курация учреждений общей лечебной сети (проверки, рабочие совещания, подготовка актов), а с другой стороны, осуществляется статистический мониторинг индикативных показателей, на основе которых оценивается качество диспансерного наблюдения онкобольных с ХБС.

Результаты. В 2014 году проверка полноты исполнения стандартов лечения и диспансерного наблюдения онкобольных с ХБС была выполнена в 34 учреждениях здравоохранения Самарской области. При этом, врачами-экспертами было проверено 275 амбулаторных карт онкобольных 4 кл. гр. с ХБС и зарегистрировано 1943 ошибки, или 7,1 на 1-го больного. Проведенный анализ показал, что доля «стратегических ошибок», связанных с «неназначением» препаратов 3 степени обезболивания (ИКО 0,9–0,8), что в наибольшей степени влияет на доступность наркотических лекарственных средств и качество оказания медицинской помощи онкобольным с ХБС, достаточно высока.

Так, 135 больным из 275 (49,1%) не назначены обезболивающие препараты в течении длительного времени с момента появления жалоб на боль», 110 (40,0%) не назначены неинъекционные формы препаратов 3 степени», 62 больных (22,5%)

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

«не переведены на 3 ступень обезболивания при наличии показаний» и 28 пациентам (10,2%) для купирования ХБС назначался промедол». В тоже время, в общей структуре 1943 зарегистрированных ошибок доля таких дефектов невелика (всего 17,0%). Наибольшее число ошибок было связано с нарушениями в тактике ведения этой группы больных – неверные комбинации и дозировки назначаемых наркотических препаратов («тактические ошибки»).

Например, 209 больным (76,0%) препараты 2 и 3 ст. обезболивания назначались без учета их времени действия или на факт боли, у 183 (66,5%) – «не регистрировался факт увеличения суточной дозы трамадола», у 175 (63,6%) – «не регистрировалась дата достижения максимальной дозировки трамадола с некупируемой болью», а у 98 больных (35,6%) не соблюдался принцип эквианальгетического перехода с препаратов 2 ступени обезболивания на препараты 3 ступени». В общей структуре зарегистрированных дефектов доля «тактических ошибок» составила 71,2%.

По результатам статистического мониторинга в регионе в 2014 году было зарегистрировано 5320 онкобольных с хроническим болевым синдромом, из них только 1350 получали препараты 3 ст. обезболивания (нарастающим итогом на конец года), или 25,4% (норматив – 40,0%). Шкала интегральной оценки качества диспансерного наблюдения онкологических больных с ХБС, сформированная по результатам статистического мониторинга и проверки амбулаторных карт показала, что в ГП-6 (0,959), ГП-15 (0,803) и МСЧ-5 (0,761) г. Самара зарегистрированы хорошие интегральные оценки, Удовлетворительными они оказались в ГБ-9 (0,743), ГБ-4 (0,736), МСЧ-2 (0,734), ГП-14 (0,721) г. Самара, Борской ЦРБ (0,720), Похвистневской ЦРБ (0,680), Волжской ЦРБ (0,663), Нефтегорской ЦРБ (0,657), Клявлинской ЦРБ (0,655), Красноярской ЦРБ и ГП-4 (0,641), Сергиевской ЦРБ (0,621), а также в ГБ-8 и ГП-1 г. Самара.

Неудовлетворительным качеством диспансеризации онкобольных с ХБС оказалось в Богатовской ЦРБ (0,584), Кошкинской ЦРБ (0,569), ГП-1 г. Сызрани (0,563), Кинельчеркасской ЦРБ и ГП-3 (0,562), Чапаевской ЦРБ (0,560), ГП-13 г. Самара (0,558), ГБ-6 (0,552), Новокуйбышевской ЦРБ (0,537), ГП-10 (0,535), Отрадненской ЦРБ (0,499), ГБ-10 (0,498), Безенчукской ЦРБ (0,497), ГБ-7 (0,487), а также Шигонской ЦРБ (0,470) и ГП-9 г. Самара (0,467). Крайне неудовлетворительным качеством оказания паллиативной помощи признано в Хворостянской ЦРБ, где интегральная оценка составила всего 0,133.

Проводимая регулярная оценка качества диспансерного наблюдения онкобольных, не подлежащих радикальному лечению, позволила выявлять недостатки и разрабатывать управленческие решения для их устранения, обеспечивая постоянный процесс коррекции, стратегии и тактики деятельности службы паллиативной медицинской помощи онкологическим больным в Самарской области.

Выводы. Вышеописанные организационные мероприятия, проводимые в рамках региональной модели управления качеством паллиативной медицинской помощью, точно направленные на устранение конкретной причины возникновения того или иного дефекта, позволили в 2015 году обеспечить положительные тенденции практически во всех показателях, характеризующих качество диспансерного наблюдения онкобольных с ХБС.

Так, по сравнению с 2014 годом, доля онкобольных, получавших препараты 3-й ступени (нарастающим итогом за год) возросла с 25,4% до 26,1%; коэффициент соотношения числа онкобольных 2-й ст. и 3-й ст. снизился с 4,1 до 3,9; снизилось число ошибок на 1-го больного (с 7,08 до 6,36) и их интегральная оценка (с 0,27 до 0,24). Интегральной оценка

качества диспансерного наблюдения онкологических больных с ХБС, сформированная по результатам статистического мониторинга и проверки возросла с 0,705 до 0,716.

Возможности фельдшерско-акушерских пунктов в оказании онкологической помощи сельским жителям, проживающим на территориях с низкой плотностью населения, на примере Томской области

Пикалова Л. В.¹, Лазарев А. Ф.², Кудряков Л. А.¹

Место работы: ¹ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», 634050, г. Томск, Россия; ²Алтайский филиал ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Барнаул, Россия

e-mail: l.v.pikalova@tomonco.ru

Введение. Показатель плотности населения является определяющим фактором в формировании индивидуальных подходов, касающихся организации медицинской помощи сельскому населению и особенно ее онкологического компонента. Плотность населения Томской области составляет всего 3,4 чел. на 1 км². Большая ее часть не пригодна для проживания и труднодоступна, 89% сельского населения проживает в районных центрах, и лишь 11% – в селах и деревнях. Более 37,0% сельских населенных пунктов не обеспечены круглогодичной связью с дорожной сетью общего пользования, еще 35,7% не имеют регулярного транспортного сообщения. ФАП недостаточно оснащены санитарным автотранспортом, 93% из них удалены от районных центров на расстояние 45–50 км – 120 км, 7% – более чем на 100 км. До 75% территорий не имеют сотовой связи. Среди селян распространены вредные привычки, утрачена ориентация на здоровый образ жизни, широко распространено самолечение, «процветает» народная медицина в связи с наличием старообрядческих поселений, проживанием малых коренных народностей: селькупы, остяки, ханты, манси. Число ФАП с 90-х гг. сократилось в 1,2 раза. На сегодняшний день функционирует всего 260 ФАП, при расчетном нормативе – 457. Ситуация усугубляется отсутствием кадрового резерва, средний возраст сотрудников ФАП, составляет 48 лет, 12% ФАП укомплектованы 2 сотрудниками, в остальных работает по одному медицинскому специалисту.

Перечисленными особенностями сельского здравоохранения Томской области объясняется не равная доступность скринингов, профилактических осмотров и специализированной помощи для жителей города и села и особенно тех из них, которые проживают за пределами районных центров. Это выражается в том, что на протяжении более 10 лет показатели запущенности ($p=0,004$) и одногодичной летальности ($p=0,0003$), в том числе злокачественных опухолей (далее ЗНО) визуальных локализаций, у сельского населения выше, чем у городского. Активная выявляемость ЗНО визуальных локализаций в ФАП составляла в разные годы не более 0,4–0,9% от общего числа онкологических больных, встающих на учет. Интенсивный показатель онкологической заболеваемости в период с 2007 по 2014 г. у сельского населения ниже, чем городского ($p=0,047$). Выявленные проблемы в оказании онкологической помощи у жителей села Томской области побудили провести ряд организационных мероприятий, сопряженных с оптимизацией подходов, направленных на первичную, вторичную и третичную профилактику рака.

Цель исследования. Дать оценку эффективности проводимых профилактических мероприятий в ФАП в сравнении со смотровыми кабинетами районных больниц/городских поликлиник и наметить пути их дальнейшего развития.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Материалы и методы. Анализировались: а) онкологическая заболеваемость, смертность, запущенность, одногодичная летальность, темпы их прироста на основе расчетных данных популяционного ракового регистра Томской области; б) деятельность 260 ФАП и 71 смотрового кабинета амбулаторно-поликлинических учреждений Томской области с использованием критерия χ^2 . Сбор данных о выявлении предраковых состояний и ЗНО визуальных локализаций у населения сельских территорий проведен согласно разработанным отчетным формам: «Сведения о деятельности женских смотровых кабинетов», «Сведения о деятельности мужских смотровых кабинетов», «Сведения о деятельности фельдшерско-акушерских пунктов», утвержденными нормативными актами регионального уровня. Статистическая обработка материала проводилась с применением прикладных компьютерных программ.

Результаты. За последние 3 года в онкологической службе Томской области произошли структурные и качественные изменения: сформирована трехуровневая система оказания онкологической помощи. Впервые уделено пристальное внимание организации ФАП в вопросах противораковой борьбы. В настоящее время их деятельность строго регламентирована специально разработанными локальными актами. Для всех ФАП утверждены единые алгоритмы работы, предусматривающие соблюдение стандартов специализированного осмотра населения на онкопатологию, прописаны маршрутизация и тактика при выявлении патологии, разработаны критерии оценки работы ФАП, внедрены механизмы мотивации и контроля деятельности ФАП (школа наставничества, конкурс на звание «Лучший ФАП», начисление стимулирующих выплат в зависимости от доли охваченного населения профилактическим осмотром на онкопатологию и числа выявленных ранних форм ЗНО, ежеквартально проводятся телемедицинские совещания по кустовому принципу с участием ФАП, онкологов, администрации районной больницы и областного онкодиспансера). В рамках впервые разработанного цикла ТУ «Актуальные вопросы ранней диагностики ЗНО» все 283 медицинских работника ФАП прошли специальную подготовку, с использованием дистанционных и симуляционных технологий. Это позволило организовать работу всех ФАП в режиме смотрового кабинета.

Кроме того, специалисты ФАП формируют группы высокого онкологического риска посредством анкетирования прикрепленного населения, осуществляют координационно-регулирующую функцию, обеспечивая формирование потока пациентов на скрининги, профилактические осмотры, проводимые в рамках выездных форм работы: проект «Плавучая поликлиника», подвижной маммограф, многопрофильные врачебные бригады из областного и районного центров.

Специалисты ФАП контролируют лечение при выявлении патологии и дальнейшее динамическое наблюдение, проводят санитарно-просветительскую работу, осуществляют диспансеризацию онкологических больных, проводят диагностику и лечение болевого синдрома, принимают участие в обеспечении лекарственными препаратами льготной категории граждан. Очевидно, что внедряемые преобразования, системный подход в организации деятельности ФАП способствуют развитию их потенциальных возможностей в снижении онкологической смертности у жителей села. Это определило их статус в областной системе оказания онкологической помощи как специализированных центров противораковой борьбы.

Начало работы ФАП в соответствии с новыми методологическими подходами позволили в 2015 г. относительно 2014 г. увеличить охват населения профилактическими осмотрами на онкопатологию, при этом темп прироста у мужчин соста-

вил 152,7%, у женщин 225,1% соответственно. Уровень статистической значимости составил $p < 0,05$ между городскими смотровыми кабинетами и ФАП. Так же на ФАП наблюдается увеличение выявляемости предраковых и хронических заболеваний наружных локализаций: темп прироста у мужчин 277,7%, у женщин 211,9%, при этом различия между городскими смотровыми кабинетами и ФАП статистически значимы.

Заключение. Пересмотр устоявшихся подходов работы ФАП в оказании медицинской помощи сельским жителям, акцент на индивидуальных формах взаимодействия между специализированной онкологической службой и специалистами первичного звена сельского здравоохранения позволили добиться снижения запущенности (с 34,5% в 2014 г. до 29,3% в 2015 г.) и одногодичной летальности (с 36,5% в 2014 г. до 34,2% в 2015 г.) злокачественных новообразований у жителей села Томской области. Представленные организационные подходы показали свою целесообразность и в дальнейшем будут использоваться в рутинной практике.

Состояние лечебно-диагностической помощи при раке желудка и пути ее совершенствования в Республике Северная Осетия – Алания в 1993–2013 гг.

Хутиев Ц. С., Беслекоев У. С., Хутиев С. Ц., Годзоева А. О., Хутиева Н. Ц.

Место работы: СОГМА

e-mail: irkez76@mail.ru

Введение. Заболеваемость раком желудка (РЖ) повсеместно снижается, но остается пока одним из самых распространенных опухолей, занимающей 2-е место в структуре смертности от злокачественных новообразований.

Цель исследования. Анализ состояния онкологической помощи при РМЖ и пути ее совершенствования в республике.

Материалы и методы. Анализ сводных данных формы 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями», формы 35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями». Основные показатели заболеваемости, смертности и онкологической помощи проанализированы в рамках единой информационной программы, применяемой МНИОИ им. П. А. Герцена.

Результаты. За 20 лет (1993–2012 гг.) РОД на учет было взято 2501 больной РЖ из которых мужчин – 1406 (56, 2%) и женщин – 1095 (43,8%). У 89 (3,55%) пациентов был синхронный рак. В 1993–1997 гг. поступило мужчин – 367 (26,1%), 1998–2002–348 (24,75%), 2003–2007–354 (25,17%) и 2008–2012 гг. – 335 (23,82%). Число больных в последний 5-и летний период, по сравнению с первым, снизилось на 32 (2,28%). В 1990–1997 гг. поступило женщин 297 (27,12%), 1998–2002–270 (24,63%), 2003–2007–272 (24,84%) и 2008–2014 гг. – 256 (23,37%). Число больных в последний 5-летний период, по сравнению с первым, снизилось на 41 (на 3,75%). В 1990–1997 гг. больных обоего пола поступило 664 (26,54%), 1998–2002–618 (24,71%), 2003–2007–626 (25,02%) и 2010–2014 гг. – 591 (36,64%). Число больных в последнем 5-летнем периоде, по сравнению с первым, снизилось на 73 (2,91%) Усредненные «грубые» показатели заболеваемости по 5-и летним интервалам у мужчин соответствовали в 1993–1997 гг. – 23,92, 1998–2002–22,24, 2003–2007–21,30 и 2008–2012 гг. – 20,34 на 100 тыс. мужского населения, т. е. показатель последнего 5-и летнего периода, по сравнению с первым, снизился в 1,17 раз. У женщин аналогичные данные были: 16,98, 15,08, 14,61 и 13,59 на 100 тыс. женского населения, т. е. показатель, снизился в 1,24 раза, что в 1,05 раза

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

больше чем у мужчин. «Грубые» показатели заболеваемости РЖ обоих полов соответствовали: 20,23, 18,42, 17,77 и 16,33 на 100 тыс. населения со снижением в 1,23 раза.

Усредненные 5-и летние стандартизованные показатели (мировой стандарт) заболеваемости у мужчин в 1993–1997 гг. равнялись: 20,98, 1998–2002–17,45, 2003–2007–17,14 и 2008–2012 гг. – 15,49 на 100 тыс. мужчин. Снижение показателя последнего 5-и летнего периода, по сравнению с первым, в 1,35 раза. У женщин аналогичные показатели соответствовали: 10,29, 8,66, 7,77 и 7,11 на 100 тыс. женщин, т. е. снижение в 1,44 раза, что в 1,06 раза больше чем у мужчин. У обоих полов они равнялись: 14,52, 12,24, 11,39 и 10,41 на 100 тыс. населения со снижением заболеваемости в 1,39 раза.

Усредненные показатели кумулятивного риска развития РЖ в среднем у мужчин 4,1, у женщин – 2,06 (в 2 раза выше) и 2,79 у обоого пола. Общая убыль заболеваемости РЖ за весь период наблюдения у мужчин составил в среднем – 33,51, женщин – 41,72 и обоого пола – 37,54, а среднегодовой темп убыли – 1,73–2,15 и 1,94 соответственно.

Анализ состояния основных показателей онкологической помощи РЖ показал, что активное выявление этой опухоли за весь период наблюдения в среднем 1,12%, что свидетельствует о полном отсутствии системы проведения массовых профилактических и скрининговых обследований населения в целом и группы риска на РЖ. Морфологическая верификация диагноза РЖ в среднем 72,35%. В 1993–1997 гг. – 60,16%, 1998–2002–59,32%, 2003–2007–81,36% и 2008–2012 гг. – 88,59%, т. е. улучшилась в 1,47 раза (на 28,43%). РЖ в стадии *in situ* не был выявлен. В ранней (I–II) стадии выявляемость низкая и в среднем составила 20,81%. В 1993–1997 гг. – 23,1%, 1998–2002–20,5%, 2003–2007–17,7% и 2008–2012 гг. – 21,8% и снизилась в 1,05 раза (на 1,3%). В III стадии соответствовала: 32,5%, 38,1%, 35,9%, 37,5%, а IV стадии соответственно 44,4%, 41,4%, 46,3% и 40,7%, т. е. запущенность заболевания высокая и тенденции к снижению практически не имеет.

Летальность на 1-м году с момента установления диагноза РЖ высокая и в среднем – 50,6%. В 1993–1997 гг. 55,93%, 1998–2002–47,65%, 2003–2007–49,92% и 2008–2012 гг. – 48,89%. Несмотря на незначительное (в 1,14 раза) снижение последнего показателя по сравнению с первым, летальность высокая, что свидетельствует о поздней диагностике заболевания и неадекватности лечения больных. Соотношения между летальностью и долей больных с IV стадией в среднем больше 1 (1,2), что говорит о частоте клинических ошибок в оценке стадии распространённости опухоли.

Доля больных, закончивших специальное лечение в среднем всего – 28,19%. В 1993–1997 гг. – 23,47%, 1998–2002–20,47%, 2003–2007–27,22% и 2008–2012 гг. – 41,63%, т. е. показатель вырос в 1,77 раза (на 18,16%). Только хирургическое лечение за весь период наблюдения получило в среднем 72,41%. В 1993–1997 гг. 86,76%, 1998–2002–90,35%, 2003–2007–75,81% и 2008–2012–56,56%, т. е. показатель снизился в 1,53 раза (на 30,2%). Комбинированное и комплексное лечение получило в среднем 22,07%. В 1993–1997 гг. 13,24%, 1998–2002–7,43%, 2003–2007–24,19% и 2008–2012 гг. 43,44%, т. е. показатель вырос в 3,28 раза (на 30,2%).

Распространенность РЖ за весь период наблюдения в среднем составила 38,57 на 100 тыс. населения. В 1993–1997 гг. 35,61, 1998–2002–33,58, 2003–2007–38,9 и 2008–2012 гг. – 46,16 на 100 тыс. населения, т. е. увеличилась в 1,29 раза, при снижении заболеваемости, низкой ранней выявляемости и выживаемости.

Индекс накопления контингентов низкий и в среднем составил 2,22, что свидетельствует о недостатках в ранней диагностике и неадекватности лечения больных РЖ.

Доля больных, наблюдавшихся 5 лет и более, составила всего 42,53%. В 1993–1997 гг. – 38,09%, 1998–2002–45,18%, 2003–2007–41,36% и 2008–2012–45,48%, т. е. показатель выживаемости больных в последнем 5-и летнем периоде, по сравнению с первым, вырос 1,17 раза (на 7,39%), но остаётся низким.

Заключение. Показатели заболеваемости РЖ за 20 лет снизились. У женщин незначительно больше чем у мужчин снизился в 1,16 раза, у женщин в 1,24 и обоого пола в 1,23 раза. Стандартизованный показатель соответственно в 1,35, в 1,44 и 1,39 раза. Активная выявляемость больных РЖ низкая. Выявляемость больных в ранней (I–II) стадии низкая, запущенность (III–IV) высокая. Летальность от РЖ остается высокой признаком улучшения ситуации пока нет. Выживаемость больных 5 лет и более остается низкой. Необходим скрининг населения группы риска на РЖ.

Состояние онкологической помощи при раке тела матки и пути ее совершенствования в Республике Северная Осетия – Алания в 1990–2014 гг.

Хутиев Ц. С., Годзоева А. О., Хутиева И. К., Хутиева Н. Ц.

Место работы: СОГМА

e-mail: irkez76@mail.ru

Введение. Опухоли органов гениталий являются сложной и чрезвычайно актуальной проблемой медицины, обусловленной стабильно высокой заболеваемостью и смертностью больных.

Цель исследования. Ретроспективный анализ динамики основных показателей заболеваемости, смертности и состояния онкологической помощи при раке тела матки (РТМ) и пути ее совершенствования в республике.

Материалы и методы. Анализ данных формы 7 «Сведения о заболеваниях злокачественными новообразованиями», формы 35 «сведения о больных злокачественными новообразованиями». Основные показатели заболеваемости, смертности и лечебно-диагностической помощи обработаны и представлены в рамках единой информационной программы, применяемой МНИОН им. П. А. Герцена.

Результаты. За период с 1990 по 2014 годы Республиканским онкологическим диспансером (РОД) на учет взято 1656 женщин РТМ. Средний возраст больных 58,45 лет. В структуре всех опухолей он составил 3,68%. В 1990–1994 гг. госпитализировано 220 (13,28%) пациентов, 1995–1999 гг. – 318 (19,20%), 2000–2004 гг. – 312 (18,84%), 2005–2009 гг. – 388 (23,42%) и 2010–2014 гг. – 418 (25,24%) больных. Количество поступивших в последнем 5-летнем периоде, по сравнению с первым, выросло в 1,9 раза.

Усредненный «грубый» показатель заболеваемости за весь период наблюдения составил в среднем 18,58 на 100 тыс. женского населения. В 1990–1994 гг. он составлял 12,78, 1995–1999 гг. – 18,31, 2000–2004 гг. – 17,75, 2005–2009 гг. – 21,68 и 2010–2014 гг. – 22,38 на 100 тыс. женщин. Показатель последнего 5-летнего периода, по сравнению с первым, вырос в 1,75 раза. Кумулятивный риск развития РТМ составил 1,55%. Темп прироста 75%.

Усредненный стандартизованный показатель (мировой стандарт) заболеваемости за все время наблюдения составил в среднем 12,42 на 100 тыс. женщин. А по 5-летним периодам соответственно: 9,10; 12,87; 11,88; 14,31 и 13,97. Показатель последнего 5-летнего периода, по сравнению с первым, вырос в 1,53 раза. Темп прироста 53%.

Повозрастной показатель заболеваемости соответствовал: 20–24 года – 0,64, 25–29 лет – 0,17, 30–34–1,52, 35–39–4,39, 40–44–8,87, 45–49–18,85, 50–54–35,56, 55–59–54,61,

ОНКОПСИХОЛОГИЯ И СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

60–64–66,93, 65–69–68,80, 70–74–51,87, 75–79–37,61, 80–84–19,54 и 58 лет и старше – 21,34 на 100 тыс. женского населения. Пик заболеваемости 60–64 и 65–69 лет.

Усредненный «грубый» показатель заболеваемости в фертильном (15–49 лет) возрасте составил 4,92, 50–69 лет – 56,74 и 70 лет и старше – 32,59 на 100 тыс. женщин. В трудоспособном возрасте (15–55 лет) этот показатель соответствовал – 8,75 и пенсионном (55 лет и старше) – 45,81 на 100 тыс. женского населения.

Анализ динамики состояния основных показателей онкологической помощи показал, что активная выявляемость РТМ составляет в среднем 7,3%. В 1990 году она составила 4,0%, в 2014 г. – 5,83%, а в РФ – 18,1% (2014 г.), т. е. в 3,1 раза больше. Диагноз подтвержден морфологически в среднем 97,58%. В 1990 г. – 100%, 2014 г. – 99,03% и в РФ – 97,8%. В ранней (I–II) стадии заболевание выявлено в среднем у 77,83% больных. В 1990 г. – 76,0%, 2014 г. – 82,52% и 81,1% в РФ. В III стадии средний показатель соответствовал 17,2%. В 1990 г. – 12%, 2014 г. – 10,68% и 10,7% в РФ. В IV стадии средний показатель – 4,95%. В 1990 г. – 12%, 2014 г. – 6,8% и 5,6% в РФ. Показатель выявляемости РТМ в ранней стадии достаточно высокий, а поздней – низкий как в республике, так и РФ в целом.

Летальность на первом году в среднем – 6,03%. В 1990–1994 гг. – 4,83%, 1995–1999 гг. – 5,95%, 2000–2004 гг. – 4,80%, 2005–2009 гг. – 6,01% и 2010–2014 гг. – 8,56%, т. е. увеличилось в 1,77 раза. Соотношение летальности на первом году и долей больных, имеющих IV стадию, больше 1 (1,54). Что свидетельствует о клинических ошибках в оценке распространенности опухоли, недостатках учета и возможного оказания административного давления на онкологов с целью «уменьшения» показателей.

Состоит на учете на конец отчетного года (распространенность) за весь период наблюдения в среднем – 82,46 на 100 тыс. населения. Индекс накопления – 8. В 1990 г. распространенность – 45,58, 2014 г. 137,96 и 160,7 в РФ (2013 г.) на 100 тыс. населения. Из 14219 пациентов, состоящих на учете 8321 (58,52%) находятся под наблюдением 5 лет и более с момента установления диагноза. В 1990г выживаемость 5 лет и более у 50,85%, 2014г – 64,13%, в 1,26 раза (на 13,28%) больше. В РФ 60,7% (2014 г.).

Доля больных, закончивших специальное лечение составило в среднем 75,18%. В 1990–72,0%, 2014 г. – 65,05%. Только хирургическое лечение получили всего 24,1% больных. В 1990 г. – 30,56% и 31,34% в 2014 г. Комбинированное или комплексное лечение – 72,23%. В 1990 г. – 58,33% и 68,66% – в 2014 г. Лучевое лечение – 4,31%.

Заключение. Заболеваемость и смертность от РТМ имеют тенденцию к росту. Активная выявляемость больных и процент радикальных операций низкие. Имеются несоответствие показателей ранней выявляемости и выживаемости больных. Необходим скрининг населения группы риска на РТМ.

Скрининг рака молочной железы в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре, девятилетний опыт

Белая Ю. А.¹, Захарова Н. А.²

Место работы: ¹БУ ХМАО Округная клиническая больница. Округной онкологический центр; ²Ханты-Мансийская государственная медицинская академия
e-mail: juliyabelaya86@gmail.com

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости у женского населения

в России, большинстве стран мира. Диагностика рака молочной железы на ранних стадиях является основной целью скрининговых программ. РМЖ, диагностированный на ранних стадиях, характеризуется благоприятным прогнозом и высокими показателями безрецидивной и общей выживаемости. Качественно проведенный скрининг РМЖ приводит к существенному сокращению смертности от данного заболевания.

Цель исследования. Оценка результатов реализации маммографического скрининга в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре за период 2007–2015 гг. Основная модель скрининга: возраст – старше 40 лет, интервал между обследованиями – 2 года, 2 проекции каждой молочной железы, одно прочтение маммограмм (single reader). В рамках скрининга в период с 2007 по 2015 гг. на территории Ханты-Мансийского автономного округа-Югры было обследовано 395034 женщин, из них – 309896 – в первом раунде. Охват женщин старше 40 лет скрининговой маммографией в интервал 2 года – 27,5%. Дообследование рекомендовано в 9,7% случаев. Показатель выявления рака молочной железы – 2,7 на 1000 обследованных при скрининге (1095 женщин). Для первого раунда чувствительность скринингового теста составила 85%.

В результате реализации скрининговой программы за период 2007–2015 гг. отмечен значительный рост заболеваемости раком молочной железы в Югре в возрастной группе женщин старше 50 лет и в целом старше 40 лет ($p < 0,05$). Показатель смертности женского населения Югры от рака молочной железы в изучаемых возрастных группах снизился в период с 2002 по 2015 год ($p < 0,05$). По данным от 2009–2015 гг. отмечено достоверное снижение смертности от рака молочной железы в ХМАО-Югре. Улучшение ранней диагностики рака молочной железы позволяет ожидать снижение смертности от рака молочной железы среди женщин в возрасте старше 40 лет, при условии обязательного увеличения охвата скринингом целевого населения.

Психосоматическое состояние больных раком органов билиопанкреатодуоденальной зоны при радикальном и паллиативном оперативном вмешательстве

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

Место работы: ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону
e-mail: galya_57@mail.ru

Известно, что эффективность противоопухолевого лечения больных раком поджелудочной железы зависит от состояния их психоэмоционального статуса. В связи с этим изучение вопроса о влиянии личностных особенностей на состояние больных раком органов билиопанкреатодуоденальной зоны остается актуальным.

Цель работы. Изучение уровня личностной тревожности, динамики ситуативной тревожности и депрессии у больных раком билиопанкреатодуоденальной зоны (БПДЗ). Материалы и методы.

Обследовано 32 пациента, страдающих раком БПДЗ. У большинства больных процесс был локализован в поджелудочной железе и большом дуоденальном соске (90% случаев), в том числе, в головке поджелудочной железы – у 65% пациентов. Доминирующим гистологическим типом опухоли была аденокарцинома различной степени дифференцировки. Обсле-

ОНКОПСИХОЛОГИЯ И СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

дованные пациенты были разделены на две группы: группу радикально прооперированных (панкреатодуоденальная резекция) больных (РО, n=19) и группу паллиативно прооперированных (формирование обходного анастомоза) больных (ПО, n=13). У всех пациентов, в обеих группах проводили оценку личностной тревожности (ЛТ) и ситуативной тревожности (СТ) по шкале Спилберга-Ханина. Для определения уровня депрессии использовали методику дифференциальной диагностики депрессивных состояний Зунга. Уровень ЛТ, как устойчивой характеристики личности, определяли только при поступлении в стационар. Для определения СТ и депрессии больные проходили тестирование при поступлении, спустя сутки после операции и накануне дня выписки. Для статистической обработки результатов использовали t-критерий Стьюдента и непараметрический критерий Вилкоксона-Манна-Уитни.

Результаты. При изучении уровня ЛТ больных раком БПДЗ в двух исследованных группах относительное число высоко тревожных пациентов составило 47%. При этом рассматриваемый показатель имел межгрупповые различия: в группе РО наблюдалось доминирование лиц с высоким уровнем ЛТ (58%), тогда как в группе ПО преобладали пациенты с умеренным уровнем ЛТ (69%). У больных исследованных групп не было отмечено ни одного случая истинной депрессии. Легкая депрессия и субдепрессия в группе РО наблюдалась у 58% больных, а в группе ПО – в 30% случаев. Таким образом, в группе больных РО была выявлена тенденция к большей склонности к депрессивным реакциям, связанным с соматическим состоянием, по сравнению с пациентами группы ПО. У всех больных обеих групп, с выявленными депрессивными реакциями перед началом лечения, была отмечена высокая СТ, что подчеркивало соматическую обусловленность легкой депрессии и субдепрессии. При исследовании ситуативной тревожности отмечается доминирование случаев высокой СТ в обеих исследованных группах перед началом лечения: в группе РО – у 68% пациентов, а в группе ПО – у 84%. Через сутки после оперативного вмешательства в группе ПО наблюдалось снижение уровня СТ по сравнению с исходным значением в 1,8 раз ($p < 0,05$). В группе РО число высоко тревожных пациентов, напротив, увеличилось на 2 человека. Возможно, это связано с различным объемом оперативного вмешательства. Так, при паллиативной операции и формировании обходного анастомоза в целом ряде случаев пациенты получали более быстрое облегчение состояния, что очевидно, способствовало снижению числа случаев высокой СТ. К концу стационарного лечения в группе ПО не наблюдалось заметного изменения числа случаев высокой СТ по сравнению с их количеством спустя сутки после операции. В то время как в группе РО отмечалось резкое (в 3 раза, $p < 0,01$) снижение числа прооперированных больных с высоким уровнем СТ, что возможно связано с улучшением состояния пациентов после обширного и радикального оперативного вмешательства. Таким образом, преобладание пациентов с высоким уровнем личностной тревожности в группе РО, при более низком числе таких пациентов среди больных в группе ПО, позволяет предположить, что высокая личностная тревожность может способствовать более раннему выявлению злокачественного процесса в органах БПДЗ. При этом, отмеченные межгрупповые различия в динамике ситуативной тревожности в послеоперационном периоде, очевидно, были обусловлены, объемом и характером оперативного вмешательства и связанными с ним психотравмирующими обстоятельствами.

Заключение. Результаты проведенного исследования показали, что больные раком БПДЗ с различной распространен-

ностью злокачественного процесса имели отличительные особенности в значении и динамике исследованных личностных характеристик. Вероятно, что соотношение уровня личностной тревожности и доминирующего уровня ситуативной тревожности в послеоперационном периоде отражает состояние психосоматических механизмов неспецифической резистентности, определяющих адаптационный потенциал и возможность стабилизации состояния больных раком БПДЗ после радикальной и паллиативной операции. Полученные сведения, расширяющие представления о психосоматической адаптации больных раком БПДЗ, открывают новые перспективы для разработки комплексных методов сопровождающего лечения.

Видовая структура возбудителей кандидемии

Куцвалова О.Ю.^{1,2}, Панова Н.И.¹, Дмитриева В.В.¹, Лысенко И.Б.¹, Шатохина О.Н.¹, Козель Ю.Ю.¹, Кузнецов С.А.¹, Пак Е.Е.¹, Козюк О.В.¹, Капуза Е.А.¹, Николаева Н.В.¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России; ²ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Роспотребнадзора, г. Ростов-на-Дону

e-mail: olga_kutsevalova@mail.ru

Цель работы. Учитывая, что кандидемия чаще всего развивается у больных в отделениях реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), гематологических и онкологических отделениях, целью работы явилось проанализировать структуру кандидемии и чувствительность возбудителей к противогрибковым препаратам у пациентов указанных выше отделений.

Материалы и методы. В работу были включены 92 штамма дрожжевых грибов, выделенных из положительных гемокультур от пациентов находившихся в отделениях гематологических, онкологических и ОРИТ г. Ростова на Дону и Ростовской области.

Результаты. По частоте встречаемости грибы рода *Candida* были представлены: *C.albicans* 31,5% (n=29) и *Candida non albicans* 68,5% (n=63). Среди видов *Candida non albicans* встречались: *C.tropicalis* 19 штаммов (30,1%), *C.parapsilosis* 18 штаммов (28,6%), *C.glabrata* 12 штаммов (19,0%), *C.krusei* 10 штаммов (15,9%), *C.guilliermondii* 3 штаммов (4,8%), *C.dubliniensis* 1 штаммов (1,6%).

По отношению к флуконазолу все грибы рода *Candida* распределились следующим образом: 76,1% (n=70) – чувствительных штаммов, 19,6% (n=18) – резистентных, 4,3% (n=4) штаммов проявили дозозависимую чувствительность.

Из 29 штаммов *C.albicans* чувствительность к флуконазолу проявили 89,65% (n=26), резистентность – 6,90% (n=2) штамма, дозозависимую чувствительность – 3,45% (n=1) штамм.

Заключение. Видовая структура кандидемии не однородна. Частота встречаемости дрожжевых грибов *C.albicans* снижена (31,5%) по отношению к грибам *Candida non albicans* (68,5%), что вероятно связано с применением азольных антимикотиков для профилактики и эмпирической терапии. Резистентность к флуконазолу составляет 19,6% штаммов грибов рода *Candida* и 4,3% дозозависимых. Следует отметить увеличение частоты встречаемости штаммов *C. albicans*, резистентных к флуконазолу – 6,90% и с дозозависимой чувствительностью (3,45%).

Именно поэтому, для своевременного выявления кандидемии всем больным с факторами риска и предполагаемыми клиническими признаками, показано обследование для выявления очагов диссеминации, повторные посеvy крови и материала из выявленных очагов.

ОНКОПСИХОЛОГИЯ И СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Опыт имплантации и использования венозных порт-систем в г. Набережные Челны*Мухаммадеев М. Ф., Шкляев К. В., Дунай И. Н.***Место работы:** ГАУЗ РТ «БСМП», ГАУЗ РТ «Городская больница № 2»**e-mail:** dndwn@bk.ru

Цель. Анализ применения имплантируемых венозных порт-систем в условиях многопрофильного ЛПУ в г. Набережные Челны за период 2014–2016 гг.

Материалы и методы. За период 2014–2016 гг. в различных онкологических структурах г. Набережные Челны нами было установлено 67 имплантируемых венозных порт-систем (ИВПС). Порт-системы устанавливались пациентам, которым планировалась системная ПХТ общей длительностью шесть и более месяцев. Диагноз злокачественных новообразований у всех пациентов был подтвержден гистологическим исследованием опухоли с применением, при необходимости, дополнительных иммуногистохимических методов в патоморфологических отделениях НчФ РКОД МЗ РТ, РКОД МЗ РТ. Пациентам проводился полный комплекс диагностического обследования, соответственно нозологической форме заболевания, уточняющий распространенность опухолевого процесса и факторы риска с дальнейшим отнесением больных к определенной группе риска и проведением рискифференцированных программ лечения. Преобладали пациенты с колоректальным раком 31 (46%), раком яичников 22 (33%). Реже встречались пациенты с злокачественными новообразованиями легких 7 (10%), желудка 4 (6%), молочной железы 3 (4%). Всем пациентам установлены порт-системы Celsite производителя В. Braun Melsungen AG (Германия). Имплантации венозных порт-систем проводилась врачами онкологического отделения в условиях операционной под местной анестезией: 51 (76%) с послеоперационным рентген-контролем; 16 (24%) пациентам проводилась в условиях рентген-операционной по контролю ЭОП марки Siemens Siremobil Compact L (Германия). Установка ИВПС проводилась, в большинстве случаев, подключичную вену 56 (84%). Через яремную вену установлено 11 (16%) порт-систем. При эксплуатации порт-систем использовались только иглы Губера.

Все пациенты предварительно консультированы врачом химиотерапевтом, получали цикловую ПХТ по принятым протоколам, состоящим в основном из комбинаций внутривенно вводимых следующих препаратов: оксалиплатин, иринотекан, 5-FU, доксорубин, эпозид, карбоплатин, цисплатин. Лечение проводилось на фоне сопроводительной инфузионной, антиэметической терапии. Непрерывные в/в введения препаратов продолжались до 48 часов, в зависимости от выбранной схемы лечения. Больным проводили до 15 курсов адьювантной и неoadьювантной ПХТ с интервалом 2–3 недели. В случае развития побочных эффектов и осложнений от проводимого лечения данный интервал увеличивался до 27 дней. При этом требовались в/в введения препаратов крови; курсы антибактериальных, противогрибковых и других препаратов, относящихся к корригирующей и симптоматической терапии, а также заборы венозной крови для выполнения различных анализов.

Результаты. Длительность установки ИВПС составляла от 20 мин. до 80 мин., что, в основном, определялось временем катетеризации подключичной либо яремной вены.

При имплантации порт-систем наблюдались следующие технические сложности и осложнения – 15 случаев (22%): пункция подключичной артерии – 4 (27%), многократные попытки пункции подключичной вены – 10 (67%), попадание дистального конца катетера во внутреннюю яремную вену против тока крови – 1 (7%). Возникавшие при имплантации порт-си-

стем осложнения и технические трудности устранялись интраоперационно и не приводили к нарушению программ лечения. При эксплуатации ИВПС наблюдалось два случая (3%) венозного тромбоза подключичных сосудов. Установка ИВПС в условиях рентген-операционной с использованием ЭОП значительно уменьшает время операции и позволяет более точно зафиксировать местоположение дистальной части катетера. При имплантации ИВПС с послеоперационным рентген-контролем в 5 случаях (7%) возникала необходимость в дополнительной коррекции местоположения катетера. Длительность послеоперационного наблюдения в условиях стационара составляла от 1 до 4 дней. У 30 пациентов (45%) периферический венозный доступ был затруднен ввиду сопутствующих сосудистых заболеваний, предшествующих курсов ПХТ. При этом в шести случаях (4%) установка – установка порт-системы являлась единственным возможным вариантом получить специальное лечение.

Заключение. Имплантация порт-систем с центральным доступом обеспечивает пролонгированное введение химиопрепаратов, при этом не сопровождается побочными кожными реакциями. Применение имплантируемых венозных порт-систем способно улучшить качество жизни пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную терапию и приблизить стандарты оказания помощи онкологическим больным к принятым в развитых странах.

Системный подход в организации терапии хронической боли у пациентов онкологического профиля на примере Томской области*Пикалова Л. В.¹, Загрямова Т. А.¹, Кудяков Л. А.¹***Место работы:** ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»**e-mail:** l.v.pikalova@tomonco.ru

Введение. Эффективная терапия хронической боли у онкологических пациентов является индикатором качества оказания паллиативной помощи, как на национальном, так региональном уровнях. Она основана на доступности современных противоболевых лекарственных средств, учете рекомендаций Экспертов ВОЗ по лечению раковой боли, а также системном подходе к организации противоболевой терапии.

До 2014 года Томская область представляла собой типичный регион, в котором проблема обезболивания онкологических больных с ХБС носила острый характер. Острота проблемы была обусловлена низкой информированностью медицинских работников о принципах и методологии терапии ХБС, а так же неудовлетворительными знаниями в области нормативно-правового регулирования процесса обеспечения лекарственными препаратами для обезболивания. Кроме того ситуация усугублялась нестабильным и недостаточным финансированием, что ограничивало возможности расширения ассортимента лекарственных средств, рекомендованных ВОЗ для терапии ХБС. Объективным критерием неблагополучия в организации противоболевой помощи являлся экстремально низкий уровень интенсивности потребления (DDD) наркотических лекарственных препаратов.

Цель исследования. Проанализировать эффективность проводимых организационных мероприятий, способствующих улучшению организации терапии ХБС у пациентов онкологического профиля в медицинских организациях Томской области.

Материалы и методы. Для анализа применялись статистические критерии, позволяющие охарактеризовать доступность современных подходов терапии ХБС: показатель интенсивности потребления (DID) наркотических лекарственных

ОНКОПСИХОЛОГИЯ И СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

препаратов (далее НЛП), а так же индекс обеспеченности неинвазивными формами НЛП.

Результаты. Для налаживания системы организации помощи онкологическим больным с ХБС в медицинских организациях Томской области на протяжении 1,5 лет внедрялись специальные мероприятия организационного и методического характера. Ключевым этапом в разрешении «болевого» вопроса явилось определение идеологии организации медицинской помощи онкологическим больным с ХБС и разработка локальных нормативных актов регионального значения, которые определили системный подход в организации противоболевой помощи при ХБС. Организационно-методическим центром процесса формирования системы обезболивания при ХБС в регионе выступил ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер». На сегодняшний день в Томской области сформировалась стройная трехуровневая система оказания помощи при ХБС у больных онкологического профиля. Для каждого из уровней определены цели, задачи, назначены ответственные и исполнители:

Первый уровень: врачи–терапевты участковые, врачи общей практики, медицинские работники ФАП. Задачи: диагностика и терапия ХБС, динамическое наблюдение за больными с ХБС и направление их на консультацию в первичный онкологический кабинет (второй уровень) либо в кабинет противоболевой терапии (далее КПБТ) ОГАУЗ «ТООД» (третий уровень).
Второй уровень: врачи-онкологи первичных онкологических кабинетов и отделений. Задачи: учет больных 4-й клинической группы, методическая помощь медицинским работникам первого уровня по вопросам рациональной фармакотерапии.

Третий уровень: врачи по паллиативной медицинской помощи КПБТ, организационно-методический отдел ОГАУЗ «ТООД». Задачи: консультативный прием, методическое сопровождение процесса терапии ХБС на региональном уровне, контроль качества терапии ХБС в медицинских организациях, контроль «уходимости» НЛП, участие в составлении заявки на НЛП, организационно-методическая работа с ЛПУ. Между всеми уровнями налажена преемственность и документооборот, обмен сведениями о больных, нуждающихся в терапии ХБС. Для того, что бы трехуровневая система заработала, на каждом уровне проведен ряд мероприятий.

На первом и втором уровнях: назначены ответственные лица от администрации ЛПУ, проводится обучение персонала по вопросам рациональной фармакотерапии, налажен персонализированный учет онкологических больных, наблюдающихся в 4-й клинической группе, актуализация которой проводится в результате сверок с популяционным раковым регистром Томской области, составлены обоснованные заявки на НЛП по утвержденной методике. На третьем уровне: в ноябре 2014г на базе поликлиники ОГАУЗ «ТООД» открыт КПБТ, два врача обучены на цикле ТУ «Паллиативная медицинская помощь», получена лицензия на оказание паллиативной помощи, разработаны внутренние локальные нормативные акты, регламентирующие выдачу НЛП при выписке из стационара, выписку рецептов на НЛП врачами КПБТ, организована система контроля качества и отслеживания дефектов проведения терапии ХБС. Впервые в 2015г в регионе сформирована заявка на НЛП, учитывающая рекомендации ВОЗ и реальную потребность в них. Определены индикаторы для мониторинга эффективности организации обезболивания при ХБС: доля лиц, получивших НЛП из числа умерших от злокачественных новообразований, число вызовов скорой медицинской помощи с целью купирования прорывов боли, уничтожение неиспользованных НЛП, не подлежащих дальнейшему применению, наличие жалоб со стороны боль-

ных и их родственников, «уходимость» НЛП из аптечных организаций. Для населения организована круглосуточная «горячая линия» по вопросам терапии ХБС, разработаны информационные материалы. С целью оперативного контроля за работой трехуровневой системы на уровне Департамента здравоохранения Томской области дважды в месяц проводятся селекторные совещания с участием руководителей ЛПУ и представителей онкологической службы.

Заключение. За 1,5 года проведенной работы удалось достичь следующих результатов:

1. Более чем в десять раз увеличилось абсолютное число онкологических больных получивших терапию ХБС с использованием современных подходов;
2. Структура назначений НЛП в большей степени соответствует рекомендациям ВОЗ по рациональной фармакотерапии ХБС;
3. Улучшились показатели интенсивности потребления (DDD) наркотических лекарственных препаратов и обеспеченности неинвазивными формами НЛП: впервые, в 2015г уровень использования трансдермальных транспортных систем, содержащих фентанил составил 0,024 DDD/1000 населения в день, а уровень потребления пероральной формы морфина 0,007 DDD/1000 населения в день.

Скрининговое исследование уровня психоэмоционального напряжения онкологических больных в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ

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

Место работы: ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, г. Санкт-Петербург
e-mail: 7707170m@gmail.com

В настоящее время число онкологических заболеваний среди населения как в России, так и за рубежом постоянно увеличивается. Витальная угроза и отсутствие гарантий выздоровления создают для онкологических больных ситуацию высокого психотравмирующего риска. Состояние сверхсильного пролонгированного психоэмоционального напряжения (дистресса) характерно для онкологических больных и их ближайшего окружения. При этом в некоторых странах Западной Европы и США дистресс признан шестым жизненным показателем, наряду с АД и др., которые необходимо учитывать при лечении больного. В этой связи мировой стандарт оказания помощи в онкологии включает в себя психологическое сопровождение пациентов. Одной из форм такого сопровождения является экстренная психологическая помощь в стационаре. В ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ этот вид помощи осуществляется психологической службой института. В целях оптимизации деятельности психологов с 2015 года в ФГБУ «НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова» МЗ РФ проводится скрининговое исследование уровня психоэмоционального напряжения наблюдаемых пациентов. Анализ данных исследования позволит выделить группы пациентов, которым с большой вероятностью будет необходима психологическая помощь при прохождении стационарного либо амбулаторного лечения в ситуации онкологического заболевания. Основой исследования является методика самооценки дистресса Международного общества психосоциальной онкологии (IPOS, <http://www.ipos-society.org>), где на вертикальной шкале, выполненной в виде условного «градусника», пациенты отмечают субъективно оцениваемый уровень дистресса в связи с онкологическим заболеванием и изменениями,

ОНКОПСИХОЛОГИЯ И СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

связанными с ним. Максимальный уровень оценки равен восьми, минимальный равен нулю. В модифицированном русскоязычном бланке, используемом в нашем институте, за оптимальный аналог английского термина «дистресс» принят термин «переживания». В переработке бланка сотрудники научного отдела инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации опирались на более, чем сорокалетний опыт психологических исследований в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова. Важным аспектом проекта является привлечение врачей к рассмотрению индивидуальных бланков, с последующим назначением посещения штатным медицинским психологом тех пациентов, которые оценили уровень своей тревоги высоко (7 и 8 баллов). Нулевой показатель также требует прояснения актуального психоэмоционального статуса пациента, т. к. нередко нулевой показатель, как показывает наш опыт, может свидетельствовать о «замаскированной» депрессии. Показатели от 1 до 6 признаются нормативными в ситуации прохождения лечения. Данные с нормативными показателями также подлежат анализу.

В ходе исследования планируется сопоставление данных между группами пациентов, разделенных по признакам: амбулаторное или стационарное лечение, различные локализации, этапы заболевания, а также демографические признаки. На сегодняшний день в обработке находятся почти две тысячи заполненных бланков. На первом этапе проекта фиксируется соотношение больных с нормативным и вне нормативным уровнем самооценки переживаний (дистресса).

Промежуточные результаты обработанных бланков, заполненных пациентами при поступлении в стационар, позволяют говорить о следующей тенденции: нормативные показатели от 1 до 6 баллов уровня переживаний отмечают 56% пациентов, поступающих в стационар, 44% пациентов при поступлении в стационар указывают на уровень переживаний вне нормы, из них самые высокие показатели переживаний – 7 и 8 баллов – отмечают 34% больных, а нулевую оценку переживаний отмечают 10% пациентов.

Дальнейший анализ данных указывает на то, что в группе больных с вне нормативным уровнем переживаний 24% выборки составляют мужчины и 76% – женщины. При этом в группе мужчин высокий уровень переживаний отмечают 60% и отрицают какие-либо переживания 40%. Средний возраст мужчин с вне нормативным уровнем переживаний при поступлении в стационар 54,7 лет. В группе женщин высокий уровень переживаний при поступлении на лечение отмечают 82% и 18% отмечают нулевой показатель переживаний. Средний возраст женщин в данной группе 51,7 лет.

Анализ распределения данных по отделениям стационара показал, что из тех пациентов, которые отмечают вне нормативный уровень переживаний, 21% поступает на отделение заболеваний молочной железы, 16% – на отделение гинекологии, 10% – на отделение опухолей головы и шеи, 9% – на радиологическое отделение, по 8% – на отделения химиотерапии, торакальной хирургии и урологии, 7% – на отделение абдоминальной хирургии, 6% – на отделение высокодозной химиотерапии и 5% пациентов испытывают вне нормативный уровень переживаний при поступлении в стационар отделения общей онкологии.

Данные исследования уровня переживаний пациентов дневного стационара и родителей пациентов детского отделения с вышеуказанными данными не сопоставлялись.

Проведение скрининга психоэмоционального напряжения пациентов позволяет плодотворно решать три задачи в работе психологической службы НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова – изучить общую ситуацию психоэмоционального напряжения онкологических пациентов, оказать экс-

треннюю психологическую помощь тем пациентам, которые в ней остро нуждаются, а также упрочить профессиональную взаимосвязь врача-онколога и медицинского психолога.

Наблюдения показывают, что экстренная психологическая помощь на отделениях позволяет в достаточной степени снизить психоэмоциональное напряжение пациентов. Форма работы в режиме экстренной помощи подразумевает первичную диагностическую клинико-психологическую беседу с пациентом в стационаре и при необходимости направление пациента на прием к медицинскому психологу в госпитальный период, либо направление пациента на прием к врачу-психотерапевту. Часть пациентов, в первичной беседе отмечает спонтанное снижение психоэмоционального напряжения в процессе принятия активного лечения после беседы с лечащим врачом. Следует учитывать, что большинство пациентов Института составляют приезжие из других регионов.

Для жителей Санкт-Петербурга предусмотрена возможность амбулаторного пролонгированного психологического сопровождения, тогда как для иногородних пациентов краткосрочное психологическое сопровождение в Институте становится уникальным шансом получения подобной помощи, т. к. по месту жительства они не имеют возможности получить психологическую помощь. Плановое психологическое сопровождение пациента может проходить индивидуально или в группе. В основном группа психологической помощи носит открытый характер, что обусловлено особенностями периода активного лечения.

Много лет в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова проводилось психологическое консультирование онкологических больных, но оно не носило характер систематичности. Организация психологической службы в Институте позволяет более эффективно и многопланово осуществлять этот вид помощи.

Злокачественные новообразования у ВИЧ-инфицированных пациентов

Некрасова А.В., Попова М.О., Леонова О.Н., Михайлова Н.Б., Рассохин В.В., Степанова Е.В., Беляков Н.А.

Место работы: НИИ Детской онкологии, гематологии и трансплантологии им. Р.М. Горбачевой, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург; Кафедра социально-значимых инфекций ФПО, Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, г. Санкт-Петербург; Санкт-Петербургское государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями», г. Санкт-Петербург
e-mail: 9095842005onco@mail.ru (Анастасия Некрасова)

Введение. ВИЧ-инфицированные пациенты относятся к группе повышенного риска развития злокачественных новообразований (ЗНО). Вопросы онкологической помощи пациентам с ВИЧ становятся актуальной проблемой.

Цель исследования. Изучить клинико-эпидемиологические характеристики ЗНО у ВИЧ-инфицированных пациентов, оценить общую выживаемость (ОВ), определить факторы, влияющие на ОВ, и препятствующие проведению противоопухолевой терапии.

Пациенты и методы. В исследование включено 192 ВИЧ-инфицированных пациентов с ЗНО, получавших помощь в СПб Центре СПИДа с 2006 по 2014 гг. Проведен анализ медицинских документов, данных популяционного ракового регистра. Медиана выживших пациентов (n=73) составила 2 года 8 мес. [1 мес-13 лет], у 36% пациентов период наблюдения составил более 5 лет.

ОНКОПСИХОЛОГИЯ И СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Результаты. Медиана возраста составила 34 года [17–78], мужчины – 142. ВИЧ-инфекция была установлена до диагностики ЗНО у 93%, одновременно – 7%. Медиана длительности ВИЧ-инфекции до установления диагноза ЗНО – 5 лет [3 мес-19 лет]. ЗНО были диагностированы в 46-5 ст. стадиях ВИЧ (Покровский В.И., 2001) у 95% пациентов. На момент установления диагноза ЗНО АРВТ получали – 9,4%, вирусная нагрузка была подавлена (РНК ВИЧ <50 копий/мл) у 7,8% пациентов, медиана CD4-лимфоцитов составила 100 кл/мкл [1–1184], у 79,2% пациентов уровень CD4-лимфоцитов был менее 250 кл/мкл.

Среди всех ЗНО чаще встречались лимфомы (n=111, 58%). На момент установления диагноза четвертая стадия ЗНО (TNM, Ann Arbor) диагностирована у 80% пациентов, осложнения ЗНО имели 15,1%, более 3х – 6,8%.

Суммарно 57,3% пациентов имели состояния, ограничивающие проведение противоопухолевого лечения: уровень CD4-лимфоцитов менее 50 кл/мкл – 28,6%, тяжелые оппортунистические инфекции с поражением головного мозга – 28,6%, легких – 23%, активная форма туберкулеза – 12%, уровень лейкоцитов менее 1000 кл/мкл – 3%, тромбоцитопения 4 степени (менее 20 тыс/мкл) – 2,6%. Пациенты, страдающие синдромом зависимости от опиатов (в стадии активного потребления) или алкоголизмом, составили 14%.

ОВ в течение 1 года пациентов с ВИЧ от момента установления диагноза ЗНО составила 55%, в течение 5-ти лет – 39%. К факторам, ухудшающим общую 5-ти летнюю выживаемость, относятся тяжелые оппортунистические инфекции с поражением головного мозга (20% vs 47%, p<0,001) и легких (17% vs 46%, p<0,001). Длительность ВИЧ до выявления ЗНО, уровень CD4-лимфоцитов (менее 50 и 250 кл/мкл), РНК ВИЧ (выше 400 и менее 50 копий/мл), наличие ко-инфекций ВЭБ, ЦМВ, гепатита В и С не оказывали влияния на общую 5-ти летнюю выживаемость. Назначение АРВТ при установлении диагноза ЗНО улучшало общую 5-ти летнюю выживаемость пациентов (49% vs 20%, p<0,001).

Выводы. Самым частым ЗНО у пациентов с ВИЧ являются лимфомы (58%). Большинство ЗНО диагностировано в продвинутых стадиях (80%). У 93% ВИЧ-инфекция была установлена до диагностики ЗНО, при этом АРВТ получали только 9,4% пациентов. Состояния, ограничивающие проведение противоопухолевого лечения имели 57,3%. Общая выживаемость пациентов с ВИЧ-инфекцией в течение 5-ти лет от момента установления диагноза ЗНО составила 39%. Назначение АРВТ при установлении диагноза ЗНО является фактором, статистически достоверно улучшающим общую 5-ти летнюю выживаемость пациентов.

Эмоциональное выгорание у врачей онкологической клиники

Чулкова В.А., Пестерева Е.В., Комяков И.П., Семиглазова Т.Ю.

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

e-mail: vi-lena1@mail.ru

В своей деятельности врачи-онкологи вынуждены постоянно сталкиваться с переживаниями пациентов и непроизвольно вовлекаться в них, испытывая повышенное эмоциональное напряжение. В итоге у них формируется синдром эмоционального выгорания как неадаптивная реакция на стресс, возникающий в профессиональной деятельности. Постоянное эмоциональное напряжение, невозможность справиться с профессиональным стрессом создают ряд серьезных проблем у медицинского персонала онкологических учреждений:

появляется чувство эмоциональной усталости и опустошенности, циничское отношение к работе, бесчувственность по отношению к пациентам. Все это обуславливает снижение качества жизни как врачей-онкологов, так и их пациентов.

Цель работы. Исследование особенностей синдрома эмоционального выгорания врачей, работающих в онкологическом учреждении, в зависимости от их пола, стажа работы, профессиональной мотивации и некоторых личностных особенностей (коммуникативные навыки, субъективное восприятие болезни).

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 147 врачей (71 мужчина и 76 женщин) различных отделений НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова и слушатели кафедры онкологии СЗГМУ им. И.И.Мечникова. По возрасту исследованные врачи были разделены на три группы: 1 группа – до 40 лет (29,4%), 2 группа – от 41 до 60 лет (51%), 3 группа – от 61 года (19,6%); по стажу работы – на четыре группы: 1 группа – до 10 лет (31,9%), 2 группа – от 11 до 20 лет (27,7%), 3 группа – от 21 до 30 лет (17%), 4 группа – от 31 года и больше (23,4%).

Использовались следующие методы:

- для изучения профессиональной мотивации и некоторых особенностей личности врача – интервью в виде анкеты;
- для определения уровня профессионального выгорания (ПВ) как состояния физического, эмоционального и умственного истощения, проявляющегося в профессиональной деятельности – тест профессионального выгорания Н.Е.Водопьяновой;
- для выявления эмоционального выгорания (ЭВ), отражающего выработанный личностью механизм психологической защиты в форме полного или частичного исключения эмоций в ответ на избранные психотравмирующие воздействия – методика диагностики уровня эмоционального выгорания (ЭВ) В.В.Бойко, включающая двенадцать симптомов, на основании выраженности которых оценивается формирование различных фаз развития стресса: напряжения, резистенции, истощения.

Результаты. Исследование ПВ отметило средний уровень профессионального выгорания врачей-онкологов: показатели субшкал – эмоциональное истощение, деперсонализация, редукция личных достижений – имели умеренную выраженность.

Результаты теста ЭВ показали, что у врачей-онкологов на различных фазах развития стресса доминируют определенные симптомы. Так, в фазе напряжения складывался симптом переживания психотравмирующих обстоятельств, проявляющийся усиливающим осознанием психотравмирующих факторов профессиональной деятельности. Фаза резистенции характеризовалась симптомом расширения сферы экономики эмоций, который проявляется вне профессиональной деятельности, и симптомом редукции профессиональных обязанностей в виде попыток сократить обязанности, требующих эмоциональных затрат. На данной фазе врачи нередко не улавливали разницу между двумя принципиально отличающимися явлениями – экономичным проявлением эмоций и неадекватным избирательным эмоциональным реагированием: врач ограничивал эмоциональную отдачу за счет выборочного реагирования на больных, эмоциональный контакт устанавливался не со всеми больными, а по принципу «хочу – не хочу» – неадекватным или избирательным образом.

Корреляционный анализ результатов исследования показал, что мужчины врачи-онкологи и женщины врачи-онкологи практически не различались по степени эмоционального выгорания, что некоторым образом подтверждает высказываемую в литературе гипотезу о том, что профессия врача требует определенных качеств, которые нивелируют различия по полу.

ОНКОПСИХОЛОГИЯ И СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Обнаружено, что такие симптомы эмоционального выгорания как тревога и депрессия, а также психосоматические и психовегетативные нарушения проявлялись в зависимости от возраста врача-онколога: чем старше врач, тем более выражены указанные симптомы эмоционального выгорания. Так, симптоматика психосоматических и психовегетативных нарушений достоверно выше в 3 группе (возраст врача от 61 года), в сравнении с 1 (возраст врача до 40 лет) и 2 (возраст врача от 41 до 60 лет) группами ($p < 0,05$). Наряду с этим, по мере увеличения стажа работы (соответственно, и возраста) у врача формировался симптом переживания травмирующих обстоятельств: в 3 группе (стаж работы врача от 21 до 30 лет) данный симптом уже сложился. Осознание психотравмирующих факторов, связанных с работой взаимосвязано с вниманием врача к эмоциональной стороне своей деятельности ($p < 0,05$).

Доминирующими мотивами в выборе профессии врача-онколога были: желание лечить людей (помогать) – 44% и интерес к профессии – 30,3%. Доминирующей ценностью работы являлось: удовлетворение от выбранной профессии – 37,6% и значимость профессии для других (чувствует себя значимым, нужным) – 29,4%. Финансовое обеспечение как ценность работы выбрали 7,3% врачей. В этой группе складывался симптом – неудовлетворенность собой и имелись значимые различия с группой врачей, выбравших в качестве доминирующей ценности удовлетворение от профессии ($p < 0,05$). Следует отметить, что симптом неудовлетворенности собой в сочетании с симптомом деперсонализации более характерны для врачей, которые не удовлетворены жизнью в целом, в сравнении с теми, кто, в целом, жизнью удовлетворен ($p < 0,05$).

Общение с пациентом является неотъемлемой частью профессиональной деятельности врача. Исследование показало достоверные различия между врачами, отмечающими наличие трудностей в общении с больными и теми, кто эти трудности не испытывает ($p < 0,05$). У врачей, испытывающих трудности в общении с больными, складывался симптом редукации профессиональных обязанностей, а фаза деперсонализации у них была в стадии формирования. Неспособность врача-онколога обсудить с больным темы, касающиеся продолжительности жизни и ее конечности, способствовала развитию у него симптомов тревоги, депрессии, расширения сферы экономики эмоций.

В ходе исследования была выделена группа врачей, считающих, что болезнь – это наказание. У них отмечался высокий уровень выгорания по ПВ по субшкале деперсонализация ($p < 0,05$).

Заключение. Проведенное исследование показало необходимость психологической подготовки врачей-онкологов, которая может способствовать повышению их коммуникативной компетенции и снижению у них уровня эмоционального выгорания.

Взаимодействие врача-онколога с больными: трудности и решения

Чулкова В. А., Беляев А. М., Рогачев М. В., Семиглазова Т. Ю.
Место работы: ФБГУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова МЗ РФ, г. Санкт-Петербург
e-mail: vchulkova@mail.ru

Ситуация онкологического заболевания обладает всеми признаками экстремальных и кризисных ситуаций: витальной угрозой, разрушением картины мира, неопределенностью будущего, отсутствием контроля над ситуацией и др. В этой

связи у онкологического больного возникают негативные переживания, предельные по своей интенсивности, что создает угрозу психической травмы. Врачу-онкологу в своей профессиональной деятельности приходится взаимодействовать не с обычным, а с глубоко страдающим пациентом, нуждающимся в психологической поддержке. От врача требуется психологически грамотное профессиональное взаимодействие с больным. Отсутствие подготовки врачей в этой области, особенно отсутствие их эмоциональной подготовки, ведет к тому, что врач-онколог либо избегает общения с больным, скупо отвечая на его вопросы, либо эмоционально идентифицируется с больным, что приводит к вторичной психической травме и эмоциональному выгоранию уже самого врача.

Цель работы. Исследование особенностей взаимодействия врача-онколога с больными.

В исследовании приняли участие 147 врачей (71 мужчина и 76 женщин) различных отделений НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова и слушатели кафедры онкологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова.

Метод исследования. Интервью врачей по специально разработанной анкете, вопросы которой связаны с особенностями профессионального общения врача с онкологическим больным и касались эмоциональной стороны взаимодействия врача-онколога с пациентом.

Анализ полученных данных показал, что 94,2% врачей считали профессию врача коммуникативной. Иначе говоря, врач должен отвечать требованиям, предъявляемым к коммуникативным умениям и навыкам. Одним из них является разговор с больным: 97,1% врачей признали необходимость разговора врача с больным. Вместе с тем, как показывает наш опыт, сами больные далеко не всегда удовлетворены общением с врачом: недостаточно времени врач уделяет больному, не в достаточной степени, по мнению больного, его информируют о болезни и лечении. 57,3% врачей отметили, что у них существуют вопросы, которые им трудно обсуждать с больными. Как правило, это были вопросы, касающиеся смерти (например, о прогнозе заболевания, о неизлечимости болезни, «буду ли я жить?», «когда умру?»). То, что большинство врачей-онкологов осознают трудность разговора с больным вообще и о смерти, в частности, показывает, на наш взгляд, необходимость специального обучения врачей ведению разговора с больным на трудные темы. Врачам также было предложено закончить высказывание в свободной форме: «пациент, с которым хочется общаться...» и «пациент, с которым общаться не хочется...».

С помощью содержательного анализа по характеристикам выбранного определения все ответы врачей были разделены на несколько групп: отношение больного к лечению, отношение больного к врачу, особенности личности больного, психологическое состояние больного, интеллектуально-культурный уровень больного. Таким образом было выяснено, что в условной ситуации «благополучного» психологического взаимодействия («пациент, с которым хочется общаться...») 36,9% предложенных врачами вариантов определений относились к группе «отношение больных к лечению» (например, «желает поправиться», «настроен на излечение», «адекватно понимает ситуацию заболевания»).

Иначе говоря, врачи для взаимодействия с больным выбирали профессиональную позицию. Личные качества (например, открытый, контактный, коммуникативный, доброжелательный, доверчивый) при определении пациента, с которым они хотели бы общаться, выбрали 17,5% врачей. В то же время, при определении врачами больных, с которыми им не хотелось бы общаться, наибольшее число врачей – 35,9% – выбрали определения, характеризующие личность больного

ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

(например, вязкий, склочный, зануда, ипохондрик, эгоист, самодовольный).

Лишь только 8,7% врачей выбрали определения больных, с которыми им не хотелось бы общаться, характеризующие отношение больного к лечению (например, «отсутствие веры в излечение», «негативизм к лечению», «требует неправду о болезни»). Таким образом, в ситуации условно «неблагополучного» психологического взаимодействия с пациентом врач с профессиональной позиции переходит в сферу личных отношений, то есть, занимаясь профессиональной деятельностью, он использует не профессиональные коммуникативные умения и навыки, а привычные навыки общения с людьми, которыми он пользуется в своей повседневной жизни.

Смещение с профессиональной позиции в сферу личных отношений повышает эмоциональную напряженность во взаимодействии врача с онкологическим больным, появляется основа для конфликта. Такие взаимоотношения влияют не только на эмоциональное состояние больного, но и на самого врача, способствуя его эмоциональному выгоранию.

Для решения проблемы психологической подготовки врачей-онкологов на кафедре онкологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова по программе постдипломного образования проводится курс «Психологические аспекты в онкологии», включающий в себя лекции, семинары и практические занятия. В процессе обучения врачи-онкологи, кроме общих вопросов, касающихся определения онкопсихологии и ее места в психологии кризисных и экстремальных ситуаций, связи с клинической психологией, знакомятся с психологическими реакциями онкологических больных на заболевание, с особенностями их переживаний, с принятием болезни и адаптацией к ней.

Рассматриваются психологические аспекты работы врача-онколога, в том числе, психологические основы взаимодействия с онкологическим больным, информирование больного, психологические ловушки общения, профилактика эмоционального выгорания и др. В течение нескольких последних лет лекции и занятия проводятся также со всеми ординаторами и аспирантами института, поступающими на обучение. Следует отметить, что врачи-онкологи в анонимной обратной связи признают важность и полезность для них этих занятий.

Распространенность сердечно-сосудистой патологии у онкологических больных, получающих противоопухолевое лекарственное лечение в специализированном стационаре

Кашия Ш. Р., Курмуков И. А., Гончарова Ю. К., Зипалова Л. В., Хичина Е. А.

Место работы: ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина
e-mail: Gurza_81@mail.ru

У многих онкологических пациентов сердечно-сосудистая патология может присутствовать в качестве сопутствующей. Вместе с тем, противоопухолевые препараты могут индуцировать различные поражения сердечно-сосудистой системы. В настоящее время отсутствуют отечественные эпидемиологические данные о распространенности сердечно-сосудистых заболеваний у этой категории пациентов.

Кроме того, нет достаточного количества данных о частоте кардиотоксичности, в том числе сердечной недостаточности, индуцированной лекарственным противоопухолевым лечением.

Цель исследования. Выявление распространенности сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, получающих лекарственное противоопухолевое лечение в стационаре, в том числе сердечной недостаточности, связанной с ранее проводимым лечением.

Материалы и методы. Простое проспективное наблюдательное исследование проведено на базе отделений клинической фармакологии и клинической химиотерапии, химиотерапии, химиотерапии и комбинированных методов лечения злокачественных опухолей ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина в течение 6 недель 2016 года.

В период исследования в вышеперечисленные отделения было зафиксировано 784 поступления 490 больных. Критериям включения в исследование: проведение повторных курсов лекарственной противоопухолевой терапии с повторным использованием потенциально кардиотоксичных препаратов, в том числе антрациклинов и малых молекул [1] у пациентов старше 18 лет, – соответствовало 203 пациента.

Результаты. Средний возраст обследуемых составил 57,7 лет, соотношение мужчин к женщинам 1:2 (33% и 67% соответственно). Все пациенты получали лечение по поводу солидных опухолей, в подавляющем большинстве случаев – в связи с метастатическим раком молочной железы, желудка, толстой кишки, легкого.

Сердечно-сосудистая сопутствующая патология определялась у 166 (82%) пациентов, в том числе гипертоническая болезнь у 68%, ишемическая болезнь сердца у 37%, нарушения ритма сердца у 22%, мультифокальный атеросклероз у 3% пациентов; сочетанные сердечно-сосудистые заболевания выявлены у 36% пациентов. У 18% пациентов патологии сердечно-сосудистой системы не выявлено.

На фоне проводимой гипотензивной терапии адекватный контроль артериального давления был достигнут в 96% случаев. На фоне антиаритмической терапии рецидивы нарушения ритма сердца отсутствовали у 90%. Контроль симптомов ишемической болезни сердца достигнут у 98%.

Индуцированная противоопухолевым лечением кардиотоксичность была выявлена только у 1 пациента (менее 0,5% случаев), страдающего саркомой Юинга с 2009 года и получившего ранее лучевую терапию на область средостения и Доксорубин в общей дозе 650 мг/м².

Выводы. Сердечно-сосудистые заболевания в качестве сопутствующих выявлены у 82% пациентов. Удовлетворительный контроль сердечно-сосудистой патологии на фоне проводимого лекарственного лечения был достигнут у 95%. Единственный выявленный случай кардиотоксичности был связан с проведением комбинированной терапии (облучение средостения в 2009, 2010 годах и терапия доксорубином в большой суммарной дозе).

При проведении противоопухолевого лечения таргетными препаратами кардиотоксичности выявлено не было.

Литература:

1. Truong J, Yan AT, Cramarossa G, Chan KK. Chemotherapy-induced cardiotoxicity: detection, prevention, and management. *Can J Cardiol.* 2014; 30(8): 869–78.

Реконструктивные операции на грудной стенке у онкологических больных

Жеравин А. А.

Место работы: ФГБУ «ННИИПК им. академика Е. Н. Мешалкина»

e-mail: zheravin2010@yandex.ru

Цель исследования. Разработка методологии реконструкции обширных пострезекционных дефектов грудной стенки с использованием никелида-титана у онкологических больных.

Материалы и методы. Обобщен опыт 5 лечебных учреждений по выполнению реконструктивных операций на грудной

ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

стенке с использованием никелида титана за период с 2007 по 2016 г. Всего пролечено 26 пациентов. Общее количество выполненных операций – 34. Средний возраст больных 50 лет. Морфологические варианты – злокачественные новообразования кожи, мягких тканей, ребер и грудины (саркомы и метастазы). В 50% случаев опухолевый процесс был рецидивным. Всем больным выполнен хирургический этап лечения с одномоментной (24 больных) или отсроченной реконструкцией (2 больных). Площадь дефекта 40–323 см², в среднем – 127 см².

Использовались конструкции из никелида-титана: тканевой имплантат, пористые пластины, эндопротезы ребер. Торако-дорсальный лоскут использован в 10 случаях.

Результаты. Восстановление спонтанного дыхания без аппаратной поддержки в день операции в 32 случаях из 34 послеоперационных наблюдений (94%). Восстановление каркасной функции грудной клетки достигнуто во всех случаях. Достигнуто снижение амплитуды флотации в 10 из 34 наблюдений (29,4%) и полное устранение патологической флотации грудной стенки – 24/38 (70,6%). В раннем послеоперационном периоде показатели жизненной емкости легких (ЖЕЛ) составили 67,3±2,6%, спустя 3 мес – ЖЕЛ- 83,6±2,9%. Осложнения, потребовавшие хирургической коррекции – 4/34 (11,7%). Живы 14 из 26 больных. Умерло 12 больных в результате прогрессирования опухолевого процесса.

Выводы. Представленная методика, сочетающая использование никелид-титановых конструкций и комплексов аутоотканей с осевым типом кровоснабжения позволяет проводить специальное лечение при злокачественных новообразованиях грудной стенки, имеющих обширное местное распространение, с хорошим функциональным результатом.

Влияние вариантного строения висцеральных сосудов на технические аспекты лимфодиссекции при хирургическом лечении рака желудка

Седов В. М., Данилов И. Н., Захаренко А. А., Вовин К. Н., Яицкий А. Н.

Место работы: Первый Санкт-Петербургский медицинский Университет им. академика И. П. Павлова
e-mail: kirill.vovin@mail.ru

Цель. Оптимизация выбора диагностического объема, адекватного оперативного лечения больных раком желудка.

Актуальность. Радикальное хирургическое лечение рака желудка на современном уровне подразумевает объем лимфодиссекции D2. Необходимость прецизионного скелетирования артериальных стволов и максимально проксимального их пересечения с целью достижения радикализма оперативного вмешательства, несёт в себе значительные хирургические риски.

Материалы и методы. В отделе абдоминальной онкологии НИИ Хирургии и неотложной медицины ПСПбГМУ им. акад. И. П. Павлова всем пациентам страдающим раком желудка выполняется мультиспиральная компьютерная томография в ангиографическом режиме с последующей трёхмерной реконструкцией магистральных сосудов. После исследования проводится обязательное предоперационное планирование хода операции. С применением данного метода обследовано 224 больных. Для радикального хирургического лечения отобрано 125 пациентов, при этом у 36 из них выявлена вариантная анатомия висцеральных сосудов верхнего этажа брюшной полости.

Учитывая тщательное дооперационное обследование, все пациенты были радикально оперированы в объеме гастрэкто-

мии или дистальной субтотальной резекции желудка, выполнялась лимфодиссекция в объеме D2 и D2+.

Результаты. При мультиспиральной компьютерной томографии брюшной полости в ангиографическом режиме с последующим трехмерным моделированием были выявлены по одному больному со значительными вариациями: все артерии чревного ствола (ЧС) отходили отдельно от аорты; левая печеночная артерия (ЛПА) и селезеночная артерия отходили от аорты, правая печеночная артерия (ППА) отходила от чревного ствола, левая желудочная артерия (ЛЖА) отходила от ЛПА; ЧС представлен бифуркацией ППА и селезеночная артерия, ЛПА отходила от аорты, ЛЖА отходила от ЛПА; ЧС представлен бифуркацией ППА и селезеночная артерия, ЛПА отходила от селезеночной артерии, ЛЖА отходила от ЛПА; ЧС представлен бифуркацией ЛЖА и селезеночной артерии, общая печеночная артерия (ОПА) отходила от верхней брыжеечной артерии (ВБА). Во всех случаях наличие сосудистой вариации было подтверждено во время оперативного вмешательства. Лимфодиссекция выполнялась учитывая выявленные сосудистые особенности.

В 1 случае был выявлен единый целиако-мезентериальный ствол. Основание ВБА находилось над верхним краем поджелудочной железы, учитывая это, при выполнении диссекции 9 группы лимфатических узлов была выполнена диссекция и 14а группы. ВБА была выделена от ЧС до верхнего контура поджелудочной железы.

В случае отхождения ОПА (2 пациента) или селезеночная артерия (1 пациент) от аорты выполнялся латеральный подход, от печени и ворот селезенки к аорте, так же с элементами парааортальной лимфодиссекции – удалением лимфатических узлов группы 16а2.

У 4 больных ЧС был представлен бифуркацией ОПА и селезеночной артерии, ЛЖА отходила от аорты. В этом варианте выполнялся медиальный подход к лимфодиссекции. Производилось вскрытие брюшины по верхнему краю поджелудочной железы, создавались окна по обе стороны от аорты и основания ЛЖА с диссекцией группы 7 лимфатических узлов, элементами парааортальной лимфаденэктомии – удалением группы 16а2 и перевязкой ЛЖА в месте её отхождения от аорты. Далее производилась диссекция группы 9 и медиально – латеральная диссекция направо с удалением групп 8а и 12а, и налево – диссекция групп 11р и 11д.

В 4 случаях выявлена краниальная ЛПА, отходящая от ЧС с последующим 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 12а и 8а. 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 (11р, 11д), и диссекция в зоне чревных лимфатических узлов (9 группа).

В 3 случаях ППА отходила от ВБА и имела аберрантную ЛПА, отходящая от ЧС с последующим отхождением ЛЖА. При данном варианте строения сосудов соблюдались принципы диссекции изложенные выше.

У 3 пациентов отсутствовала ОПА, ЛПА и 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 12а, 8а вдоль обеих артерий. Далее, после выявления их устьев осуществлялась диссекция узлов 9 и 7 групп, перевязка у основания ЛЖА.

ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

После этого осуществлялась диссекция 11p и 11d групп лимфатических узлов.

У 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.

У 9 пациентов с наличием отхождения от ЧС выраженных артериальных стволов к диафрагме, желудку, печени, выполнялся комбинированный подход к лимфодиссекции. Преимущественно осуществлялся латерально – медиальный подход – последовательно выполнялась диссекция групп лимфатических узлов 12a, 8a и 11d, 11p. Достоверно визуализировались собственная печеночная артерия, ОПА и селезеночная артерия. Контролируя и используя как ориентир их стенки, осуществлялась диссекция в зоне 9 и 7 групп лимфатических узлов.

После всех выполненных операций лимфатические узлы маркировались согласно классификации Японской Ассоциации по лечению рака желудка (JGCA, 2010). У всех оперированных больных специфических осложнений, связанных с объемом лимфодиссекции не было.

Выводы. Выполнение мультиспиральной КТ в ангиографическом режиме на дооперационном этапе является эффективным способом визуализации магистральных сосудов, позволяющим планировать объем и технику оперативного вмешательства в зависимости от выявленной сосудистой вариации, снизить риски интраоперационных осложнений, более прецизионно выполнить лимфодиссекцию и таким образом достигнуть большей радикальности оперативного вмешательства.

ALPPS: миф или реальность в резекционной хирургии печени (на основании российского опыта)

Козырин И.А.

Место работы: ФГАУ «Лечебно-Реабилитационный центр» Минздрава России

e-mail: kozyrin82@yandex.ru

Основные положения лекции. Дефицит объема функционирующей паренхимы остается камнем преткновения резекционной хирургии печени.

В течение последних 2–3 лет активное развитие получила методика двухэтапной резекции печени, позволяющая добиться быстрой гипертрофии предполагаемого остатка печени – ALPPS.

В 2012 г. группой хирургов из Швейцарии, Аргентины и Германии был создан регистр (www.ALPPS.net), который к настоящему времени содержит более 600 случаев ALPPS. А проведенная в феврале 2015 г. первая согласительная конференция по ALPPS не смогла закрыть всех вопросов, связанных с процедурой, но наметила наиболее актуальные пути развития метода.

Несмотря на огромную международную базу данных, опыт единичных центров обычно не превышает 10–25 наблюдений, а наиболее крупных 48 случаев (опыт одного центра и системный обзор). Мы провели опрос гепатологических клиник Российской Федерации, имеющих опыт выполнения ALPPS и представляем полученные данные

Выполнено 85 процедур ALPPS: 56 расширенных правосторонних гемигепатэктомий, 29 правосторонних гемигепатэктомий.

Дополнительное удаление узлов из предполагаемого остатка печени выполнено в 13,9% (6/43) наблюдений, удаление 1-го сегмента в 46,1% (18/39) случаев.

После неэффективной портоэмболизации ALPPS выполнена у 2 пациентов (3%).

Динамика прироста паренхимы составила 6,6%/день (3,9–10). Объем предполагаемого остатка менее 20% перед первым этапом выявлен в 70 наблюдениях (82%).

Послеоперационные осложнения развились в 58% наблюдений, летальность составила 14,1% (12 человек).

Тяжелые осложнения (уровень 3a и выше) развились у 39 из 85 больных (46%).

Частота послеоперационной печеночной недостаточности (ПН) по представленным авторами данным составила 11,1% (8 наблюдений).

Медиана наблюдения составила 8 (3–19) мес.

Для метастазов колоректального и неколоректального рака медиана продолжительности жизни не достигнута. С учетом малого количества наблюдений в других группах, анализ выживаемости по другим нозологическим формам не представлен. На момент сбора материала были живы 80% больных с метастазами колоректального рака с временем наблюдения от 15 до 40 мес.

В настоящее время уже не ведутся споры о необходимости резекции печени пациентам со злокачественными очаговыми заболеваниями, нерешенными вопросами остаются показания в каждом конкретном случае, т. е. критерии резектабельности. Наибольший объем материала накоплен у пациентов с метастатическим колоректальным раком, где, в случае стабилизации распространенного процесса на фоне химиотерапии, единственным ограничивающим фактором, кроме опыта хирурга, является достаточный объем предполагаемого остатка печени. Этот барьер обычно преодолевается прерыванием воротного кровотока удаляемой части печени и/или выполнением двухэтапных резекций в случае билобарного поражения печени. ALPPS по сути является вариантом двухэтапной резекции печени со значительно редуцированным временным интервалом между этапами операции.

При этом методики лигирования и эмболизации воротной вены, а также двухэтапные резекции печени в настоящее время стали стандартом в лечении, а ALPPS, хотя повсеместно завоевывает все большую популярность, остается вне арсенала ряда хирургов в связи с неоднозначными результатами.

По данным метаанализа 22 исследований, опубликованного M Vivarelli et al. в 2015 г., подавляющее большинство клиник имеют частоту послеоперационных осложнений от 36 до 100%, в среднем порядке 60–70% и смертностью от 0 до 28%. При этом большая часть данных опубликована в 2012, 2013 гг., а недавние серии наблюдений не имеют значимых различий в частоте осложнений, но отмечается тенденция к снижению уровня летальности.

Однозначным является факт того, что ALPPS более эффективен в объеме и скорости прироста паренхимы, по сравнению с другими вариантами двухэтапных резекций.

Данные наиболее опытных экспертов по рентгенологической эффективности эмболизации воротной вены достигают 85–94%, при обязательной эмболизации ветвей 4-го сегмента для выполнения расширенной правосторонней гемигепатэктомии, а клиническая эффективность обычно остается в пределах 78–85%

Следует отметить, что пятилетняя выживаемость у пациентов с метастатическим раком печени, перенесших резекцию печени составляет от 20–50%, а 10-летняя по разным данным 20–28%.

В то время как продолжительность жизни нерезектабельных пациентов обычно не превышает 5 мес

Очевидно, что между этими двумя группами существует пропасть в определении показателей резектабельности.

ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

Тем не менее результаты обзора 141 больного из регистра ALPPS с метастатическом колоректальным раком показывают 2-летнюю общую выживаемость 62%, 2-летнюю безрецидивную выживаемость 41%. По результатам российского регистра двухлетняя общая и безрецидивная выживаемость составляют 81 и 60% соответственно.

В настоящее время сложилось понимание того, что ALPPS не является заменой стандартным методикам по увеличению резектабельности злокачественных опухолей печени. Наиболее весомым показанием к выполнению ALPPS является метастатический колоректальный рак.

Ближайшие результаты видео-ассистированных дистальных резекция желудка при раке

Лядов В. К., Ильина О. В.

Место работы: ФГАУ «ЛРЦ»

e-mail: ol.v.ilina@gmail.com

Введение. Основным методом лечения ранних и местно-распространенных форм рака желудка остается хирургическая операция. Многоцентровые рандомизированные исследования продемонстрировали, что лапароскопические вмешательства при раке желудка сопоставимы с открытыми операциями по отдаленной выживаемости и в некоторых отношениях превосходят их по непосредственным результатам.

В то же время, для этих операций характерна длительная кривая обучения. Нами изучены ближайшие результаты видео-ассистированных дистальных резекций желудка, выполненных в отделении хирургической онкологии ФГАУ «ЛРЦ» на начальном этапе их освоения.

Материалы и методы. С янв. 2013 г. по май 2016 г. выполнено 40 лапароскопически-ассистированных резекций желудка по поводу злокачественных опухолей дистальных отделов желудка. Средний возраст больных составил 64 года. Операции выполнялись с объемом лимфодиссекции D2. Применяли две основных модификации методики: реконструкция на изолированной петле тонкой кишки по Ру (22 пациента) и реконструкция по Бильрот-I (19 пациентов). В зависимости от планируемой реконструкции несколько модифицировали технику операции.

Использовали 5 троакаров, расположенных веерообразно. Ретракция левой доли печени осуществляется с помощью установленного субкисфоидално ретрактора либо v-образных проведенных чрескожно турникетов. Первым этапом осуществляется мобилизация большого сальника по направлению к желудку. При раннем раке желудка сальник удаляли частично, однако с полным удалением лимфатических узлов по ходу левых и правых желудочно-сальниковых сосудов (4 и 6 группы лимфоузлов).

Правые желудочно-сальниковые, а затем правые желудочные сосуды выделяли и лигировали у основания. Удаляли клетчатку по ходу собственной и общей печеночной артерии, проксимального отдела селезеночной артерии, вокруг чревного ствола. Клипировали и пересекали левые желудочные артерию и вену. Мобилизовали к препарату правые паракардиальные лимфоузлы.

При выполнении реконструкции по Ру (обычно опухоли тела желудка) пересекали луковицу двенадцатиперстной кишки и желудок, погружали препарат в контейнер. После извлечения препарата через вертикальную мини-лапаротомию в эпигастриальной области формировали через мини-лапаротомию желудочно-тощекишечный и межкишечный анастомозы однорядным непрерывным обвивным швом нитью викрил 3-0. При субтотальном объеме резекции желудка анастомоз формировали с помощью линейного сшивающего аппарата.

При реконструкции по Бильрот-I желудок с клетчаткой извлекается из брюшной полости через мини-лапаротомию. Предварительно рана отгораживается с помощью пленочного раневого протектора. На 1 см ниже привратника накладывается аппарат для кисетного шва и двенадцатиперстная кишка отсекается. В культю вводится и фиксируется кисетным швом головка циркулярного сшивающего аппарата диаметром 28 мм. Желудок со стороны большой кривизны частично пересекается сшивающим аппаратом GIA 80 мм с отступом от края опухоли не менее 5 см (10 см при перстневидно-клеточном раке).

В удаляемой части желудка по малой кривизне формируется гастротомическое отверстие, в которое вводится сшивающий аппарат. Формируется гастродуоденоанастомоз конец в конец. С помощью линейного сшивающего аппарата отсекается оставшаяся часть малой кривизны желудка, препарат удаляется.

Результаты. Среднее время операции составило 238 мин при средней кровопотере не более 150 мл. На начальном этапе освоения среднее время операции с реконструкцией по Ру составило 299 минут, среднее время операции с реконструкцией по Бильрот-I 220 минут. В настоящее время среднее время операции с реконструкцией по Бильрот-I составляет 196 минут, по Ру – 177 минут. Средний послеоперационный койко-день 8,7.

У 22 пациентов послеоперационный период протекал без осложнений. У 12 пациентов развились осложнения 1 степени по Диндо-Клавьен (не требующие специального лечения), среди которых преобладали явления гастростаза и анастомозита. У 2 пациентов осложнения классифицированы как 2 степень по Диндо-Клавьен.

У одного пациента послеоперационный период осложнился образованием панкреатогенного жидкостного скопления под левой долей печени, недоступного для пункционного дренирования под УЗ-контролем и гастростазом, которые разрешились на фоне консервативной терапии и парэнтерального питания. Осложнения 3а степени, потребовавшие пункционно-дренирующих вмешательств под местной анестезией, отмечены у 2 пациентов.

Повторные операции под ЭТН проводились у 3 пациентов. У одной пациентки на 17 сутки после операции развилась несостоятельность гастроеюноанастомоза с перитонитом и сепсисом, что потребовало экстирпации культи желудка. У одной пациентки в отдаленном послеоперационном периоде развилась стриктура гастроэнтероанастомоза, которая разрешена с помощью эндоскопической дилатации.

Летальных исходов в госпитальном периоде не было. Одна пациентка погибла от прогрессирования заболевания через 2 месяца после операции, еще у одного пациента через 2 недели после выписки (3 недели с момента операции) развилось фатальное желудочно-кишечное кровотечение, причина которого осталась неустановленной.

Заключение. Лапароскопические вмешательства при раке желудка применяются все шире, что обусловлено хорошими непосредственными и онкологическими результатами. Наш начальный опыт показывает, что для этих операций характерно низкое число раневых и инфекционных осложнений. Выбор варианта реконструкции обычно зависит от предпочтений хирурга, однако по нашему мнению и данным литературы реконструкция по Бильрот-I проще, быстрее, сопровождается низким риском послеоперационной спаечной непроходимости и хорошими функциональными результатами

ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

К вопросу о воротной лимфодиссекции в хирургии метастатического поражения печени*Ищенко Р.В., Фесак И.В.***Место работы:** Московский областной онкологический диспансер**e-mail:** ishenkorv@rambler.ru

Несмотря на активный интерес со стороны хирургов-гепатологов воротная лимфодиссекция имеет ограниченные показания и стандартизировано применяется при первичных злокачественных опухолях печени. В случаях хирургического лечения при метастазах в печень целесообразность лимфодиссекции и ее объем являются предметом дискуссии.

За период с 2014 по 2016 годы в МООД воротная лимфодиссекция была выполнена в 47 случаях при анатомических резекциях печени больным колоректальным раком с метастатическим поражением печени. Техника лимфодиссекции заключалась в следующем: после тракции печеночного угла поперечной ободочной кишки книзу и мобилизации последнего, использовался прием Кохера, для мобилизации и отведения панкреатодуоденального комплекса медиально и вниз.

Далее рассекалась брюшина вдоль общей печеночной артерии до чревного ствола и по направлению снизу вверх производилась диссекция жировой клетчатки с лимфатическими узлами, справа налево с идентификацией сосудов чревного ствола. После обнажения передней поверхности структур гепатодуоденальной связки клетчатка отводилась к правому верхнему углу ворот печени.

Для облегчения мобилизации клетчатки и лимфатических узлов по задней поверхности рассекалась фасция Герота по латеральному и медиальному краям гепатодуоденальной связки, холедох и печеночная артерия (–ии) отводились провизорными лигатурами в медиальном направлении. Выполнялась лимфодиссекция задней поверхности связки до уровня пузырного протока. Производилась ретроградная холецистэктомия в едином блоке с мобилизованной клетчаткой и лимфатическими узлами. Морфологическое изучение удаленных лимфатических узлов позволило выявить метастатическое поражение в 15 наблюдениях (31,9%).

Выводы. Достаточно высокая частота метастазирования в лимфатические узлы гепатодуоденальной связки определяет необходимость воротной лимфодиссекции, а морфологическое изучение лимфатических узлов повышает точность стадирования за счет определения внепеченочного распространения опухоли; лимфодиссекция дает возможность тщательно выделить все трубчатые структуры ворот, что позволяет в дальнейшем легко манипулировать ими (оценить анатомические варианты артериального кровоснабжения печени).

Результаты 27 панкреассохраняющих резекций 12-перстной кишки, несвязанных с диффузным семейным полипозом*Егоров Вячеслав, Петров Роман***Место работы:** ГКБ 5 ДЗ г. Москвы**e-mail:** egorov12333@gmail.com

Введение. Панкреассохраняющая резекция 12-перстной кишки (ПСРДПК) – относительно редкое вмешательство, чаще всего применяемое при диффузном семейном полипозе (FAP). ПСРДПК по другим поводам – значительно более редкие операции.

Цель. Оценить эффективность ПСРДПК при заболеваниях, отличных от FAP.

Метод. Ретроспективный анализ 27 последовательных наблюдений ПСРДПК (2006–2016) с оценкой предоперационного обследования (УЗИ, КТ, МРТ, эндоУЗИ), гистологического диагноза, непосредственных и отдаленных результатов, включая качество жизни как для доброкачественных, так и для злокачественных заболеваний.

Результаты. Поводами для операции были дуоденальная дистрофия в 14 наблюдениях, дуоденальная гастроинтестинальная стромальная опухоль (ГИСО) в 9, ворсинчатая аденома, гигантская лейомиосаркома, ганглиоцитарная параганглиома и солитарный метастаз рака эндометрия. В 23 случаях диагноз был установлен до операции. Наиболее точными диагностическими средствами были эндоУЗИ и КТ. Основными симптомами были боль (14), желудочно-кишечные кровотечения (10) и дуоденальная обструкция (5). Инфрапапиллярная резекция выполнена в 13 случаях, одна вместе с резекцией аорты и нижней полой вены и в 14 случаях была выполнена ПСРДПК с реплантацией панкреатического и общего желчного протоков в неодоуденум. Осложнения встретились в 25% случаев. Один пациент с саркомой ДПК умер на сотый день после операции от осложнений панкреонекроза. Остальные пациенты живы, демонстрируя продолжительную выживаемость и хорошее качество жизни.

Заключение. Своевременная ПСРДПК – эффективный органосохраняющий метод лечения как доброкачественных, так и злокачественных заболеваний ДПК.

Возможности коллатерального кровотока после дистальных резекций поджелудочной железы с резекцией магистральных артерий. Опыт 20 операций Appleby и 27 операций Sutherland-Warsaw*Егоров Вячеслав¹, Петров Роман¹, Старостина Наталья², Дмитриева Кристина³, Журина Юлия¹***Место работы:** ¹Городская клиническая больница №5 ДЗМ; ²Московский клинический научный центр; ³Городская клиническая больница №29, г. Москва**e-mail:** egorov12333@gmail.com

Введение. Ряд резекций поджелудочной железы (ПЖ) могут быть выполнены с сохранением кровоснабжения паренхиматозных органов, несмотря на иссечение основных источников их артериального кровоснабжения. Так, возможно сохранение селезенки при тотальной дуоденопанкреатэктомии и дистальной резекции ПЖ с резекцией селезеночных сосудов без их реконструкции (операции Sutherland-Warshaw), а также сохранение артериального кровоснабжения печени и желудка при дистальной резекции ПЖ с резекцией чревного ствола (ДРПЖ РЧС, modified Appleby) без реконструкции общей печеночной артерии. Определение интенсивности коллатерального артериального кровотока (ИКАК) позволяет ответить на ряд вопросов, связанных с предоперационным планированием и рисками, связанными с возможным повреждением основной коллатерали в отдаленные сроки после удаления основной магистрали.

Цель. Оценить интенсивность коллатерального артериального кровотока (ИКАК) после дистальных резекций поджелудочной железы с резекцией магистральных артерий

Пациенты и методы. С помощью интраоперационного УЗИ, КТ и КТ-ангиографии до и после 20 ДРПЖ РЧС, а также до и после 27 операций Warsaw определялись тип артериальной архитектуры и диаметры основных артерий целиако-мезентериального бассейна. На основе полученных данных

ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

рассчитывалась степень изменения интенсивности кровотока по коллатеральным артериям.

Результаты.

1. У пациентов, перенесших ДРПЖ РЧС, в 72% случаев определялся классический тип артериальной архитектуры. У 12,2% имелась замещающая правая печеночная артерия от ВБА. У 90% панкреатодуоденальные аркады не выявлялись до операции. Во всех случаях отмечено увеличение ИКАК через нижнюю(ие) панкреатодуоденальную(ные) артерию(и) в 2,2–20 раз, через гастродуоденальную (ГДА) – также во всех случаях (в 1,76–5,28 раза), кроме двух. В одном случае интенсивность кровотока не изменилась (случай 16) и в одном уменьшилась на четверть (случай 15). В 20% случаев увеличилась ИКАК по правой нижней диафрагмальной артерии в 4,1–16 раз, и в одном случае ИКАК увеличилась в 9 раз по левой нижней диафрагмальной артерии;
2. ИКАК по правой желудочно-сальниковой артерии после операции Warsaw возросла в 2–12 раз, и только в 4 случаях она не изменилась.

Заключение. Расчет ИКАК позволяет объяснить почему:

1. артериальное кровоснабжение печени и селезенки после операций Appleby и Sutherland-Warsaw в абсолютном большинстве случаев осуществляется единственной коллатералью;
2. не имеют смысла предоперационная эмболизация общей печеночной артерии и стентирование аорты с окклюзией чревного ствола перед ДРПЖ РЧС;
3. нельзя рассчитывать на коллатеральный кровоток через короткие желудочные артерии после операции Warsaw.

Обширные резекции поджелудочной железы при синдроме von Hippel-Lindau

Егоров Вячеслав¹, Петров Роман¹, Бельцевич Дмитрий²

Место работы: ¹ГКБ 5 ДЗ г. Москва; ²Эндокринологический научный центр, г. Москва, Россия

e-mail: egorov12333@gmail.com

Введение. Поджелудочная железа (ПЖ) вовлечена у 15% больных синдромом von Hippel-Lindau (VHL). Резекции ПЖ при VHL показаны при симптоматических серозных цистаденомах больше 5 см или нейроэндокринных опухолях (пНЭО) > 2–3-х см.

Цель. Оценить результаты резекций поджелудочной железы у пациентов с VHL

Метод. Ретроспективный анализ 4 наблюдений из базы данных ГКБ 5 (2013–15).

Результаты. Десять пациентов с VHL находятся под наблюдением. Четверым из них выполнены резекции поджелудочной железы:

1. Тотальная дуоденопанкреатэктомия по поводу пНЭО головки и хвоста ПЖ, на фоне ее тотального поражения серозными цистаденомами различного размера у женщины, 54 лет, которой 6 лет до этого была выполнена правосторонняя нефрэктомия по поводу светлоклеточного рака. Пациента умерла через 8 месяцев после операции от диссеминации рака почки;
2. Пациентке 45 лет с множественными гемангиобластомами мозжечка и спинного мозга, пНЭО в головке и хвосте ПЖ, 5 лет после правосторонней адреналэктомии по поводу феохромоцитомы, была выполнена центрсохраняющая резекция ПЖ и левосторонняя адреналэктомия по поводу феохромоцитомы. Неосложненный послеоперационный период;
3. Мужчина 47 лет с множественными гемангиобластомами спинного мозга, большими пНЭО (5–6 см) в головке ПЖ,

10 лет после двухсторонней адреналэктомии по поводу феохромоцитомы был успешно излечен посредством ПДР и резекции тела ПЖ. 4. 28-летний мужчина с множественными гемангиобластомами спинного мозга, 5 лет после двухсторонней адреналэктомии по поводу феохромоцитомы и 1 год после резекции правой почки по поводу рака, был успешно излечен от пНЭО хвоста ПЖ посредством дистальной резекции ПЖ. Все пациенты были выписаны и трое из них функциональны, работают и полностью компенсированы.

Заключение. Своевременная и максимально паренхимосохраняющая резекция ПЖ является операцией выбора при пНЭО на фоне VHL.

Результаты тотальной дуоденопанкреатэктомии при злокачественных опухолях поджелудочной железы. Опыт 54 операций

Егоров Вячеслав¹, Петров Роман¹

Место работы: Городская клиническая больница № 5 ДЗ г. Москвы, Россия

e-mail: egorov12333@gmail.com

Введение. В России результаты тотальной дуоденопанкреатэктомии (ТДПЭ) по поводу злокачественных новообразований (ПА) поджелудочной железы (ПЖ) никогда не сравнивались с результатами дистальных резекций (ДР), стандартных (СПДР) расширенных панкреатодуоденальных резекций (РПДР).

Метод. Проспективный анализ и сравнение непосредственных и отдаленных результатов 232 радикальных операций по поводу злокачественных опухолей ПЖ (2008–15).

Результаты. 30 дистальных резекций ПЖ, 116 стандартных ПДР, 94 расширенных ПДР, 20 операций Appleby и 54 тотальных дуоденопанкреатэктомий было сделано по поводу ПАПЖ (60,5%), IPMN(22,5%), нейроэндокринного рака, тубуло-папиллярной карциномы, серозной и муцинозной цистаденокарциномы, а также метастазов рака почки в поджелудочную железу(17%). Все ТДПЭ по поводу IPMN и ПАПЖ были выполнены при сочетанном поражении головки и тела и/или хвоста ПЖ, или при ее диффузном поражении. Резекция воротной или верхней брыжеечной вен были выполнены в 32% случаев (при ТДПЭ – в 58%), среднее количество удаленных лимфоузлов было 16, 28 и 34, R0-резекция была достигнута в 60% случаев. Средняя кровопотеря составила 1225±818 мл, 1445±1043 мл и 1150±952 мл, среднее время операции- 344±115 минут, 406±73 и 441±152 минут соответственно. Послеоперационный койко-день составил 21,8±10,9, 21,9±6,9 и 30,7±12,6. Общее число осложнений и летальность были соответственно 60%, 4%, 54% и 4%, 37,5% and 0%. Медиана выживаемости при протоковой аденокарциноме оказалась, примерно, одинаковой для всех операций (19 мес). Не отмечено случаев смерти от гипогликемии или декомпенсации сахарного диабета.

Заключение. Должна выполняться для радикального лечения злокачественных заболеваний ПЖ. Непосредственные (уровень осложнений и летальность) и отдаленные результаты (выживаемость) ТДПЭ не отличаются от результатов стандартных и расширенных ПДР.

Желчеотведение при механической желтухе.

Опыт работы

Кит О. И., Колесников Е. Н., Мезенцев С. С., Снежко А. В., Фоменко Ю. А., Черняк М. Н., Каймакчи О. Ю.

Место работы: Ростовский научно-исследовательский онкологический институт

e-mail: stas@mezentsev.me

ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

Цель. Анализ клинического материала малоинвазивных операций антеградного отведения жёлчи при механической желтухе в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте.

Материалы и методы. Выполнение чрескожных чреспечёночных эндобилиарных вмешательств (ЧЧЭВ) под ультразвуковым и рентгеноскопическим контролем у больных с механической желтухой опухолевого генеза является важным разделом интервенционной радиологии. Операции чрескожного транспечёночного желчеотведения выполняются с 2004 г. В период с 2008 по 2015 годы выполнено 1271 антеградных операций желчеотведения, из них наружная чрескожная чреспечёночная холангиостомия (ЧЧХС) произведена у 977 и стентирование жёлчных протоков (СЖП) у 294 пациентов.

У 284 (96,6%) больных манипуляция СЖП проводилась в качестве второго этапа лечения синдрома механической желтухи, у 10 выполнена одномоментно. В 94,6% случаев (у 924 больных) ЧЧХС выполнялась по поводу злокачественных опухолей, осложнённых механической желтухой. В этой группе пациентов у 667 (72,2%) была выявлена опухоль периапулярной зоны, у 112 (12,1%) рак печени и проксимальных жёлчных протоков, у 135 (14,6%) – прогрессирование злокачественных новообразований других локализаций, в основном рака желудка, ободочной и прямой кишки. В 745 (76,3%) наблюдениях ЧЧХС выполнялась на первом этапе лечения.

В последующем у 216 больных выполнены гастропанкреатодуоденальные резекции, у 235 сформированы билиодигестивные и(или) гастроэнтероанастомозы. Для больных с распространёнными и метастатическими опухолями ЧЧХС была единственным оперативным вмешательством в 232 (23,7%) случаях.

У всех больных, которые были подвергнуты стентированию жёлчных протоков, была выявлена и морфологически подтверждена злокачественная опухоль. В 171 (58,2%) наблюдениях это были опухоли периапулярной зоны, в 17 (5,8%) случаях – рак печени и проксимальных жёлчных протоков. Прогрессирование рака других локализаций было показанием к выполнению СЖП у 34 (11,6%) больных.

Результаты. Успешно выполнить ЧЧЭВ при ультразвуковом и рентгеноскопическом контроле удалось у всех 997 больных. Осложнения после ЧЧХС развились у 7 (0,7%) пациентов, из них связанных непосредственно с манипуляцией было 4. В 3 случаях отмечено возникновение жёлчных затёков, в 1 наблюдении – повреждение круглой связки печени с внутрибрюшным кровотечением.

Лапаротомия потребовалась у 2 пациентов; в одном случае кровотечение остановлено прошиванием зоны кровотечения в области гепатодуоденальной связки, в другом выполнена санация и дренирование брюшной полости. У 3 больных на фоне резко выраженных нарушений свёртывающей системы крови отмечено развитие желудочно-кишечного кровотечения. У 2 из них кровотечение остановлено консервативно. У 1 пациента с врождённой сосудистой ангиодисплазией тонкой кишки профузная геморрагия после выполнения ЧЧХС привела к смерти.

Осложнения при стентировании жёлчных протоков отмечены у 26 (8,8%) больных. Самым частым из них был острый послеоперационный панкреатит, который развился у 15 пациентов. У 10 больных отмечены признаки выраженной печёночной недостаточности. Умер 1 больной с генерализованным раком головки ПЖ, множественными мтс в кости от массивного желудочно-кишечного кровотечения на фоне крайне резко выраженной коагулопатии. Общая послеоперационная летальность после ЧЧЭВ составила 0,16%.

Заключение. Выполнение ЧЧЭВ в настоящее время является эффективным и наиболее частым методом лечения больных с механической желтухой. Использование чрескожных чреспечёночных способов билиарной декомпрессии, особенно при злокачественных опухолях, сопровождается сравнительно невысоким уровнем осложнений и летальности.

Это связано, в том числе, с совершенствованием специального инструментария и применением новых материалов для эндобилиарных катетеров и стентов. Для более эффективного использования таких высокотехнологичных материалов и инструментов требуется определённая коррекция и оптимизация тактических подходов и схем лечения на основе анализа накопленного опыта.

Надёжный и простой панкреатоэнтероанастомоз. 100 анастомозов без фистул grade B и С. Видеопрезентация

Егоров Вячеслав, Петров Роман

Место работы: Городская клиническая больница № 5 ДЗ г. Москвы

e-mail: egorov12333@gmail.com

Введение. Надёжный панкреатодигестивный анастомоз (ПДА) – основа безопасности операций по поводу опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны. Именно проблемы с ПДА до сих пор являются основной причиной осложнений и летальности в этой группе пациентов.

Цель. Представить новый вариант панкреатоэнтероанастомоза (ПЭА) и результаты его применения.

Пациенты и методы. Ретроспективный анализ осложнений и летальности после 100 последовательных резекций поджелудочной железы (ПЖ) по поводу опухолей гепатопанкреатодуоденальной зоны, в которых использована новая техника ПЭА.

Результаты. С ноября 2014 по август 2016 года 100 пациентам средним возрастом 65,1 (21–82) года (женщин – 47) по поводу протоковой аденокарциномы (ПА) (71), нейроэндокринных опухолей (8), муцинозной цистаденокарциномы (2), солидно псевдопапиллярной опухоли (2), рака БДС, терминального отдела общего желчного протока и 12-перстной кишки (17) выполнено 100 резекций ПЖ с формированием ПЭА техникой MUST: Однорядный инвагинационный панкреатоэнтероанастомоз конец-в-конец сквозным М-образным и затягивающим U-образным швами и внутренним СТентом (MUST): ПДР с резекцией привратника (75), пилоросохраняющая ПДР(6), ПДР с резекцией тела ПЖ (15), центральная резекция(3), центрсохраняющая резекция (1). Резекция воротной вены выполнена в 32 случаях, вариант WATSA – в 5. Время операции – 319 + 101 мин, время ПЭА – 18(10–35, кровопотеря 294(100–1100), послеоперационный койко-день – 15(8–44), умерло – 3. Пятьдесят два осложнения встретились у 31 больного: лимфорей(>3 недель) (19), послеоперационная панкреатическая фистула (POPF), grade A(8), делириозное состояние(5), желудочное кровотечение(3), псевдомембранозный колит(3), тромбоз глубоких вен(4), несостоятельность гепатикоюноанастомоза(1), тромбоз общей печеночной артерии(1), ОНМК(1), тромбоз вен гипофиза(1), инфаркт миокарда(1). Последние три осложнения стали причиной смерти пациентов. По сравнению с предыдущей серией ПЭА, в которой использовалась техника Catell, отмечено значительное снижение осложнений grade III–V по Dindo –Clavien более чем на 30%, не отмечено POPF grade B и C и арозивных абдоминальных кровотечений. Это обусловило переход всех оперирующихся хирургов стационара на эту технику ПЭА.

ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

Заключение. Новая техника ПЭА – эффективное средство снижения числа осложнений после резекций ПЖ, а следовательно, увеличения продолжительности жизни пациентов с опухолями гепатопанкреатодуоденальной зоны.

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы

Карагёзян Г.А., Багмет Н.Н., Чардаров Н.К.

Место работы: ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, г. Москва

e-mail: hpb-surgery@mail.ru

Цель. Провести ретроспективный анализ историй болезней пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы и оценить отдаленные результаты хирургического лечения этих больных.

Материалы и методы. С 1993 по 2016 гг. в Российском научном центре хирургии прошли лечение 29 пациентов с нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы. Возраст больных колебался от 13 до 71 года (в среднем 41 год). Инсулиномы выявлены у 8 пациентов, нефункционирующие опухоли – у 21. Синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа (МЭН-1) был выявлен у 2 (6.9%) больных.

Оперированы все 29 пациентов. Характер выполненных оперативных вмешательств: энуклеация опухоли – 7, дистальная резекция поджелудочной железы – 12, панкреатодуоденальная резекция – 8, паллиативные – 2, медиальная резекция поджелудочной железы – 1, резекция крючковидного отростка – 1. Ранее те или иные оперативные вмешательства в связи с опухолевым поражением поджелудочной железы были выполнены у 10,3% (n=3) больных.

Результаты. Частота послеоперационных осложнений составила 48%. Большинство осложнений соответствовали степени I и II по шкале Клавьева (у 31% пациентов), послеоперационная летальность – 3,4%. Отдаленные результаты лечения изучены у 17 (58%) больных в сроки до 11 лет. Изучение отдаленных результатов лечения показало, что рецидив заболевания после удаления инсулиномы развился у 2 (6.9%) больных, что потребовало повторного оперативного вмешательства (через 8 лет и 7 месяцев после первой операции, соответственно). Пятилетняя выживаемость радикально оперированных больных составила 100%.

При диагностике инсулиномы наряду с изучением клинической картины заболевания исследовали уровни С-пептида и инсулин, а также проводили пробу с голоданием (n=7) для исключения органического гиперинсулинизма. У больных с нефункционирующими опухолями определяли уровень хромогранина А (n=9). Согласно литературным данным, чувствительность теста определения уровня хромогранина А в крови в лабораторной диагностике нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, варьирует от 70 до 100%. В целях исключения синдрома МЭН-1 изучали гормональный профиль возможных органов-мишеней – гипофиза и паращитовидных желез (СТГ, паратгормон), а также использовали лучевые методы диагностики.

Для проведения топической диагностики применяли следующие методы исследования: трансабдоминальное УЗИ (n=29), КТ и/или МРТ органов брюшной полости (n=27), эндоскопическое УЗИ (n=4), сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов с ¹¹¹In (n=1). Эндо-УЗИ обладает высокой информативностью и в ряде случаев является единственным методом, позволяющим выявлять множественные опухоли (в том числе локализованные в двенадцатиперстной кишке) и опухоли диаметром до 4 мм на дооперационном этапе. Наряду с установлением локализации и формы опухоли, неоспоримыми преимуществами этого метода являются

возможность оценить ее топографо-анатомические соотношения с крупными сосудами и протоковой системой поджелудочной железы, а также возможность биопсии (n=2), что имеет огромное значение при выборе хирургической тактики.

Заключение. Проблемы в диагностике и лечении нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы приобретают все большую актуальность для врачей многих специальностей, что определяется многообразием их клинической картины, значительными трудностями в лабораторной и топической диагностике, а также многокомпонентными подходами к лечению, хотя пока не существует четкого алгоритма и точных мишеней для системного лечения. Проанализировав отдаленные результаты лечения пациентов в нашей клинике и данные литературы, нужно подчеркнуть, что диагностика и лечение нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы требуют мультимодального подхода. Следует также отметить, что оперативное вмешательство на сегодняшний день является единственным радикальным методом лечения больных с этими опухолями, в связи с тем, что при нейроэндокринных опухолевых поражениях поджелудочной железы крайне важным является не только максимальное удаление первичной опухоли, но и удаление регионарных и отдаленных метастазов. При невозможности радикальной операции необходимо стремиться выполнить циторедуктивное вмешательство с последующей медикаментозной терапией.

Первый опыт применения чрескатетерной регионарной химиоинфузии в сочетании с масляной химиозмболизацией печеночной артерии и радиочастотной термоабляцией у больных с местнораспространенным и метастатическим раком поджелудочной железы

Седаков И.Е.^{1,2}, Семикоз Н.Г.^{1,2}, Богданов Б.А.^{1,2}, Жильцов А.В.², Антипов В.Н.², Дзюба Е.С.², Пивоваров Р.А.²

Место работы: ¹Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького; ²Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря, г. Донецк

e-mail: balaban-med2@mail.ru

Цель работы. Определить эффективность чрескатетерной регионарной химиоинфузии (ЧРХИ) в сочетании с масляной химиозмболизацией печеночной артерии (МХЭПА) и радиочастотной термоабляцией (РЧТА) у пациентов с местнораспространенным и метастатическим раком поджелудочной железы.

Материалы и методы. С декабря 2015 г по август 2016 г методика применена у 6 пациентов с местнораспространенным и метастатическим процессом рака поджелудочной железы, в возрасте от 50 до 76 лет. Из них 3 женщины и 3 мужчин. У 5 пациентов, опухоль локализовалась в головке поджелудочной железы. У 1 пациента опухоль локализовалась в теле и хвосте поджелудочной железы. У 2 пациентов, из общей группы, имело место метастатическое поражение печени. Всем пациентам, с местнораспространенным процессом, с целью верификации диагноза выполнялась тонкоигольная аспирационная пункционная биопсия (ТАПБ) образований поджелудочной железы.

В дальнейшем, всем пациентам применялась методика ЧРХИ. 2 пациентам лечение проводилось в адьювантном режиме. Остальным 4 пациентам, в неoadьювантном режиме. При проведении ЧРХИ выполнялась селективная катетеризация чревного ствола (сосудистая анатомия типичная). Двум пациентам с метастатическим поражением печени в сочетании с ЧРХИ выполнялась МХЭПА. С целью выполнения МХЭПА, суперселективная катетеризация собственно печеночной артерии,

ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

была применена в обоих случаях. Одному из них дополнительно, после ЧРХИ и 2 курсов МХЭПА, была выполнена РЧТА двух наибольших очагов печени. В общей сложности было выполнено 7 МХЭПА и 35 ЧРХИ.

Двум пациентам, в качестве цитостатиков, при проведении ЧРХИ применялись Гемцитабин 1000 мг/м² и Цисплатин 25 мг/м², режим введения 1-й; 8-й дни, курсы повторяли через 21 день. Остальным 4, ЧРХИ выполнялась в монорежиме с Гемцитабином 1000 мг/м², 1-й; 8-й; 15-й дни. Курсы повторяли на 28-й день. При выполнении МХЭПА использовалась суспензия Lipiodol Ultrafluid 10 мл с Гемцитабином 500–1000 мг. Периодичность повторения курсов МХЭПА от 3 недель до 2 месяцев.

При проведении лечения, у пациентов, которым выполнялась МХЭПА, при первом введении, возник постэмболизационный синдром, который в дальнейшем был купирован. У одной пациентки, в возрасте 76 лет, во время проведения ЧРХИ наблюдались явления печеночной токсичности I – II ст., которая была купирована назначением и дезинтоксикационной терапии.

Результаты. Оценка динамики процесса осуществлялась при помощи СКТ и ультразвукового сканирования. Объективно определяемый эффект в виде уменьшения размеров опухолевых узлов в печени зафиксирован в обоих случаях с применением ЧРХИ в сочетании с МХЭПА и РЧТА (регресс, в процентном соотношении составил около 40–50%). Очаги, которые подвергались РЧТА, по данным СКТ имеют жидкостный характер. Так же зафиксирован регресс опухоли у пациентов с местнораспространенным процессом (регресс от 20 до 40%). У 1 пациента, с локализацией опухоли в теле и хвосте поджелудочной железы, зафиксирована стабилизация процесса.

Заключение. Таким образом, полученные данные позволяют рекомендовать ЧРХИ в сочетании с МХЭПА и РЧТА, как метод выбора в лечении пациентов с местнораспространенным и метастатическим раком поджелудочной железы. ЧРХИ в сочетании с МХЭПА и РЧТА относительно безопасны, хорошо переносятся больными. Применяемая методика позволяет достичь положительного эффекта в лечении пациентов с данной патологией, о чем свидетельствуют полученные результаты.

Улучшение непосредственных результатов хирургического лечения первичного и метастатического рака печени

Кит О.И., Колесников Е.Н., Ушакова Н.Д., Харин Л.В., Снежко А.В., Трифанов В.С., Кожушко М.А., Мягков Р.Е.

Место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России)
e-mail: kharinleonid@gmail.com

Цель исследования. Улучшение результатов лечения пациентов, перенесших резекцию печени.

Материалы и методы. В клинике Ростовского научно-исследовательского онкологического института с 2009 по 2016 годы по поводу первичного и метастатического поражения печени злокачественными опухолями оперированы 495 пациента. В 427 случаях резекция печени выполнялась по поводу метастатического поражения, в 68 по поводу первичного рака. 22 пациентам, исходно имеющих функциональное поражение печени (Child – Pugh A и выше) и/или перенесших обширную хирургическую резекцию печени, в раннем послеоперационном (п/о) периоде выполнялась экстракорпоральная детоксикация. Основной целью проводимой терапии

являлось обеспечение экстракорпорального выведения водорастворимых и белковосвязанных токсинов, поддержка КОС и водноэлектролитного обмена. Пациентам со II – III стадией эндотоксикоза выполнялся терапевтический плазмообмен с продленной вено-венозной гемофильтрацией либо селективный плазмообмен с использованием технологии Evaclo.

Результаты. Всего, в результате осложнений 13 пациентов (2,6%) погибло, у 6 из них в раннем п/о периоде развилась тяжелая печеночная дисфункция. Из 22 пациентов, перенесших экстракорпоральную детоксикацию осложнения, были представлены лишь II–III степенью тяжести, не требовали инвазивных вмешательств и не удлинляли госпитализацию пациента.

Заключение. Использование методов экстракорпоральной детоксикации, у пациентов перенесших обширную резекцию печени и/или с наличием печеночной недостаточности позволяет добиться наиболее благоприятных результатов хирургического лечения.

Клинический опыт применения различных вариантов панкреатодигестивных анастомозов при панкреатодуоденальной резекции

Кит О.И., Колесников Е.Н., Харин Л.В., Трифанов В.С., Снежко А.В., Кожушко М.А., Мягков Р.Е., Кацьева Т.Б.

Место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России)
e-mail: kharinleonid@gmail.com

Цель. Хирургическое лечение рака поджелудочной железы (РПЖ) остается одним из самых сложных и нерешенных аспектов онкохирургии. Панкреатодуоденальная резекция (ПДР) является стандартным объемом оперативного лечения рака головки поджелудочной железы. Несостоятельность панкреатодигестивного анастомоза, являющаяся основной причиной смерти после ПДР, встречается у 30–60% пациентов. Однако вид наиболее безопасного панкреатодигестивного анастомоза остается неопределенным. С целью поиска наиболее безопасного варианта выполнения панкреатодигестивного анастомоза было проведено изучение непосредственных результатов хирургического лечения у пациентов, перенесших ПДР.

Материалы и методы. Нами были изучены результаты лечения 260 пациентов, различного пола и возраста, перенесших ПДР по поводу опухолей периампулярной области. У 15 пациентов в ходе ПДР выполнялись резекции магистральных сосудов. Способы реконструкции включали в себя наложение панкреатоеюноанастомоза или панкреатогастроанастомоза. Первичной конечной точкой исследования было определение частоты развития панкреатических свищей (ПС) типа В и С, в соответствии с критериями ISCPF. Также был изучен весь спектр хирургических осложнений развившихся после вмешательства.

Результаты. Развитие ПС типа В и С встречалось значительно чаще в группе панкреатоеюноанастомоза (7,3% против 0,5%; (P < 0,05)) кроме того, общая частота послеоперационных осложнений была выше в группе панкреатоеюноанастомоза (76,4% против 37,3% (P < 0,01)), и была представлена в основном осложнениями II – III степени тяжести, которые часто требовали повторных вмешательств. В группе панкреатогастроанастомоза послеоперационные осложнения встречались I – II степени тяжести и купировались консервативно. У 15 пациентов в ходе ПДР выполнялись вмешательства на магистральных сосудах. 6 пациентам было выполнено про-

ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

тезирование магистральных сосудов, всем этим пациентам выполнялась панкреатогастростомия.

Заключение. В нашем исследовании выполнение панкреатогастроанастомоза показало большую безопасность и не сопровождалось развитием тяжелых послеоперационных осложнений, в том числе у пациентов, которым выполнялись резекции и протезирование сосудов.

Опыт лапароскопических резекций печени в одном центре

Козырин И. А.

Место работы: ФГАУ «Лечебно-Реабилитационный центр» Минздрава России

e-mail: kozyrin82@yandex.ru

Цель исследования. Лапароскопические резекции печени в настоящее время завоевали широкую популярность, но по-прежнему доля этих вмешательств остается невысокой. В России лишь единичные центры выполняют лапароскопические резекции печени. Целью исследования явилась оценка непосредственных результатов лапароскопических резекций печени по поводу очаговых образований печени

Материалы и методы. С января 2013 г. по май 2016 г. в Лечебно-реабилитационном центре (ЛРЦ) выполнено 29 лапароскопических резекций печени. Соотношение женщин: мужчин было 12:17, средний возраст составил 53 (46–65) года. В 20 наблюдениях операции выполнены по поводу метастазов колоректального рака (69%), в 6 наблюдениях по поводу гепатоцеллюлярного рака (21%), в одном наблюдении по поводу метастаза рака поджелудочной железы, и в двух наблюдениях по поводу гемангиомы.

Результаты. Бисегментэктомия 2,3 выполнена в 12 наблюдениях (41%). Атипичные резекции 2,5,6 сегментов выполнены в 5 наблюдениях (17%). Анатомические сегментэктомии 6 выполнены в 3 случаях, сегментэктомия 5 – в 1 случае, сегментэктомия 7–2, сегментэктомия 8–1, резекция 8-го сегмента – 1, бисегментэктомия 6,7 в двух наблюдениях, правосторонняя гемигепатэктомия в 1 наблюдении.

Симультанные операции выполнены в 4 наблюдениях (14%): правосторонняя гемиколэктомия, резекция сигмовидной кишки, передняя резекция прямой кишки, правосторонняя нефрэктомия, одной больной потребовалась резекция печени и резекция купола диафрагмы, в одном наблюдении резекция сочеталась с перевязкой правой воротной вены.

Конверсия выполнена в трех наблюдениях (10,3%): в случае бисегментэктомии 6,7 у больной с гепатоцеллюлярным раком, при правосторонней гемигепатэктомии, при резекции 8-го сегмента печени. Среднее время операций составило 165 (160–270) минут. В 20 наблюдениях резекция выполнена на открытом кровотоке, в 9 наблюдениях на фоне дробного приема Pringle (все резекции правого заднего сектора или его сегментов). Средний объем интраоперационной кровопотери равнялся 400 мл (50–600 мл), максимально 1500 мл, коррекция кровопотери препаратами донорской крови потребовалась у двух больных. Послеоперационный койко-день составил 4,5 (3–6). Осложнения развились в 4 наблюдениях (13,7%): кровотечение из предбрюшинной жировой клетчатки в проекции доступа по Пфанненштилю в одном наблюдении, что потребовало релапароскопии, в одном наблюдении после сегментэктомии 6 отмечался длительный болевой синдром в проекции послеоперационных ран, печеночная недостаточность после ППГЭ тип В, парез ЖКТ – после правосторонней гемигепатэктомии, жидкостное скопление, потребовавшее дренирования в одном наблюдении.

Выводы. Выполнение лапароскопических операций является обоснованным и сопровождается невысоким процентом осложнений. Бисегментэктомия 2,3 и атипичные резекции передних сегментов должны преимущественно выполняться лапароскопически.

Профилактика неспецифических осложнений после резекций печени у больных пожилого и старческого возраста

Лядов В. К.

Место работы: ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр»

e-mail: vlyadov@gmail.com

Цель исследования. Изучить влияние стандартизированного протокола периоперационного ведения пациентов пожилого и старческого возраста с опухолями печени на частоту осложнений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Материалы и методы. Проведен сравнительный анализ результатов 122 плановых резекций печени (2013–2016 гг.), проведенных у 99 больных в возрасте до 70 лет, и 30 аналогичных вмешательств, выполненных у 29 более пожилых пациентов. Среди пациентов старше 70 лет была отмечена значительно более высокая частота сопутствующих заболеваний сердечно-сосудистой системы, в то время как у более молодых пациентов значительно чаще проводилась предоперационная химиотерапия.

Результаты. Различий между группами по объему операций, продолжительности кровопотери, длительности вмешательств отмечено не было. Число тяжелых (III–IV ст. по классификации Dindo-Clavien) осложнений у пациентов до и старше 70 лет, соответственно, составило 22% и 20%, летальных исходов – 6% и 7%. Несмотря на сопоставимую долю обширных резекций в группах пациентов, у более пожилых пациентов чаще развивалась печеночная недостаточность (13 против 7%). Неспецифические осложнения развились у 3 пациентов: пневмония и сердечная недостаточность в группе больных до 70 лет, и фибрилляция предсердий в группе пожилых пациентов.

Выводы. Применение стандартизированного протокола периоперационного ведения пациентов, нуждающихся в резекции печени, позволяет снизить число неспецифических осложнений операции вне зависимости от возраста.

Аутотрансплантация фрагментов желудочно-кишечного тракта для реконструкции глотки и шейного отдела пищевода у онкологических больных

Ратушный М. В.

Место работы: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

e-mail: mvr75@mail.ru

Цель исследования. Оценить отдаленные результаты хирургического лечения у пациентов с реконструктивным лечением глотки и шейного отдела пищевода с помощью аутотрансплантации фрагментов желудочно-кишечного тракта.

Материалы и методы. В клинике за период с 1995 по 2015 г. накоплен опыт микрохирургической реконструкции глотки фрагментами желудочно-кишечного тракта у 92 пациентов

ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

со злокачественными опухолями гортаноглотки и гортани в возрасте от 15 до 69 лет. У 70% больных была установлена III–IV стадия заболевания. Во всех случаях были сформированы обширные дефекты слизистой оболочки гортаноглотки и шейного отдела пищевода. В качестве пластического материала нами использованы следующие висцеральные аутоотрансплантаты: желудочно-сальниковый лоскут – 40, толстокишечно-сальниковый лоскут из фрагмента поперечной ободочной кишки с питанием на средних ободочных сосудах – 29, тонкокишечный лоскут – 16, лоскут из фрагмента сигмовидной кишки – 1, лоскут из фартука большого сальника – 5, толстокишечно-подвздошный лоскут – 1. У 10 больных после восстановления пищевода функции с использованием аутоотрансплантатов из фрагментов тонкой и толстой кишки была восстановлена и голосовая функция путем трахеопищеводного шунтирования с установкой голосового протеза.

Результаты. Сроки наблюдения за оперированными пациентами колеблются от 2 месяцев до 16 лет. В 5% наблюдений был отмечен некроз аутоотрансплантата. Питание через рот было восстановлено у 95% оперированных больных после аутоотрансплантации висцеральных лоскутов. Существенных осложнений со стороны органов брюшной полости мы не отметили. Во всех случаях после установки голосового протеза была восстановлена речевая функция. Способ аутоотрансплантации подвздошно-толстокишечного лоскута позволил в один хирургический этап выполнить не только удаление пораженных опухолью органов, но и одновременно восстановить утраченные пищеводную и голосовую функции, при этом, не прибегая к помощи искусственных протезов, а используя только собственные ткани.

Выводы. Наличие группы больных перешагнувших десятилетний рубеж после операций, находившихся на грани операбельности, свидетельствует о том, что применение сложных реконструктивных операций, значительно расширяет границы резектабельности опухолей и улучшает результаты лечения данной категории больных. Применение метода аутоотрансплантации висцеральных лоскутов способствует улучшению качества жизни пациентов и скорейшей их медицинской и социальной реабилитации.

Первое в России многоцентровое рандомизированное исследование эффективности неоадьювантной химиолучевой терапии с последующей гастрэктомией D2 и адьювантной химиотерапией у больных местно-распространенным раком желудка

Скоропад В.Ю.¹, Афанасьев С.Г.², Гамаюнов С.В.³, Максимов А.Ю.⁴, от имени группы исследователей.

Место работы: ¹ Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – Филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; ² Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН; ³ БУ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ Чувашии; ⁴ ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ

e-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru

Цель. Улучшение результатов лечения больных местно-распространенным раком желудка.

Материалы и методы. Исследование начато в феврале 2016 г. и в течение двух-трех лет планируется включение 80 больных с равным распределением между группами. Основные критерии включения больных в исследование

следующие: первичный, морфологически подтвержденный рак желудка cT3–4N0–3, M0 (UICC7 издание, 2009); отсутствие распространения опухоли на пищевод и двенадцатиперстную кишку; возраст больных от 18 до 75 лет; статус активности по ECOG ВОЗ 0–2; адекватные показатели кровотока, функции почек и печени; отсутствие активных инфекционных, психических заболеваний, выраженных аллергических состояний, а также другой патологии, которая может помешать проведению предусмотренных протоколом лечебных и диагностических мероприятий. Перед включением в исследование больные должны подписать информированное согласие. Критерии исключения больных из исследования следующие: наличие отдаленных метастазов по данным клинического обследования, включая лапароскопию (в том числе Су+ по данным цитологического исследования лаважа брюшной полости); опухолевые осложнения, препятствующие проведению неоадьювантной терапии; наличие вторых, синхронных и метакронных, злокачественных опухолей; гиперчувствительность к препаратам платины, капецитабину, фторурацилу или их компонентам; нежелание больного продолжать участие в исследовании. Центральная рандомизация проводится до начала лечения. Больным первой (исследуемой) группы будет проведено лечение в составе: неоадьювантная химиолучевая терапия с последующей гастрэктомией D2 и адьювантной химиотерапией. Больным второй (контрольной) группы будет выполнена гастрэктомия D2 и адьювантная химиотерапия. Лучевая терапия проводится в РОД 2 Гр до СОД 46 Гр, 5 раз в неделю. Облучение осуществляется высокоэнергетическими фотонами на линейном ускорителе электронов. Применяется конформное облучение. Продолжительность курса облучения с учетом выходных дней – 31 день. Клинический объем облучения (CTV) включает весь желудок, лимфатические коллекторы перигастральные и в области чревного ствола и его ветвей (1–13 группы); планируемый объем облучения (PTV) превышает клинический на 1 см.

Химиотерапия проводится следующими препаратами: капецитабин в дозе 1850 мг/м² per os за два приема с интервалом 12 часов в течение всего курса лучевой терапии. Первый прием препарата – за 1 час до каждого сеанса облучения. Оксалиплатин в дозе 85 мг/м² вводится внутривенно капельно один раз в три недели (1 и 21 дни). Интервал от окончания химиолучевой терапии до операции составляет 5–6 недель, в зависимости от наличия и степени выраженности токсических реакций.

Повторно проводится обследование, включающее СКТ органов брюшной и грудной полостей, которое является основным исследованием в клинической оценке ответа опухоли на неоадьювантную терапию. Выбор объема оперативного вмешательства осуществляется в зависимости от локализации, размеров и морфологического строения опухоли; объем лимфодиссекции соответствует D2.

Степень терапевтического патоморфоза оценивается по шкале, предложенной Японским обществом исследований рака желудка. Адьювантная химиотерапия проводится по следующим схемам: CAPOX, FOLFOX (по выбору исследователя). Планируется проведение 4 циклов в исследуемой группе и 6 – в контрольной. Сроки начала химиотерапии – не позднее 4–6 недель после операции. Оценка токсичности неоадьювантной химиолучевой терапии и адьювантной химиотерапии проводится с помощью шкалы токсичности NCI CTC, версия 3.0. Модификация доз лучевой и химиотерапии будет производиться в соответствии с утвержденными протоколом правилами.

ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

Оценка течения послеоперационного периода будет произведена на основании анализа частоты и структуры послеоперационных осложнений, а также их степени тяжести по шкале Clavien-Dindo. После завершения лечения больные будут наблюдаться в сроки 3–6–9–12–18–24–30–36 мес. Обследование включает физикальное обследование; УЗИ, ФГС, рентгенографию легких, опухолевые маркеры (СЕА, СА125, СА19–9) – два раза в год или по показаниям. СКТ органов брюшной полости – один раз в год или по показаниям.

Другие методы (рентгенологические, радионуклидные, т. д.) – по показаниям. Выживаемость будет рассчитана методом Kaplan-Meier. Общая и безрецидивная выживаемость рассчитываются от даты рандомизации. Для сравнения кривых выживаемости будет использован логарифмический ранговый критерий. Непрерывные данные будут сравниваться с помощью теста Mann-Whitney; точный тест Fisher's будет использован для сравнения категориальных данных, оценки зависимости между клиническими и лабораторными факторами и их связи со степенью терапевтического патоморфоза. Значение $P < 0.05$ будет считаться статистически значимым. Статистический анализ будет проведен с помощью программы SPSS, версия 20.0. Данные будут проанализированы по принципу «intention to treat». В августе 2016 г. исследование зарегистрировано на веб-сайте Российского общества клинической онкологии, включено в регистр клинических исследований, проводимых в РФ (http://www.rosoncology.ru/clinical_study/register/).

Результаты. На август 2016 г. в исследование включено 14 больных. В результате проведения исследования планируется оценить непосредственную эффективность (по критерию степени терапевтического патоморфоза) и безопасность (по критерию частоты и степени выраженности послеоперационных осложнений и летальности) неoadъювантной химиолучевой терапии.

Также будут изучены: точность дооперационного стадирования рака желудка; профиль безопасности (токсичности) неoadъювантной химиолучевой терапии по шкале NCIS–CTC; степень клинической регрессии первичной опухоли и регионарных лимфогенных метастазов (по данным СКТ); динамика ряда иммуногистохимических и молекулярно-биологических показателей на различных этапах комплексного лечения; результаты лечения по критерию частоты и времени развития рецидивов и метастазов; 1-, 2-, и 3-летней выживаемости.

Заключение. В результате проведенного многоцентрового рандомизированного исследования будет сделано заключение о воспроизводимости, безопасности и эффективности предложенной схемы неoadъювантной химиолучевой терапии у больных местно-распространенным раком желудка.

Применение рентгенокинематографии в изучении функции пищеварительного тракта после гастрэктомии по поводу рака

Седаков И. Е., Богданов Б. А., Попович А. Ю., Ладур А. И., Заика А. Н., Поливанов А. К., Готовкин С. И., Марусов О. Н., Амелист В. Б., Айан А. Б.

Место работы: Республиканский Онкологический Центр им. академика Г. В. Бондаря, г. Донецк
e-mail: balaban-med2@mail.ru

Цель исследования. Оценить посредством рентгенокинематографии восстановление резервуарной, моторно-эвакуаторной и частично защитной функции желудка после гастрэктомии с использованием методики восстановления

непрерывности пищеварительного тракта по методике академика Г. В. Бондаря.

Материалы и методы. Гастрэктомия с восстановлением непрерывности пищеварительного тракта по методике акад. Г. В. Бондаря выполнена 240 больным, рентгенокинематография выполнена 49 из них. Исследование проводили с помощью рентгенаппарата EDR-750 (Венгрия) в режиме реального времени. В качестве контраста использовали «барвикс». Длительность исследования пациента – 9–12 минут. Доза облучения каждого пациента в среднем составила 9,1 мЗв. Пациенты исследовались в вертикальном положении, в условиях «трохоскопии» и в положении Тренделенбурга.

Результаты работы. Рентгенокинематография была применена для оценки функциональной полноценности «муфтообразного» пищеводно-кишечного анастомоза, тонкокишечного резервуара, тощекишечно-двенадцатиперстного анастомоза, способа восстановления непрерывности пищеварительного тракта после гастрэктомии, включающего в себя формирование муфтообразного пищеводно-кишечного анастомоза, тонкокишечного резервуара и восстановления пассажа по двенадцатиперстной кишке.

Рентгенокинематография муфтообразного пищеводно-кишечного анастомоза позволяет оценить механизм его антирефлюксного действия. Анастомоз представлен муфтой из Т-образной петли тонкой кишки, окутывающей пищевод, и аналогом газового пузыря, образующимся вследствие попадания заглатываемого воздуха из тонкой кишки в выше-названную муфту. Перистальтирующая петля тощей кишки образующая муфту, окутывающую пищевод, обеспечивает порционное поступление пищи из пищевода в отводящую петлю тощей кишки. Газовый пузырь, образованный вследствие попадания заглатываемого воздуха из пищевода в отрезок кишки и раздувающий муфту, препятствует рефлюксу кишечного содержимого в пищевод. Во всех проведенных исследованиях пищевод переходит в кишку под углом, который представляет собой аналог угла Гиса.

Рентгенокинематография тонкокишечного резервуара между пищеводно-кишечным анастомозом и тощекишечным двенадцатиперстным анастомозом, показывает задержку контрастного вещества в сформированном резервуаре до 60 минут, через 90 минут резервуар опорожняется наполовину, что свидетельствует о восстановлении утраченной резервуарной функции желудка в сформированной конструкции. Средний объем формируемого резервуара составляет 450 см³.

Тощекишечно-двенадцатиперстный анастомоз во всех случаях визуализируется по наличию газового пузыря в культе двенадцатиперстной кишки. Газовый пузырь в культе двенадцатиперстной кишки образуется путем заглатывания воздуха при приеме контрастного вещества. При этом его перемещению образовавшегося газового пузыря к пищеводно-кишечному анастомозу препятствует изгиб петли тощей кишки, образующей резервуар. Именно газовому пузырю культы двенадцатиперстной кишки принадлежит ведущая роль наряду со сфинктерами двенадцатиперстной кишки: Кападжи, Окснера в порционном прохождении контраста из резервуара в двенадцатиперстную кишку.

Заключение. Проведение рентгенокинематографии значительно расширяет диагностические возможности определения функции пищеварительного тракта у больных после гастрэктомии и является важным дополнением к обычному рентгеновскому исследованию.

Разработанный способ восстановления непрерывности пищеварительного тракта после гастрэктомии обеспечивает

ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

удовлетворительное «качество жизни» пациентов за счет отсутствия рефлюкс-эзофагита и стеноза ПКА, воссоздания резервуарной функции желудка и его замыкательного аппарата и восстановления пассажа пищи через двенадцатиперстную кишку.

Его следует внедрять в клиническую практику, так как она является неотъемлемой частью современных методов исследования анатомо-физиологических особенностей различных видов анастомозов.

Проведение рентгенокинематографии значительно расширяет диагностические возможности исследования пищеварительного тракта у больных после гастрэктомии с целью улучшения диагностики и позволяет оценить функциональные результаты хирургических вмешательств на пищеварительном тракте.

Стандартизованная техника лапароскопической панкреатодуоденальной резекции

Лядов В. К.

Место работы: ФГАУ «Лечебно-Реабилитационный центр» Минздрава России

e-mail: vlyadov@gmail.com

Цель исследования. Лапароскопическая ПДР (ЛПДР) – одно из перспективных направлений хирургической панкреатологии. В тоже время безопасность лапароскопического доступа при выполнении ПДР до настоящего времени не оценена в клинических исследованиях. Одним из способов минимизации количества хирургических осложнений в лапароскопической хирургии является стандартизация методологии выполнения вмешательства. Представляем наш начальный опыт ЛПДР.

Материалы и методы. В период с августа 2014 по март 2016 г в отделении онкохирургии ФГАУ ЛРЦ выполнено 23 ЛПДР. В 19 случаях вмешательство закончено лапароскопически, в 3-х случаях потребовалась конверсия доступа ввиду выявленной инвазии мезентерикопортального венозного ствола либо неконтролируемого лапароскопически кровотечения. Представляем анализ вмешательств, при которых не проводилась конверсия доступа. Все операции выполнены одним хирургом. Вмешательство проводили из 4-х троакаров. Реконструкцию выполняли на одной петле тонкой кишки: интракорпорально формировали панкреатоэнтеро- и гепатикоэнтероанастомозы; после минилапаротомии и удаления комплекса формировали экстракорпоральный гастроэнтероанастомоз. Распределение по гендерному принципу: 7 мужчин, 12 женщин. 12 пациентов оперировано по поводу рака головки поджелудочной железы, 7 – по поводу ампулярного рака.

Результаты. Медиана продолжительности операции составила 420 мин. (400;465), кровопотеря 200 мл (100;300). Медиана пребывания в стационаре 12 дней (9;16). Осложнения развились у 13 больных. В тоже время тяжелые осложнения (градация 3в и более по шкале Dindo-Clavien) отмечены у 4-х больных. Клинически значимые послеоперационные панкреатические фистулы развились у 2-х больных. Умерло двое пациентов. В одном случае причиной летального исхода явился тяжелый некроз культи поджелудочной железы, еще в одном – позднее профузное внутрипросветное кровотечение. Повторная госпитализация потребовалась в одном случае.

Выводы. Стандартизация техники выполнения вмешательства один из действенных способов профилактики тяжелых послеоперационных осложнений после ЛПДР.

Хирургическое лечение больных опухолями надпочечников

Мурадян А. Г., Толкачев А. О., Костин А. А., Воробьев Н. В.

Место работы: Филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, клинический ординатор кафедры урологии и оперативной нефрологии с курсом онкоурологии медицинского факультета Медицинского института ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»

e-mail: mdmuradyan@gmail.com

Актуальность. По данным компьютерной томографии, распространенность впервые выявленных опухолей надпочечников составляет от 0,3 до 4,4% (в среднем 0,6%) и этот показатель увеличивается с возрастом.

Около 80% пациентов с опухолями надпочечников представлены нефункционирующей аденомой, 5% – субклиническим синдромом Кушинга, 5% – феохромоцитомой, 1% – альдостеромой, <5% аденокортикальным раком и 2,5% метастатическим поражением надпочечника; остальная часть представлена ганглионевромами, миелолипомами или доброкачественными кистами

Злокачественные опухоли надпочечников, такие как аденокортикальный рак (АКР) и злокачественная феохромоцитома (ЗФХЦ) имеют особо агрессивное течение, обуславливающее высокую летальность у данной категории пациентов, особенно на поздних стадиях заболевания. В связи с этим, существует статистически значимая разница по выживаемости больных, в зависимости от сроков выявления и начала лечения. В статье представлен анализ результатов хирургического лечения пациентов с опухолями надпочечников.

АКР встречается ≈0,5–2 случая на млн. населения в год, феохромоцитома (ФХЦ) – 2–8 на млн., при этом, только 10–17% из них являются злокачественными.

Цель работы. Анализ результатов хирургического лечения больных опухолями надпочечников.

Материалы и методы. В исследование включено 55 пациентов с ИН, которым в период с 1999 по 2014 годы в отделении онкоурологии МНИОИ им. П. А. Герцена проведено хирургическое лечение.

Методы стандартного обследования: опрос, физикальный осмотр, КТ с контрастированием, МРТ, в некоторых случаях, ПЭТ/КТ. Проводили исследование гормонального профиля и, после исключения ФХЦ, по показаниям, выполняли тонкоигольную аспирационную биопсию или биопсию под УЗ-контролем с последующими цитологическим или морфологическим исследованиями.

Лапароскопическую адреналэктомию (АЭ) выполняли при локализованном опухолевом процессе, в остальных – открытую АЭ, с расширением объема при наличии показаний. В послеоперационном периоде, при необходимости, больные получали заместительную гормональную терапию.

Опухоли, представленные АКР, оценивали по шкале Weiss, злокачественность ФХЦ выявлялась при наличии рецидива или метастазов.

Статистические данные оценивали при помощи программного пакета STATISTICA.

Результаты. Мы наблюдали 12 (21,8%) мужчин и 43 (78,2%) женщины в возрасте от 17 до 75 лет (медиана – 50±13 лет). Поражение левого надпочечника отмечено у 35 (63,6%) больных, правого – 20 (36,4%). Левый надпочечник был поражен АКР у 15, а правый – у 10 больных, ЗФХЦ – в 3 и 1 случаях, соответственно. Солитарные опухолевые узлы были выявлены у 54 пациентов, у одной из пациенток с АКР наблюдали 3 опухолевых узла.

Учитывая относительно недавнее начало оценки гормональной активности опухолей надпочечников, только 10 пациен-

РАК ЛЕГКОГО

там (АКР – 6, ФХЦ – 3, аденома коры – 1) выполнено данное исследование. Уровень кортизола (в 8 утра) среди больных АКР составил $662,8 \pm 342,2$ ($260-1117$) нмоль/л, уровни МПК у больных ФХЦ: метанефрин – 346 ± 1217 ($150-2704$) мкг/сутки, норметанефрин – 879 ± 242 ($708-1050$) мкг/сутки. Среди 6 пациентов в группе АКР, повышение уровня кортизола выше референсных значений выявлено у 3 пациентов, в группе больных ФХЦ повышение уровня МПК определялось у 4 больных. У 4 (16,7%) пациентов с АКР наблюдались проявления повышенной продукции гормонов коры надпочечников в виде синдрома Иценко-Кушинга и гирсутизма.

Предоперационная тонкоигольная аспирационная биопсия (ТИАБ) под контролем УЗИ, выполнялась в 6 (11%) случаях, толстоигольная – в 4 (7,4%) случаях. При цитологическом исследовании диагноз подтвержден в 5 (83%) случаях из 6, однако, при морфологическом исследовании, ни в одном случае, не удалось подтвердить диагноз.

Средний диаметр опухолевых образований по данным планового морфологического исследования составил 85 ± 54 ($11-200$) мм, при АКР – 98 ± 59 ($11-200$) мм, ЗФХЦ – 85 ± 7 ($80-90$) мм.

Среди 55 адреналэктомий, 18 (32,7%) выполнены лапароскопическим доступом, 36 (65,5%) – открытым, 1 (1,8%) – видеоассистированным. Среди них, забрюшинная лимфаденэктомия с ипсилатеральной стороны выполнена в 14 (25,5%), комбинированные операции с резекцией соседних органов – 7 (12,7%), тромбэктомия с резекцией нижней полой вены – в 3 (5,5%) случаях.

Медиана времени операций составила 100 ± 73 минут, при открытых хирургических вмешательствах – 183 ± 55 минут, лапароскопических – 60 ± 30 минут. Объем кровопотери – 300 ± 1136 мл.

По данным планового морфологического исследования, у 24 (43,6%) пациентов опухоли имели доброкачественный характер, у остальных 31 (56,4%) – злокачественный. Распределение больных в зависимости от морфологической структуры опухоли представлено в таблице 1.

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от этиологии опухоли

Этиология опухоли	Вид опухоли и количество больных	
	Вид опухоли	n %
Опухоли коркового слоя (коры)	Аденома	9 16,4
	Кортикостерома	2 3,7
	АКР	25 45,4
Опухоли мозгового слоя	ФХЦ	9 16,4
	ЗФХЦ	4 7,3
Другие опухоли	Миелолипома	3 5,4
	Лимфангиома	1 1,8
	Гемангиоэндотелиома	1 1,8
	Гематома	1 1,8

Распределение больных АКР по стадии заболевания: I ст. – 2 (8%), II ст. – 11 (44%), III ст. – 8 (32%), IV ст. – 4 (16%). Медиана баллов при микроскопической оценке по шкале Weiss составила $8 \pm 1,7$ (4–9) баллов: при I ст. – $6 \pm 1,4$ (5–7), II ст. – $6 \pm 1,8$ (4–8), III ст. – 8 ± 1 (6–8), IV ст. – $9 \pm 0,6$ (8–9).

Забрюшинная лимфаденэктомия выполнена 14 (25,5%) пациентам. При этом, количество удаленных лимфатических узлов, по данным планового морфологического исследования, составило $3,5 \pm 6,7$ (3–20), при этом, в 2 (14,3%) случаях выявлено вторичное поражение лимфатических узлов.

В послеоперационном периоде у 10 больных наблюдались послеоперационные осложнения II (нижнедолевая пневмония, надпочечниковая недостаточность) и IIIa (тромбоз вен нижних конечностей с развитием ТЭЛА, гидроторакс) степеней согласно классификации Clavien-Dindo, которые были успешно излечены. Заместительную терапию глюкокортикоидными (ГКС) проводили у 6 (86%) и гормонами коры надпочечников у 1 (14%) пациента.

Прогрессирование опухолевого процесса, после проведенных хирургических вмешательств, наблюдали у 14 (56%) больных АКР в сроки от 1 до 143 месяцев и у 4 (100%) пациентов из группы ЗФХЦ (что и позволило диагностировать их злокачественный потенциал), в виде местного рецидива и/или метастазирования (регионарного и отдаленного). При комплексном обследовании у 5 выявлен рецидив в ложе удаленного надпочечника, у 7 – отдаленное метастазирование (в контралатеральный надпочечник – 3, легкое – 1, лимфатические узлы средостения – 1, лимфатические узлы шеи – 1, большой сальник – 1). У одной пациентки, после 30 месяцев наблюдения был выявлен АКР контралатерального надпочечника.

Отдаленные результаты удалось проследить у 84% больных в группе АКР. Время наблюдения за больными варьирует от 2 до 167 месяцев, с медианой 64,5 (IQR22–111) месяцев. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) и 5-летняя общая и опухолеспецифическая выживаемости (ОСВ и ОВ) составили: I ст. – 93 мес. и $67 \pm 13\%$, II ст. – 30 мес. и $75 \pm 21\%$, III ст. – 18 мес. и $67 \pm 27\%$, IV ст. – 10 мес. и $25 \pm 21\%$.

Время наблюдения за больными со ЗФХЦ варьирует от 12 до 102 месяцев, с медианой 60 (IQR18–102) месяцев. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 26 (IQR15–38) месяцев, 5-летняя ОСВ и ОВ составили – $33 \pm 27\%$. При проведении многофакторного регрессионного анализа по Коксу не выявлено достоверных прогностических факторов влияющих на ВБП и ОВ, что, вероятнее всего, связано с малой выборкой пациентов.

Умерли 8 (32%) пациентов с АКР в период наблюдения, после окончания лечения по причине прогрессирования основного заболевания, в группе ЗФХЦ – 1 (25%) пациент.

Выводы. Таким образом, лечение АКР и ЗФХЦ, в настоящее время, является одной из трудных и актуальных задач современной онкологии. Учитывая, что в настоящее время наиболее эффективным методом их лечения является хирургический, основной задачей является выявление и оперативное лечение данных опухолей на более ранних стадиях заболевания, что позволяет улучшить результаты безрецидивной и общей выживаемости. По нашему мнению, целесообразно расширение показаний к объемам хирургического лечения при первично выявленных генерализованных формах с наличием солитарных метастазов, а также активная хирургическая тактика при прогрессировании опухолевого процесса.

Роль экспрессии белка нуклеофозмина в молекулярном патогенезе ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы

Райхлин Н. Т., Букаева И. А., Пробатова Н. А., Поддубная И. В., Семенова А. А., Смирнова Е. А., Шабанов М. А.

Место работы: ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва
e-mail: box9939@mail.ru

Цель. Особенностью ALK-позитивной анапластической крупноклеточной лимфомы (ALK+АККЛ) является экспрессия

РАК ЛЕГКОГО

сливного онкогенного белка NPM-ALK (или ALK)-продукта химерного гена, образующегося при транслокации t(2;5) (p23; q35), в результате которой «молчащий» в лимфоидных клетках ген киназы анапластической лимфомы (ALK) переходит под контроль мощного промотора гена NPM.

Полагают, что онкогенные свойства белка NPM-ALK определяются главным образом активностью тирозинкиназного домена цитоплазматической части белка ALK, тогда как роль белка NPM в этом процессе остается недостаточно изученной.

Материалы и методы. Исследованы 14 случаев классического варианта ALK+АККЛ, охарактеризованных морфологически и иммуногистохимически в соответствии с требованиями классификации ВОЗ. Иммуногистохимические исследования сливного белка NPM-ALK и белка NPM проводили с использованием соответствующих моноклональных антител. Для более полной характеристики пролиферативной активности опухолевых клеток наряду с исследованиями экспрессии NPM, характеризующего скорость клеточной пролиферации, проводили исследование экспрессии антигена Ki-67 (индекс Ki-67), отражающего количество пролиферирующих клеток.

Результаты. В опухолевых клетках выявлялась экспрессия сливного NPM-ALK белка и белка NPM. При этом в подавляющем большинстве клеток отмечена очень высокая (21%) и высокая (68%) экспрессия NPM; в 11% клеток зарегистрирована умеренная экспрессия белка. Разрастание опухолевых клеток с высокой интенсивностью экспрессии NPM приводило к полному или частичному стиранию рисунка лимфатического узла и формированию широких полей или скоплению клеток в синусах, паракортикальной зоне, вокруг сохранившихся фолликулов. Количество Ki-67-положительных клеток находилось в пределах от 49 до 80%.

Между уровнем экспрессии NPM и индексом Ki-67 была выявлена четкая достоверная корреляция ($r=0,966$; $p<0,001$). Наблюдаемая в клетках ALK+АККЛ высокая экспрессия NPM, несмотря на утрату одного аллеля гена NPM в результате хромосомных транслокаций, может быть связана с комплексной регуляцией экспрессии NPM в клетках лимфомы, осуществляемой как на транскрипционном уровне, так и на уровне посттрансляционных модификаций, способствующих стабилизации молекул NPM.

Высокая экспрессия NPM и высокие значения индекса Ki-67 свидетельствуют о высоком пролиферативном потенциале клеток ALK+АККЛ. Способность NPM в условиях высокой экспрессии подавлять апоптоз и усиливать репарацию поврежденной ДНК наряду с высокой пролиферативной активностью создают в клетках ALK+АККЛ условия для опухолевой прогрессии.

Кроме того в ряде работ показано участие NPM в реализации и усилении онкогенного действия ключевых молекул активированных в ALK+ АККЛ сигнальных путей – RAS-ERK, PI3K/Akt и STAT3, регулирующих рост, пролиферацию, выживаемость, дифференцировку, метаболизм и миграцию опухолевых клеток.

Заключение. Представленные данные свидетельствуют о том, что в клетках ALK+АККЛ NPM не только обладает самостоятельной онкогенной активностью, повышая пролиферативную активность и выживаемость опухолевых клеток, но также может инициировать онкогенные действия «молчащего» в лимфоидных клетках гена ALK. Взаимодействуя с ключевыми и эффекторными молекулами RAS-ERK, PI3K/Akt и STAT3 – сигнальных путей и являясь непосредственной их мишенью, NPM таким образом является компонентом этих путей. Эти данные вносят вклад в понимание роли NPM в молекулярном патогенезе ALK+АККЛ.

К вопросу о частоте клинически значимых мутаций в генах EGFR и KRAS при немелкоклеточном раке легкого у пациентов Алтайского края

Иванов А.А.¹, Лазарев С.А.¹, Пупкова Е.Э.², Авдалян А.М.¹, Ракуть Д.В.², Лазарев А.Ф.¹

Место работы: ¹ФГБУ Алтайский филиал «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Минздрава РФ, г. Барнаул; ²КГБУЗ «Алтайский онкологический диспансер», г. Барнаул
e-mail: Anatolij0199@yandex.ru

Рак легкого в структуре онкологической заболеваемости по Алтайскому краю в 2015 году у мужчин уверенно занимает лидирующую позицию. К немелкоклеточному раку легкого (НМРЛ) относится 80–85% случаев рака легкого. Одними из самых изученных генетических повреждений при НМРЛ являются мутации в гене EGFR. Исследование статуса мутаций гена EGFR для определения чувствительности НМРЛ к таргетной терапии тирозинкиназными ингибиторами успешно внедрено в клиническую практику. Помимо генетических повреждений вышеуказанного гена при НМРЛ также встречаются с относительно большой частотой мутации в гене KRAS, которые чаще выявляются при раке легких курильщика. Мутации в 2 экзоне гена KRAS хорошо изучены при колоректальном раке и являются противопоказанием к назначению моноклональных антител против лигандсвязывающего домена EGFR. Также мутации гена KRAS считаются маркерами резистентности НМРЛ к лечению ингибиторами тирозинкиназы. Обращает на себя внимание возрастание актуальности изучения частоты и спектра мутаций в гене KRAS при НМРЛ в связи с бурным изучением новых таргетных препаратов, направленных на данные генетические поломки.

Цель. Оценка частоты встречаемости клинически значимых мутаций в генах EGFR и KRAS при немелкоклеточном раке легкого среди разных групп пациентов КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер».

Материалы и методы. Материалом для определения мутаций в гене EGFR и KRAS служила ДНК выделенная из ткани с НМРЛ, фиксированная в 10% нейтральном забуференном формалине от 6 до 24 часов и заключенная в парафин. Ткань, из которой выделялась ДНК, верифицировалась патоморфологом, проводилась оценка характера опухоли, количества опухолевой ткани в материале, при необходимости выполнялась макродиссекция нужного фрагмента. Выделение ДНК из ткани производили с помощью набора FFPE QIAGEN по протоколу производителя на автоматической станции для выделения нуклеиновых кислот и белков QIACube(QIAGEN). Определение мутаций в генах EGFR, KRAS проводили методом аллель-специфичной ПЦП в режиме реального времени. Реакции и анализ результатов проводили на аппарате SFX 96 («BIORAD», США) по протоколам производителей реактивов. Гистологический диагноз аденокарцинома установлен у 174 больных (87,4%), плоскоклеточная карцинома у 24 (12,1%), крупноклеточный рак у 1 (0,5%). Статус курения у больных не учитывался. Среди пациентов было 60(30,2%) женщин и 139 (69,8%) мужчин. Образцы были исследованы на наличие 29 соматических мутаций в гене EGFR и 7 в гене KRAS. В гене EGFR исследованы: T790M, 19 делеций в 19 экзоне, L858R, L861Q, G719S, G719A, G719C, S768I, 3 инсерции в 20 экзоне. В 2 экзоне гена KRAS оценивался статус мутаций G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D.

Результаты. Мутации гена EGFR выявлены в 20 случаях (10%) только среди аденокарцином. У мужчин мутация в гене EGFR обнаружена в 5 случаях (3,5%), из них: 2 – делеции в 19 экзоне, 2 – точечные замены L858R, 1- L861Q. У женщин мутация в гене EGFR обнаружена в 15 случаях (25%), из них:

РАК ЛЕГКОГО

6 – делеций в 19 экзоне, 8 – точечных замен L858R, 1 – инсерция в 20 экзоне. Мутации G719S, G719A, G719C, S768I гена EGFR не встречались в нашей группе пациентов.

Мутации гена KRAS выявлены в 34 случаях (17%), также только среди аденокарцином. У мужчин мутация в гене KRAS обнаружена в 28 случаях (20%), у женщин в 6 (10%). Преобладали – G12C и G12V; G12C выявлена у 19 (56%) из 34 пациентов, G12V обнаружена в 6 (18%) наблюдениях, на долю других исследованных мутаций в гене KRAS (G12A, G12D, G13D) приходилось 26%. Мутации G12S и G12R не встречались в нашей выборке пациентов.

Не обнаружены мутации гена KRAS и EGFR в других гистологических разновидностях НМРЛ при исследовании данной группы пациентов.

Выводы. Мутации в генах EGFR и KRAS встречались только среди аденокарцином легких. Мутации гена EGFR выявлены в 20 случаях (10%) и достоверно чаще встречались у женщин ($p < 0,045$). Частота встречаемости клинически значимых мутаций в гене EGFR среди пациентов КГБУЗ АКОД с аденокарциномой легкого мужского пола составила 3,5% и 25% среди женского пола. Мутантный статус гена KRAS выявлен у 17% больных и достоверно чаще встречался у мужчин ($p < 0,001$). Наличие мутаций гена KRAS отмечалось только в сочетании с диким типом гена EGFR.

Ассоциации полиморфных вариантов генов биотрансформации ксенобиотиков с уровнем хромосомных aberrаций у жителей Кемеровской области больных немелкоклеточным раком легкого

Баканова М.Л.¹, Минина В.И.^{1,2}, Савченко Я.А.¹, Рыжкова А.В.¹, Головина Т.А.^{1,2}, Титов Р.А.¹, Титов В.А.³, Вержбицкая Н.Е.⁴

Место работы: ¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр угля и углехимии Сибирского отделения Российской академии наук», г. Кемерово, Россия; ² ФГБОУ ВПО «Кемеровский государственный университет», г. Кемерово, Россия; ³ Областной клинический онкологический диспансер, г. Кемерово, Россия; ⁴ Кемеровское областное патолого-анатомическое бюро, г. Кемерово, Россия

e-mail: mari-bakano@ya.ru

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о повсеместном росте заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей легкого, изучение предрасположенности, к формированию которых стало в последние годы предметом широкомасштабных исследований во всем мире. Полногеномный анализ ассоциаций (GWAS) уже позволил выявить достаточно большое количество маркеров, ассоциированных с формированием РЛ [Weissfeld et al., 2015], что имеют большое значение в практической онкологии. Многие же ученых привлекает внимание изучение особенностей нетрансформированных клеток онкологических больных, так как это является важным для оценки индивидуальных рисков рака. Так цитогенетические исследования лимфоцитов периферической крови онкологических больных устанавливают превышение хромосомных aberrаций (ХА) у пациентов с онкозаболеваниями [Rossner et al., 2005; Norra et al., 2006; Boffetta et al., 2007; Vodicka et al., 2010; Полещук, 1995; Закурдаева, 2010; Исламов, 2015]. Гетерогенность при формировании ХА, позволяет судить об индивидуальной чувствительности к действию генотоксикантов. В литературе есть сведения о возможности использования генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков (БК) [Засухина, 2005;

Ахмадишина и др., 2007; Григорьева, 2007; Фрейдин, Гончарова, 2007; Shi et al., 2008; Economopoulos et al., 2010], в качестве маркеров риска цитогенетических нарушений. Высокая концентрация предприятий угледобывающего и перерабатывающего комплекса на территории Кемеровской области, обуславливают наличия большого количества химических канцерогенов. Как следствие, в данном регионе высок уровень онкологической заболеваемости, а РЛ стабильно занимает лидирующие позиции [Доклад главного врача ГБУЗ КО ОКОД к. м.н. С. А. Коломица, 2016], среди которого превалирует немелкоклеточная форма.

Цель исследования. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов ферментов БК: CYP1A1(3801T>C) rs4646903, CYP1A2(-163C>A) rs762551, GSTM1 (del), GSTT1 (del), GSTP1(313A>G) rs1138272, GSTP1(341C>T) rs1695 и ХА у больных немелкоклеточным РЛ Кемеровской области.

Материалы и методы. Обследованы 396 жителей Кемеровской области русской национальности, в возрасте старше 40 лет. 174 человека – это больные немелкоклеточным РЛ поступившие на лечение в Кемеровский областной онкологический диспансер. До забора крови для цитогенетического исследования больные не получали химиотерапевтического или радиологического лечения и составили исследуемую группу. 222 человека – это доноры Кемеровского областного центра крови, которые к моменту сбора материала были здоровы, не имели хронических заболеваний, не принимали лекарственных препаратов, в течение 3-х месяцев до начала исследования не подвергались рентгенологическим обследованиям, и составили группу сравнения. Все обследованные доноры заполняли подробную анкету, а также подписывали форму информированного согласия на участие в исследовании.

Материалом для исследования послужила цельная периферическая кровь, забиравшаяся из локтевой вены в асептических условиях. Культивирование лимфоцитов крови для получения препаратов хромосом осуществляли по стандартному полумикрометоду [Hungerford, 1965]. Отбор метафаз, включаемых в анализ, и критерии для регистрации цитогенетических нарушений соответствовали общепринятым рекомендациям [Bucton, 1993]. Полиморфизм генов CYP1A1, CYP1A2, GSTM1, GSTT1, GSTP1 исследовали методом real-time PCR (ООО «СибДНК», г. Новосибирск).

Статистическая обработка материала проводилась с использованием программы «StatSoft Statistica 8.0» и «SNPStats». Для цитогенетических показателей рассчитывали медианы (Me), размах (min-max), средние значения (M), их стандартные ошибки (m), выборочное стандартное отклонение (STD). Распределение всех использованных показателей сравнивалось с нормальным методом Колмогорова-Смирнова. По результатам анализа установлено, что распределение значений частоты ХА отличалось от нормального. На основании этого в дальнейшем для сравнения групп использовали ранговый U-тест Манна-Уитни.

Сравнение частот генотипов проводили с помощью четырехпольной таблицы сопряженности с поправкой Йетса на непрерывность вариации (χ^2). Нулевую гипотезу отвергли при p (достигнутый уровень значимости) $\leq 0,05$. Использовали также поправку на множественность сравнений (поправка Бонферрони (Bonferroni)). Силу ассоциации анализируемых признаков определяли с помощью величины отношения шансов (ORadj), которую высчитывали по модифицированной формуле для малых выборок с коррекцией на пол, возраст, индекс курения. Для ORadj рассчитывали доверительный интервал (CI) при 95% уровне значимости.

Результаты. В результате проведенного исследования установлено, что средняя частота ХА у больных РЛ $2,95 \pm 1,85\%$,

РАК ЛЕГКОГО

что значимо выше, чем у группы сравнения – $1,73 \pm 1,50\%$ ($p = 0,000001$), как по уровню aberrаций хроматидного типа ($2,20 \pm 1,48\%$ против $1,34 \pm 1,26\%$; $p = 0,000001$), так и по уровню aberrаций хромосомного типа ($0,76 \pm 1,15\%$ против $0,40 \pm 0,65\%$; $p = 0,001925$). Исследование полиморфных вариантов генов ферментов БК не выявило статистически значимых различий по распределению генотипов между группами. Анализ распределения частот генотипов показал соответствие равновесию Харди-Вайнберга всех изученных локусов. Далее была изучена взаимосвязь уровня ХА с полиморфными вариантами генов CYP1A1(3801T>C), CYP1A2(-163C>A), GSTM1 (del), GSTT1 (del), GSTP1(313A>G), GSTP1(341C>T).

В группе здоровых доноров никаких ассоциаций между изученными генотипами и ХА выявлено не было. В группе больных РЛ установлен повышенный уровень ХА был у больных немелкоклеточным РЛ, имеющих делеционный генотип гена GSTM1. Аналогичная ситуация сохранялась и для aberrаций хроматидного типа ($2,59 \pm 1,54\%$ против $2,84 \pm 1,77\%$ для генотипа без делеции, $p = 0,004182$). Положительные ассоциации сохраняются после введения поправок на конфаундеры (пол, возраст, курение): между ХА и GSTM1 (del) (ORadj=1,24; 95% CI= 1,09–1,40; radj= 0,005944), и между aberrациями хроматидного типа и GSTM1 (del) (ORadj= 1,25; 95% CI= 1,07–1,42; radj= 0,014699).

Заключение. Продукт гена GSTM1 – фермент второй фазы БК, осуществляющий детоксикацию мутагенных промежуточных метаболитов, образующихся в организме, под действием ферментов первой фазы БК. В литературе имеются большое количество работ об ассоциации GSTM1(del) с раком легкого [Sharma N. et al., 2015, Yang H. et al., 2015, Chen X. P. et al., 2014, Jiang X. Y. et al., 2014]. Кроме того, имеются также данные о повышенном уровне ХА среди больных РЛ жителей Чехии [Vodicka et al., 2010], Словацкой республики [Vodenkova et al., 2015].

Полученный нами повышенный уровень ХА у больных немелкоклеточным РЛ носителей GSTM1 (del) может свидетельствовать о возможном накоплении генотоксикантов в организме данных индивидуумов. Дальнейшее изучение особенностей хромосомного мутагенеза у больных РЛ сделает возможным выделение групп повышенного риска в соответствие с генетическими особенностями индивидуума для организации профилактических мероприятий немелкоклеточного РЛ.

Использование мутации EGFR для оценки эффективности лечения пациентов НМРЛ

Гордеев М. Г.

Место работы: ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер

e-mail: alba352007@yandex.ru

Цель исследования. По данным мировой литературы исчезновение EGFR мутации в плазме пациентов с НМРЛ на фоне терапии ингибиторов тирозинкиназы, является показателем эффективности таргетной терапии. Мы решили провести анализ корреляции мутаций в гене EGFR (L858R и del19ex), в плазме у пациентов с диагнозом НМРЛ получающих химиотерапию и эффективностью лечения.

Материалы и методы. В основу работы положены результаты обследования и лечения 18 пациентов с диагнозом рака легкого в период с 2013 по 2016 год в Республиканском клиническом онкологическом диспансере МЗ РТ. Возраст пациентов колебался от 48 до 70 лет. Пациенты проходили стандартный объем обследования. Все пациенты имели гистологический подтип опухоли аденокарциному. Пациенты включенные

в исследования имели различные стадии от III A до IV стадии. Всем пациентам перед началом химиотерапии выполнялся анализ на наличие мутации EGFR. Пациенты получали различные комбинации химиотерапии у 12 (66,7%) использовался дуплет цисплатин+этопозид, 4(22,2%) пациента получали в рамках клинического исследования дуплет цисплатин+гемзар и 2(11,1%) пациентов в первой линии химиотерапии применялась комбинация таксол+карбоплатин.

Результаты. При анализе на EGFR мутацию у 4(22,2%) пациентов была выявлена мутация L858R и у 14(77,8%) del19ex. По данным анализа мы получили следующие результаты – у 3(16,6%) пациентов на фоне химиотерапии мутация EGFR в плазму пропала мутация. У остальных 15(83,4%) пациентов мутации EGFR сохранилась на фоне химиотерапии. Из 15 пациентов 8(53,3%) по завершению химиотерапии или прерыванию на различных курсах в связи с не эффективностью была назначена таргетная терапия gefetinibом.

Выводы. Сохранение и нарастание титра EGFR мутаций в плазме крови больных НМРЛ может косвенно показывать о не эффективности химиотерапии и позволяет предполагать скорое прогрессирование процесса, и наоборот – исчезновении мутаций EGFR в плазме крове на фоне химиотерапии показатель эффективного лечения.

Сохранение мутации EGFR в плазме крови на фоне химиотерапии у пациентов с диагнозом рак легкого и IIIБ- IV стадиями требует назначения таргетной терапии ИТК как показатель не эффективности лечения.

Оптимальная стратегия «жидкой биопсии» в процессе таргетной терапии аденокарциномы легкого

Зарецкий А. Р.

Место работы: ИБХ им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН

e-mail: a-zaretsky@yandex.ru

Цель исследования. Отработать оптимальную стратегию детекции мутаций опухолевого происхождения в биологических жидкостях пациентов, получающих таргетную терапию, на примере аденокарциномы легкого в процессе лечения ингибиторами EGFR 1–2 поколений.

Материалы и методы. Исследовали образцы ДНК плазмы крови пациентов с аденокарциномой легкого ($n = 114$) в процессе таргетной терапии gefitinibом, erlotinibом или afatinibом. ДНК плазмы крови тестировали: 1) на мутации, детектированные ранее в первичной опухоли данного пациента, 2) на мутацию p. T790M, ассоциированную с приобретенной резистентностью, 3) на активирующие мутации, не обнаруженные в опухоли, для определения специфичности метода. Сравнивали разные технологические подходы к трем этапам анализа – консервированию цельной крови, выделению циркулирующей ДНК и собственно тестированию мутаций. В качестве контрольных образцов использовали референсные панели ДНК фирмы Horizon Dx (США).

Результаты. Мутации опухолевого происхождения были детектированы у 49 (43%) пациентов на этапе ответа на терапию и у 92 (80%) пациентов в момент обнаружения признаков прогрессирования ($p = 0,018$). Мутация p. T790M была обнаружена у 43 пациентов и только в момент прогрессирования. Мутации, не детектированные в опухоли, не были обнаружены ни в одном случае. По итогам сравнения методик оптимальной была признана технологическая цепочка из следующих компонентов: консервант для цельной крови «ПлазмаПротект ДНК» (ООО «Номотек», Россия), набор для выделения циркулирующей ДНК «QiaAmp Circulating Nucleic Acids Kit» (Qiagen, Германия) и наборы для детекции редких мутаций методом

РАК ЛЕГКОГО

ПЦР-РВ «СуперИнсайдер» (ЗАО «Евроген», Россия). Чувствительность метода составила 3–5 копий, избирательность – 0,1%–0,025% в зависимости от типа мутации, что не уступает показателям метода цифровой ПЦР, считающегося «золотым стандартом» для подобных задач.

Выводы. Анализ циркулирующей ДНК плазмы крови с помощью предложенной технологической цепочки является надежным инструментом детекции опухолевых мутаций и динамического мониторинга лекарственной чувствительности. Уровень «мутационной нагрузки» в плазме крови на этапе прогрессирования опухоли значимо выше, чем на этапе ответа на таргетную терапию. Достоверная детекция мутаций, ассоциированных с приобретенной резистентностью, открывает возможность для коррекции терапии на основе результатов неинвазивного мониторинга.

Цитоморфологическая диагностика опухолей легких с использованием иммуноцитохимических исследований

М.В. Савостикова, Е.Ю. Фурминская, Е.С. Федосеева
Место работы: ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва
e-mail: furm@mail.ru

Среди комплексных методов предоперационной диагностики опухолей легких цитологический метод (ЦМ) занимает одно из ведущих мест. Чувствительность метода составляет 89,4–97,3%, специфичность – 79–98%. Диагноз карциномы удается подтвердить при локализации опухоли в прикорневой зоне – в 62%, в средней – в 79% и плевральной – у 88% больных. Однако, при идентификации низкодифференцированных карцином, анапластических раков, метастатических новообразований требуется применение новых, дополнительных, уточняющих методов, таких как иммуноцитохимическое исследование (ИЦХ).

Цель исследования. Оценить возможности иммуноцитохимического метода в цитологической диагностике первичных и метастатических образований легкого с использованием жидкостной технологии Cytospin.

Материалы и методы. Для уточнения гистологической формы новообразования легкого (первичного или метастатического) проведено 440 ИЦХ исследований 118 пациентам (77 мужчин и 41 женщина). Средний возраст пациентов составил 63,6 года (23–84 г.). Большинство пациентов имело клинический диагноз: «рак легкого», в трети случаев врач не исключал и вторичное поражение легкого метастазом другой опухоли. Цитологический материал был получен при трансторакальной пункции от 105 пациентов (89%), при бронхоскопическом исследовании – 7 (5,9%), при аспирации содержимого бронхов – 4 (3,4%). В одном исследовании проводился ИЦХ анализ мокроты (0,85%) и, также в 1 – отпечаток кусочка образования главного бронха (0,85%).

ИЦХ исследования проводились на иммуногистостейнере Вентана (BenchMark ULTRA). Для ИЦХ анализа применяли МКАТ фирмы ДАКО: к общим цитокератинам (клон MNF116, разведение 1:50–1:100), цитокератину 20 (клон KS20.8, разведение 1:25–1:50), цитокератину 5/6 (клон D5/16 B4, разведение 1:50), ТТФ-1 (клон 8G7G3/1, разведение 1:200), хромогранину А (клон DAK-A3, разведение 1:100–1:200), синаптофизину (клонSY38, разведение 1:10–1:20), Cdx2 (клон DAK Cdx2, 1:50), RCC (клон SPM3/4, разведение 1:50), Melan A (клон A103, разведение 1:25), HMB45 (клон HMB45, разведение 1:50), ER α (клон 1D5, разведение 1:60), PR (клон RgR636, разведение 1:50), Thyroglobulin (клон DAK-Tg6, разведение 1:100), CA125 (клон M11, разведение 1:20), CD45

(клон 2B11+PP7/26), белок S100 (поликлональные кроличьи антитела Anti-S100, разведение 1:400), Vimentin (клон V9, разведение 1:100); моноклональные кроличьи антитела Cell Marque: к CD56 (MRQ-42, разведение 1:250), цитокератину 7 (OV-TL 12/30, разведение 1:400). Цитопрепараты докрашивали гематоксилином Майера и заключали в бальзам. Реакции проводились на цитологических монослойных мазках, полученных при накоплении пунктатов в специальной, питательной среде с последующим центрифугированием на системе Cytospin – 3 в режиме 1000 г/мин. в течение 5 минут. С учетом формулировок цитологических заключений материал был распределен на несколько групп:

- уверено поставленный диагноз первичной аденокарциномы легкого (АКЛ),
- предположительное заключение об АКЛ,
- низкодифференцированный рак, возможно, немелкоклеточный,
- дифференциальная диагностика первичной АКЛ и метастаза,
- злокачественная опухоль неэпителиальной природы.

Результаты. Из 118 пациентов 55 был поставлен уверенный цитологический диагноз АКЛ, ИЦХ он подтвердился в 94,5% наблюдений положительной экспрессией СК 7 и ТТФ1. В этой группе заключений в одном варианте АК показала ТТФ-1 негативный фенотип, и также в 1- был выявлен МТС АК кишки, иммуноцитохимически наблюдалась экспрессия Cdx2 и СК20 (при СК7-/ ТТФ-1).

В 6 наблюдениях из 118 диагноз АК легкого был поставлен в предположительной форме. После проведения ИЦХ исследования: в 2 случаях подтвердилась АКЛ (ТТФ1+/СК7+), в 4 экспрессия ТТФ1 отсутствовала.

В 31 наблюдении необходимо было исключить метастаз другой опухоли. После ИЦХ исследования в 13 наблюдениях верифицировали первичную АКЛ (ТТФ1+/СК7+), в 4 – метастаз АК кишки (Cdx2+/СК20+/ ТТФ1-/СК7-), в 4 – метастаз почечно-клеточного рака (RCC+/СК20-/ТТФ1-/СК7-), в 4 – метастаз уротелиальной карциномы (СК20+/ТТФ1-/СК7+) и 2 – метастаз рака молочной железы (RE+/СК20-/ТТФ1-/СК7+).

Пяту часть исследований составили опухоли наиболее сложные для цитоморфологической верификации – низкодифференцированные карциномы. Из 22 наблюдений (18,6%) после ИЦХ исследований 15 оказались первичными АКЛ (ТТФ1+/СК7+). Экспрессия нейроэндокринных маркеров синаптофизина, хромогранина А, CD56 и ТТФ1+ при отсутствии реакций с МКАТ к СК7-/СК20- позволила в 4 наблюдениях утвердительно поставить диагноз МРЛ, в одном – плоскоклеточный рак (СК5/6+/ ТТФ1-/СК7-/СК20-).

Злокачественные опухоли не эпителиальной природы – всего 4 наблюдения, из которых в 2 – метастазы меланомы, подтвержденные ИЦХ реакциями с HMB45, MelanA и белком S100. В 2 случаях требовалось подтвердить или исключить наличие рецидива опухоли легкого не эпителиальной природы (ЭМА-/общие цитокератины -/виментин+) без дополнительных уточнений.

Выводы.

1. Чувствительность ИЦХ исследования в определении первичной карциномы легкого, гистологического типа рака и органной принадлежности метастатических опухолей составила 95,6%.
2. При ИЦХ исследовании АКЛ экспрессия ТТФ-1 наблюдалась в 90,6%. Определение данного маркера в 24% наблюдений позволило уверено диагностировать первичную АКЛ.
3. Применение ИЦХ исследования при низкодифференцированных карциномах и недифференцированных

РАК ЛЕГКОГО

новообразованиях в 53% позволило верифицировать первичную АКЛ и в 27% определить наличие метастаза и его органную принадлежность.

4. При ИЦХ исследовании карцином с низкой дифференцировкой – 20% из них верифицированы как МРЛ, 80% – НМРЛ.
5. Считаю актуальным проведение ИЦХ исследования при первично-множественных опухолевых заболеваниях.
6. Таким образом, использование иммуноцитохимических исследований в диагностике опухолей легких позволяет расширить возможности современных цитоморфологических методов и на дооперационном этапе уточнить гистогенез новообразования, диагностировать первично – множественные поражения, степень распространения патологического процесса.

Первый успешный опыт применения в России нового метода навигационной системы КТ с дополненной реальностью (SIRIO, «система роботизированного контроля операций») для чрескожной (трансторакальной) биопсии легкого, средостения

Манихас Г.М.^{1,2}, Карасева Н.А.^{1,2}, Аносов Н.А.¹, Федоров Е.С.¹, Полежаев Д.А.^{1,2}

Место работы: ¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (отделение лучевой диагностики, хирургическое онкоторакальное отделение), г. Санкт-Петербург; ²ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (кафедра онкологии факультета последипломного образования), г. Санкт-Петербург
e-mail: polezhaevdm@gmail.com

Актуальность. Современное лечение рака легкого (РЛ) невозможно без знания морфо-иммунно-молекулярно-генетической информации об опухоли, а для этого необходимо достаточное количество биоматериала. Чрескожная биопсия (ЧБ) легкого и увеличенных лимфатических узлов средостения является высокоинформативным малоинвазивным методом, позволяющим верифицировать диагноз при опухоли легкого (М.И. Давыдов, Б.Е. Полоцкий 1994; Чиссов В.И. с соавт., 2006). В 1883 г. Н. Leyden выполнил первую ЧБ легкого тонкой иглой с целью уточнения этиологии пневмонии. В последующем происходило как усовершенствование игл, так и усовершенствование способов контроля положения иглы (Ищенко Б.И., 2001; Глаголев Н.А., 2007, Королев Д.Г., 2010, Ghaye V. et al., 2001; Chakhabarti B. et al., 2009; Grasso R.F. et al., 2012, 2013).

Цель. Клиническая верификация и подтверждение преимуществ использования навигационной системы дополненной реальности при проведении ЧБ легких под контролем КТ. В центре исследования – в основном техническая надежность и эффективность в отношении клинического исхода, а также такие аспекты, как соответствие системы определенным стандартам безопасности и возможность адаптировать ее для применения в России.

Материалы и методы. Произведено 43 биопсии 41 пациенту с очаговыми образованиями легкого или средостения. Пол: мужчины (18); женщины (23). Локализации очага: легкое (37); средостение (4). Минимальный размер очага в легком – 6 мм. У одной пациентки выполнена биопсия очаговых образований обоих легких. Критерии включения были следующими: солидные очаги повреждения или фокусы уплотнения по типу «матового стекла» с подозрением на злокачественность; отсутствие доказательств эндобронхиальной опухоли; отсутствие диагноза после бронхоскопии; непригодность УЗ-кон-

троля для ЧБ; способность пациента соблюдать необходимые требования (способность лежать в заданном положении или задерживать дыхание на протяжении нескольких секунд).

Размеры очагов повреждения не ограничивались, минимальный от 5мм. Критерии исключения были следующими: противопоказания для ЧБ (например, аномальная свертываемость крови, ЧБ единственного легкого) или отказ предоставить письменное информированное согласие. Манипуляции выполняли в условиях кабинета КТ-диагностики с монтированной системой SIRIO. Использовали полуавтоматические гильотинные иглы 14G-16G-18G*200 мм. Демографические данные пациентов, особенности и размеры очагов, связанные с процедурой осложнения, качество изображения были документированы и сопоставлены.

Навигационная система дополненной реальности.

Навигационная система дополненной реальности, использованная в данном исследовании, называется SIRIO® (MASMEC Biomedical Division, Modugno, Bari, Italy; ww.masmecebiomed.com) и состоит из блока обработки данных, дисплея и оптического блока, который подает и принимает инфракрасные сигналы, осуществляющие непрерывное наблюдение за положением грудной клетки пациента и иглы, используемой для биопсии. Имеются также пассивные оптические элементы, которые отражают инфракрасный сигнал, исходящий из оптического блока, и осуществляют пространственное наблюдение за иглой и областью вмешательства в трехмерном виртуальном пространстве. Навигационная система дополненной реальности соединяется напрямую с сервером управления спирального КТ с многоканальным детектором, который сохраняет изображения в формате DICOM с первоначального скана груди пациента и создает виртуальную трехмерную модель грудной клетки и внутренних органов. Посредством автоматического алгоритма калибровки система сопоставляет трехмерную виртуальную модель грудной клетки или ее ориентируемые двухмерные отделы с грудной клеткой самого пациента, модифицируя модель в соответствии с движениями груди. Подобная взаимосвязь создается между виртуальной моделью иглы и реальной иглой, которую держит оператор, передавая данные о положении иглы для биопсии, ее ориентации в пространстве, направлении движения, местонахождении по отношению к целевым тканям и ближайшим анатомическим структурам. Все это выводится на дисплей в реальном времени. Система также включает алгоритмы компенсации небольших вариаций позиции и дыхания пациента, что увеличивает точность интервенционной фазы (Grasso R.F. et al., 2012, 2013).

Результаты. ЧБ технически успешно выполнена в 100% случаев. Полученный материал был направлен на цитологическое и гистологическое исследования. Гистологическое подтверждение получено в 83% манипуляций. Осложнения: серьезных не отмечено. Малые осложнения: пневмоторакс у 8 больных(18,6%), у 3 (7%) потребовавший дренирования, кровохаркание у 5 больных (11,6%).

Закключение. Навигационная система дополненной реальности, использованная в данном исследовании, является безопасным, технически надежным и эффективным дополнительным инструментом при проведении ЧБ легких под контролем КТ и позволяет снизить дозу облучения, получаемой пациентами, а также процент неинформативных образцов. Более того, данная система потенциально может увеличить количество процедур, проведенных за определенное время, не увеличивая при этом процент осложнений.

Система подобного типа может с успехом использоваться при сложных диагностических ситуациях, как, например,

РАК ЛЕГКОГО

малые размеры (6–10мм) и расположение (глубина, наличие рядом сосудов, бронхов, булл) очага в легких.

Новый метод ЧБ под контролем навигационной системы КТ (SIRIO) позволяет получить оптимальное количество опухолевого материала с максимальной точностью и информативностью, с минимальной травматичностью для пациента и 100% безопасностью для персонала и заслуживает внедрения в клиниках РФ.

Определение взаимного влияния параметров иммунного статуса и уровня циркулирующих в крови опухолевых клеток (ЦОК) у больных раком лёгкого

Бахтин А. В., Новикова И. А., Златник Е. Ю., Гранкина А. О., Селюткина О. Н., Шульгина О. Г., Золотарева Е. И., Бондаренко Е. С., Загора Г. И., Ульянова Е. П.

Место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава РФ

e-mail: grankina.anastasia@mail.ru

Сведений об избегании ЦОК иммунного надзора при раке легкого (РЛ) очень мало, в связи с чем детекция их уровня с детальным определением иммунного статуса может дать важную оценку взаимодействия опухолевых и иммунокомпетентных клеток, для анализа их роли при различных видах онкопатологии.

Цель. Оценить частоту выявления опухолевых клеток циркулирующих в крови опухоленосителя при генерализованных формах рака легкого, а также их взаимоотношение с иммунокомпетентными клетками крови.

Материалы и методы. Исследование проведено 20 больными раком легкого IV стадией заболевания (Т 2–3N2–3M1; 52–75 лет). У 11 человек (55%) гистологический тип опухоли соответствовал немелкоклеточному раку, у 9 (45%) – мелкоклеточному. Анализ образцов крови на наличие ЦОК осуществляли на системе CellSearch с использованием набора реагентов CELLSEARCH® CTC Kit. По количеству ЦОК больные были разделены на группы с низким количеством (до 10) ЦОК, со средним (от 11 до 100) ЦОК, и высоким (свыше 100) ЦОК. Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов определяли на проточном цитометре BD FACSCantoll. Протоколы интерпретации данных включали определение основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови, количества Т-регуляторных клеток (CD4+CD25+CD127dim), NKT-клеток, двойных негативных CD3+/CD4-/CD8- (DN) и двойных позитивных CD3+/CD4+/CD8+ (DP) Т-лимфоцитов, количества активационных маркеров (CD25, CD38, CD95, HLADR) на Т-хелперах (CD3+CD4+) и ЦТЛ (CD3+CD8+).

Результаты. ЦОК были выявлены у 80% больных в количестве от 1 до 980 клеток в 7,5 мл крови, при НМРЛ в 91%, при МРЛ в 66,7%. Доля больных раком легкого с количеством ЦОК от 1 до 10 клеток составила 50%, с уровнем ЦОК от 11 до 100 и свыше 100 клеток, по 25%. При МРЛ количество ЦОК находилось в пределах от 1 до 980, тогда как при НМРЛ от 1 до 13 клеток. У 60% больных МРЛ количество выявленных ЦОК превышало 100 клеток. У 80% больных НМРЛ уровень ЦОК соответствовал низким и у 20% средним значениям.

При высоком уровне ЦОК отмечено достоверно более низкое процентное содержание CD3+CD4+ лимфоцитов по сравнению с показателями больных, у которых ЦОК были обнаружены в количествах до 100. Противоположные различия отмечены для CD3+CD8+CD38+, хотя по общей

субпопуляции CD3+CD8+ лимфоцитов они не установлены. Уровень лимфоцитов с иммунофенотипом активированных цитотоксических Т-клеток в 2–3 раза выше у больных с максимальным содержанием ЦОК по сравнению с остальными группами.

Выявлены статистически достоверные различия для В-лимфоцитов, относительное содержание которых в 3 раза ниже, чем в остальных группах, а также для Т-regs, количество которых было в 2 раза ниже, чем у больных с высоким содержанием ЦОК. При этом у больных со средними уровнями ЦОК обнаружено более высокое содержание Т-лимфоцитов обеих основных субпопуляций с маркерами поздней активации CD3+CD4+HLA-DR+ и CD3+CD8+HLA-DR+, которое вследствие значительной индивидуальной вариабельности определялось в виде тенденции.

При проведении корреляционного анализа наличия в крови больных ЦОК и иммунологическими параметрами выявлена сильная отрицательная корреляционная связь ($r = -0,87$) между присутствием в крови ЦОК и CD3+CD4+ клеток. Сильная положительная корреляция ($r = 0,78$) обнаружена между лимфоцитами с иммунофенотипом активированных цитотоксических Т-клеток и наличием ЦОК. Уровень ЦОК демонстрирует сильную корреляционную связь с некоторыми минорными субпопуляциями лимфоцитов: CD3+CD4+CD25+ ($r = 0,74$) и CD3+CD4+CD8+ ($r = 0,67$).

Заключение. Проведенное исследование с использованием системы CellSearch показало высокую частоту выявления ЦОК у больных раком легкого. У больных с высокими значениями ЦОК выявленная положительная корреляция уровней DP (CD3+CD4+CD8+) лимфоцитов и ЦОК, возможно, связана с увеличением выброса незрелых клеток из тимуса.

Этим же можно объяснить и повышение уровня CD3+CD8+CD38+ клеток, однако, то, что подобные изменения не распространяются на лимфоциты с фенотипом CD3+CD4+CD38+, говорит о нарушении Т-хелперного звена на уровне посттимических предшественников. Полученные нами результаты о повышении содержания клеток этой субпопуляции на фоне высокого уровня ЦОК в целом соответствуют представлениям об их негативной роли при распространенных опухолевых процессах.

Работа поддержана грантом РФФИ № 16–34–00244 мол_а «Оценка взаимного влияния уровня циркулирующих опухолевых клеток и параметров иммунного статуса у больных раком легкого».

Фотодинамическая терапия при стенозирующих злокачественных новообразованиях бронхов

Гатьятов Р.Р.¹, Важенин А.В.¹, Гюлов Х.Я.¹, Яйцев С.В.^{1,2}, Лукин А.А.¹, Кулаев К.И.¹, Манцырев Е.О.¹, Миронченко М.Н.¹, Гнатюк Я.А.¹, Тимофеев С.Н.¹, Колосова Е.С.¹, Печерица Е.Д.¹

Место работы: ¹ГБУЗ Челябинский областной клинический онкологический диспансер, 454087, г. Челябинск, Россия; ²ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения России, 454092, г. Челябинск, Россия

e-mail: gat_rud@mail.ru

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

Материалы и методы исследования. В отделении торакальной онкологии ЧОКОД с 2009 по 2014 гг. проведен анализ результатов терапии 122 пациентов с центральным стенозирующим раком легкого. ФДТ проводилась с использованием фотосенсибилизаторов хлоринового ряда («Фотолон»,

РАК ЛЕГКОГО

«Радахлорин») в дозе 1,4–2,1 мг/кг массы тела. Облучение проводили лазерными терапевтическими установками «Лакта-милон» и «Латус» длиной волны 662 нм. Мощность подаваемой дозы составляла 0,8–1,5 Вт, плотность энергии лазерного излучения 200–300 Дж/см². Облучение проводилось путем подведения гибкого моноволоконного кварцевого торцевого световода диаметром 400 или 600 мкм, или световода с микролинзой на конце через биопсийный канал эндоскопа.

Результаты. Эффективность процедуры фотодинамической терапии оценивали по следующим критериям: 1) динамика жалоб: уменьшение одышки, кашля, кровохарканья; 2) эндоскопическая картина; 3) рентгенологическая картина; 4) показатели спирометрии. Контрольные исследования проводились через 4–5 недель после ФДТ.

Результаты. Уменьшение одышки отметили 82 пациента, исчезновение – 1, отсутствие эффекта – 12, усиление – 4; уменьшение кашля – 81 пациент, у 5 – кашель прекратился, у 16 – без эффекта, у 4 – усилился. Кровохарканье уменьшилось у 12 пациентов, у 1 – без эффекта, у 1 – усиление. ($p < 0,0001$). Положительная рентгенологическая и эндоскопическая картина в виде увеличения просвета бронхов, разрешения ателектаза и уменьшения вентиляционных нарушений была выявлена у 88 (72,1%) пациентов ($p < 0,0001$). У 34 (27,9%) пациентов изменений при рентгенологическом контроле не выявлено либо выявлена отрицательная динамика.

Прирост ЖЕЛ в среднем составил 13,4%, ОФВ1 – 18,4%, при этом уменьшение ЖЕЛ и ОФВ1, зарегистрированное у 30,3% исследуемых, составили 14% и 12,5% соответственно ($p < 0,0001$).

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

Отдалённые результаты лечения аденокарциномы легкого с применением адьювантной терапии

Лазутин Ю.Н., Пыльцин С.П., Чубарян А.В., Анистратов П.А., Айрапетова Т.Г., Исаева Р.Г.

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

e-mail: pylserg@yandex.ru

Цель исследования. Ретроспективное изучение отдаленных результатов хирургического и комбинированного лечения больных аденокарциномой (АК) легкого.

Материалы и методы. В исследование включено 247 радикально оперированных больных с I–III стадией АК легкого, находившихся на лечении в торакальном отделении Ростовского НИИ онкологии с октября 1996 г. по ноябрь 2011 г. Средний возраст составил 61,5 года, мужчин было 163 (66%), женщин – 84 (34%). Распределение по стадиям осуществлялось в соответствии с TNM классификацией AJCC 7-th ed. 2010.: I ст. отмечена у 20 (8,1%) больных; II ст. – у 85 (34,4%); IIIA ст. – у 142 (57,4%). Только хирургическое лечение проведено 86 (34,8%) пациентам, хирургическое лечение с адьювантной лучевой терапией (ЛТ) – 64 (21,5%), хирургическое лечение с адьювантной химиотерапией (ХТ) – 90 (36,4%), хирургическое лечение с последовательной адьювантной химиолучевой терапией – 7 (2,8%). Последние 2 группы объединены.

По основным прогностическим факторам существенных различий сравниваемых групп не отмечено. Послеоперационная ЛТ проводилась в режиме конвенционального фракционирова-

ния РОД=2 Гр. 5 раз в неделю до СОД=40 Гр. Адьювантная ХТ проводилась по следующим трем режимам: САР, РЕ, РС. Всего планировалось проведение 4-х курсов адьювантной ХТ с интервалом 3 недели. Лечение в режиме САР получили 37 (38,1%) больных, из них 2 курса – 21 (56,7%), 3 курса – 12 (32,4%), 4 курса – 4 (10,8%); в режиме РЕ – 40 (41,2%) пациентов, из них 2 курса – 14 (35%), 3 курса – 11 (27,5%) и 4 курса – 15 (37,5%). Режим РС использован у 10 (10,3%) больных, 2 курса получили 8, а 4 курса только 2.

Адьювантная ЛТ в полном объеме проведена всем пациентам, в то время как запланированная адьювантная ХТ выполнена только 21 (21,6%) из 97 больных. Общая выживаемость исчислялась со дня выполнения операции до дня смерти или для живущих лиц до дня последнего посещения, различия между группами сравнивались посредством log-rank test. Значение P менее 0,05 считалось статистически достоверным. Медиана последующего наблюдения составила 58 месяцев.

Результаты. К 5-ти летнему сроку наблюдения выявлена тенденция к улучшению общей выживаемости в группе больных, получивших адьювантную ХТ, медиана выживаемости в этой группе достигла 42 мес. по сравнению с 31 мес. в группе хирургического лечения ($p = 0,074$). Каких либо различий в результатах хирургического лечения и хирургического лечения с послеоперационной ЛТ не обнаружено. Иные взаимоотношения выявляются при анализе отдаленных результатов лечения IIIA ст. АК легкого. Отмечено увеличение 5-ти летней общей выживаемости до 27,2% в химиотерапевтической группе больных по сравнению с 10% в группе только хирургического лечения ($p < 0,05$) и медианы выживаемости до 32 мес. против 18 мес. ($p = 0,056$).

Трехлетняя общая выживаемость составила 46% в радиотерапевтической группе и 39% в химиотерапевтической группе. Только к 5-ти летнему сроку наблюдения обозначилась тенденция к улучшению общей выживаемости больных с IIIA ст. АК легкого, которым проводилась адьювантная ХТ на 8,2%, 27,2% против 19% ($p = 0,07$). Обобщенные отдаленные результаты лечения радикально оперированных больных II–IIIА ст. АК легкого представлены в таблице.

Представленные данные демонстрируют достоверное увеличение 5-ти летней общей выживаемости на 15% в химиотерапевтической группе больных до 29,8% по сравнению с группой только хирургического лечения – 14,7% ($p < 0,05$). Сравнительная оценка результатов лечения с группой послеоперационной ЛТ выявила тенденцию к увеличению 5-ти летней общей выживаемости на 12% в химиотерапевтической группе ($p = 0,059$).

Заключение. В последние годы отмечается увеличение удельного веса АК легкого среди других гистологических подтипов немелкоклеточного рака легкого до 54–79%. Несмотря на то, что хирургический метод дает шансы на выздоровление больных с резектабельными опухолями, отдаленные результаты хирургического лечения АК весьма вариабельны, но остаются малоудовлетворительными.

Проведенное ретроспективное исследование демонстрирует достоверное увеличение 5-ти летней общей выживаемости в химиотерапевтической группе больных по сравнению с только хирургическим лечением, при отсутствии позитивного влияния послеоперационной ЛТ на показатели выживаемости. Дальнейшее улучшение выживаемости связывается с индивидуализацией показаний к адьювантной ХТ, основанной на изучении современных предикторов прогноза в комбинации с иммунной и таргетной терапией.

РАК ЛЕГКОГО

Изучение иммуногистохимической экспрессии тимидилатсинтазы и Ki-67 как факторов прогноза аденокарциномы легкого

Пыльцин С.П., Лазутин Ю.Н., Туркин И.Н., Лантева Т.О., Чубарян А.В., Айрапетова Т.Г., Анистратов П.А.

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

e-mail: pylserg@yandex.ru

Цель. Сравнительное иммуногистохимическое исследование (ИГХИ) экспрессии тимидилатсинтазы (ТС) и Ki-67 в зависимости от некоторых характеристик аденокарциномы легкого.

Материалы и методы. ИГХИ образцов опухолевой ткани проведено от 63 радикально оперированных больных аденокарциномой легких (АК). В возрасте 40–59 лет-31(50,2%), 60 лет и старше-32 (50,8%); мужчин-42(66,7%), женщин-21(33,3%); 1ст-31(49,2%), 2 ст-16(25,4%), 3А ст-16(25,4%). Степень дифференцировки: G1–11(17,7%), G2–40(63,5%), G3–12(18,8%). ТС определялась моноклональными антителами 4H4B1, Ki-67 моноклональными антителами MIB-1. Экспрессия ТС оценивалась по интенсивности окрашивания цитоплазмы опухолевых клеток в баллах: 0-отрицательный, 1-низкий, 2-высокий. Для Ki-67 учитывались клетки с отчетливо окрашенным ядром. Индекс экспрессии Ki-67 разделен на: <20%-низкий, 20–30%- высокий, >30%- очень высокий.

Результаты. Сравнительный анализ выявил существенные половые различия высокой экспрессии ТС: у мужчин достигла 73,8%, у женщин 61,9% ($p=0,042$), а также высокого и очень высокого индекса Ki-67 54,7% против 47,6% ($p=0,048$) и 28,6% против 14,3% ($p=0,024$).

Изучение ТС и Ki-67 в возрастных группах не установило достоверных различий высокой экспрессии ТС 83,8% против 58,2% ($p=0,07$) как и высокого и очень высокого индекса Ki-67: 58% против 46,8% и 29% против 18,7%, соответственно. Высокий уровень ТС зарегистрирован у 38 (82,6%) и очень высокий индекс Ki-67 у 30(65,2%) больных с размерами первичной опухоли Т 2. При G2 и G3 опухолях преобладают высокие показатели обоих предикторов ТС в 33(87,5%) и Ki-67 в 28 (70%) случаях.

Также был проведен анализ бессобытийной выживаемости больных с различными уровнями ТС, выявлено что в группе с высоким уровнем экспрессии тимидилатсинтазы она оказалась ниже на 14%, чем в группе с низким и средним уровнем экспрессии, и составляет 74% и 88% соответственно.

Для сравнения, проведен аналогичный анализ бессобытийной выживаемости у пациентов с различным уровнем экспрессии Ki-67, которые были разделены на две группы: с уровнем экспрессии >30% и <30%. Бессобытийная выживаемость составила 78%, против 76% в группе >30% ($p=0,39382$), что позволяет сделать вывод об отсутствии зависимости бессобытийной выживаемости от уровня экспрессии Ki-67.

Заключение. Пролиферативный потенциал АК у женщин значительно ниже, чем у мужчин при отсутствии влияния возрастного фактора. Лица старшего возраста нуждаются в контроле резидуальной болезни не меньше, чем более молодые пациенты. Экспрессия ТС и Ki-67 коррелирует не только между собой, но и со степенью дифференцировки опухоли, что позволяет на основании оценки этих двух тканевых маркеров определять показания к проведению адъювантной терапии при локализованных стадиях заболевания с учетом пола и возраста.

Комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого III стадии с персонализированным назначением адъювантной химиотерапии

Родионов Е. О.

Место работы: Томский НИМЦ

e-mail: scorpion1612@list.ru

Актуальность. Существенная роль в формировании устойчивости опухоли легкого к применяемым химиопрепаратам принадлежит генам ABC и монорезистентности, которые определяют чувствительность опухолевых клеток к отдельным химиопрепаратам и связаны с фармакокинетикой этих препаратов. В настоящее время, в этом отношении, при раке легкого рассматриваются такие гены как: BRCA1, RRM1, ERCC1, TOP1, TOP2a, TUBB3, TYMS, в связи с чем экспрессию данных молекулярно-генетических маркеров в опухолевой ткани легкого важно учитывать для персонализации лекарственной терапии НМРЛ.

Цель исследования. Улучшение результатов комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии с использованием персонализированного назначения адъювантной химиотерапии на основании уровня экспрессии генов ABC-транспортеров и монорезистентности в опухоли. **Материалы и методы исследования.** В проспективное исследование были включены 63 больных немелкоклеточным раком легкого IIIA стадии, которые были распределены на две группы. Всем больным проведено 2 курса неoadъювантной химиотерапии по схеме винорелбин / карбоплатин. Хирургическое лечение являлось основным этапом проводимого лечения в обеих группах.

Непосредственно после удаления препарата у больных основной группы произведен забор опухолевого материала для молекулярно-генетического исследования.

После хирургического вмешательства больным основной группы проведено 3 курса адъювантной химиотерапии на основе комбинации двух противоопухолевых препаратов: гемцитабин, карбоплатин, винорелбин – досорубин, иринотекан и паклитаксел (в зависимости от разработанного нами алгоритма выбора персонализированной химиотерапии на основании уровней экспрессии генов ABC-транспортеров и монорезистентности ABCC5, RRM1, ERCC1, BRCA1, TOP1, TOP2a, TUBB3, TYMS).

Больным контрольной группы были проведены 3 курса химиотерапии по схеме: винорелбин / карбоплатин.

Результаты. Различий в структуре осложнений при проведении химиотерапии, в том числе в адъювантном режиме, в обеих группах выявлено не было. Количество послеоперационных осложнений в исследуемых группах статистически значимых различий не имели.

Прослежены двухлетние результаты лечения в обеих группах. В основной группе прогрессирование заболевания наблюдалось у 3 (9,7%) больных (в 2 случаях – метастатическое поражение плевры и лимфоузлов средостения с контралатеральной стороны и в 1 случае местный рецидив).

В контрольной группе прогрессирование заболевания выявлено у 12 больных (38,7%), отдаленное метастазирование выявлено в 10 (83,3%) случаях, а в 2 (16,7%) наблюдениях – местный рецидив. Прогрессирование процесса за счет отдаленного метастазирования проявлялось наиболее часто поражением головного мозга и л/у средостения (по 27,8%), затем костей скелета, противоположного легкого и печени (по 11,1%), надпочечников (5,6%). У 1 больного выявлен метастаз в ягодичную область слева.

Безрецидивная выживаемость в основной группе составила 90,3%, в группе контроля – 61,3% (статистические разли-

НЕЙРООНКОЛОГИЯ

чия находятся на уровне тенденции, Log Rank test $\chi^2 = 3,548$; $p = 0,06$; Gehan's Wilcoxon Test $\chi^2 = 4,677$; $p = 0,031$).

В результате проведенного исследования была оценена ассоциация экспрессии изучаемых генов с основными клинико-морфологическими параметрами пациентов: возрастом, размером опухоли, лимфогенным метастазированием, клинико-анатомической формой и гистологическим типом опухоли. Установлено, что экспрессия слабо коррелирует с клинико-морфологическими параметрами заболевания.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности определения уровней экспрессии генов ABC и монорезистентности для назначения персонализированной химиотерапии, что позволяет повысить эффективность комбинированного лечения за счет уменьшения количества отдаленных метастазов и улучшения показателей общей выживаемости по сравнению с группой контроля с эмпирическим назначением послеоперационной химиотерапии.

Комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого с использованием предоперационной термохимиолучевой терапии

Добродеев А.Ю.¹, Завьялов А.А.^{1,2}, Тузиков С.А.^{1,2}, Старцева Ж.А.¹, Костромицкий Д.Н.²

Место работы: ¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия; ²ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия
e-mail: dobrodeev@oncology.tomsk.ru

Цель. Изучить непосредственную эффективность и переносимость комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с использованием предоперационной химиолучевой терапии, локальной гипертермии и радикальной операции.

Материалы и методы. Комбинированное лечение, включающее предоперационную термохимиолучевую терапию (ТХЛТ) и радикальную операцию, проведено 12-ти больным НМРЛ II–III стадии. Распределение больных по полу: мужчины – 10 (83,3%), женщины – 2 (16,7%). Средний возраст составил 61,7 года. Из клинико-анатомических форм наиболее часто встречался периферический рак – 9 (75%), затем центральный – 3 (25%). Плоскоклеточный рак выявлен у 8 (66,7%) больных, аденокарцинома – у 4 (33,3%) больных. До начала лечения по результатам комплексного обследования 10 (83,3%) больных были операбельные, а 2 (16,7%) больных расценены как неоперабельные по распространенности опухолевого процесса (в обоих случаях – НМРЛ IIIB стадии). Лучевая терапия проводилась на аппарате Theratron Equinox 1,25 МэВ (Канада) в режиме гиперфракционирования 1,3 Гр × 2 раза в день, 5 дней в неделю, на протяжении 3-х недель до суммарной очаговой дозы (СОД) 40 Гр. Дозиметрическое планирование осуществлялось с использованием спиральной компьютерной томографии в системе дозиметрического планирования Хио (США). Клинический объем мишени включал первичную опухоль и регионарные лимфатические узлы.

Одновременно с лучевой терапией больные получали 2 курса химиотерапии по схеме: паклитаксел 175 мг/м² в/в 1-й день, карбоплатин – расчет дозы по АУС6 в/в 1-й день (интервал между курсами химиотерапии составлял 3 недели).

Сеансы локальной гипертермии проводились на аппарате Celsius TCS (Германия), который позволяет осуществлять эффективное термическое воздействие при глубоко расположенных опухолях. Локальная гипертермия применялась 2 раза в неделю, 10 сеансов, за 2 часа до облучения или непо-

средственно сразу после введения химиопрепаратов в течение 45–60 минут при температуре 41–43 °С.

Результаты. Непосредственная общая эффективность предоперационной ТХЛТ была достаточно высокой и составила 91,7%, включая полную регрессию – 3 (25%) и частичную регрессию – 8 (66,7%), что было подтверждено морфологическим исследованием. Стабилизация опухолевого процесса зафиксирована в 1 (8,3%) случае, прогрессирования заболевания выявлено не было.

Лучевая терапия переносилась удовлетворительно и была завершена у всех больных в запланированном объеме. При достижении СОД 40 Гр в 1 (8,3%) случае зафиксирована слабость I степени и в 1 (8,3%) случае – отсутствие аппетита.

При проведении химиотерапии по схеме паклитаксел/карбоплатин основными видами токсичности явились артралгия/миалгия – 6 (50%) и обратимая алопеция – 7 (58,3%). Гематологическая токсичность проявлялась лейкопенией – 4 (33,3%) и тромбоцитопенией – 2 (16,7%). Во всех случаях выраженность симптомов соответствовала I степени. Осложнения химиотерапии носили кратковременный характер и достаточно хорошо купировались назначением симптоматической терапии.

Во время сеансов локальной гипертермии ни в одном случае не было отмечено непереносимости или дискомфорта в зоне теплового воздействия. Использование локальной гипертермии не влияло на продолжительность курса химиолучевой терапии и сроки проведения хирургического лечения. Оперативное вмешательство проводили через 3 недели после окончания ТХЛТ.

В результате проведения предоперационной ТХЛТ распространенность первичной опухоли значительно уменьшилась («downstaging»), вследствие чего радикальную операцию удалось выполнить у всех 12-ти больных: лобэктомии – 8 (66,7%), пневмонэктомии – 4 (33,3%).

В процессе выполнения оперативного этапа лечения каких-либо особенностей не отмечено, интраоперационных осложнений не наблюдалось. Послеоперационные осложнения развились у 2 (16,7%) больных: в 1 (8,3%) случае была выявлена послеоперационная пневмония оставшейся доли легкого, которая развивалась у больного с исходной хронической обструктивной болезнью легких II степени, и в 1 (8,3%) случае – нагноение послеоперационной раны. Развившиеся осложнения были разрешены консервативно и не удлинляли время пребывания больных в стационаре. Послеоперационной летальности не было.

При динамическом наблюдении больных НМРЛ в течение 12–14 мес после окончания комбинированного лечения случаев местного рецидива и отдаленных метастазов выявлено не было.

Заключение. Предварительный анализ полученных данных свидетельствует о том, что предоперационная ТХЛТ у больных НМРЛ II–III стадии хорошо переносится, приводит к значительной регрессии опухолевого процесса, расширяет показания к хирургическому лечению и демонстрирует обнадеживающие результаты.

Молекулярная генетика нейрозпителиальных опухолей в свете новой классификации опухолей ЦНС ВОЗ (2016)

Мацко М.В.^{1,2,4}, Мацко Д.Е.^{1,2,3,4}, Моисеенко В.М.^{2,4}, Улитин А.Ю.¹, Иевлева А.Г.⁵, Имянитов Е.Н.^{2,3,5}

Место работы: ¹РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»;

НЕЙРООНКОЛОГИЯ

²Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); ³Санкт-Петербургский государственный университет; ⁴Медико-социальный институт, 5ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург, Россия
e-mail: marinamatsko@mail.ru

Впервые за всю историю существования классификаций ВОЗ опухолей ЦНС с новым выходом очередной классификации (весна 2016 года), для формулировки полного и окончательного диагноза для некоторых нозологических единиц (диффузная и анапластическая астроцитомы, олигодендроглиомы GII/GIII, первичная глиобластома и др) требуется учитывать генетические aberrации. При этом некоторые из них, такие как RELA-транслокация и H3K27M мутация, «привели» в новую классификацию новые нозологические формы – «диффузная глиома средней линии GIV» и «эмбриональная опухоль с многослойными розетками GIV» (соответственно), в результате высокой частоты их встречаемости и наличия прогностической ценности для этих опухолей. Они не так хорошо известны отечественным нейрохирургам и нейроонкологам как мутация в генах IDH1/IDH2 и делеция 1p19q, определение которых для постановки диагноза теперь так же обязательно, причем данные aberrации претендуют на важную роль в постановке морфологического диагноза, который на ближайшие 6–7 лет впервые стал морфо-молекулярным.

Цель. Выявление частоты встречаемости мутации в генах IDH1/IDH2 и делеции 1p19q, и определение их роли в дифференциальной диагностике у пациентов с супратенториальными нейроэпителиальными опухолями.

Материалы и методы. Проведено проспективное иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследование послеоперационного материала у 163 пациентов с глиомами разной степени злокачественности и редкими нейроэпителиальными опухолями. При ИГХ исследовании использовались следующие антитела: GFAP, Syn, NSE, NB и Ki-67. После морфологической и иммуногистохимической верификации диагноза выявлялись мутации в генах IDH1 и IDH2 при помощи методики анализа кривых плавления ПЦР-продуктов с высоким разрешением (HRMA – High Resolution Melting Analysis) с последующим секвенированием ДНК. Сочетанная делеция 1p19q определялась методом ПЦР.

Результаты. Реже всего IDH1 (R132H) мутация встречалась в первичной глиобластоме/глиосаркоме – у 3-х из 69 больных (4,3%). Более чем в половине случаев она наблюдалась у пациентов с доброкачественными (GII) и анапластическими (GIII) астроцитомами, олигодендроглиомами и смешанными олигоастроцитомами GII/GIII, а так же гемистоцитарной астроцитомой. Практически с равной частотой данная мутация присутствовала в таких редких нейроэпителиальных новообразованиях как эмбриональные опухоли ЦНС (нейробластома GIV и ганглионейробластома GIV) и анапластическая ганглиоглиома GIII – 36,3% (у 4-х из 11 больных) и 35,3% (у 6-ти из 17 пациентов) соответственно.

Частоту встречаемости делеции 1p19q мы оценили у 129 больных. Более чем в половине случаев (75%) она была выявлена у пациентов с доброкачественными и анапластическими олигодендроглиомами и смешанными олигоастроцитомами (в 12 из 16 случаев). Что касается диффузной астроцитомы и анапластической астроцитомы, то делеция 1p19q присутствовала в них значительно реже – 12,5% и 22,7% соответственно. У больных с анапластической ганглиоглиомой – в 26,7% случаев и в 25,0% у пациентов с гемистоцитарной астроцитомой. Ни у одного из 54 пациентов с первичной глиобластомой/глиосаркомой

и 6 больных с эмбриональными опухолями ЦНС делеция 1p19q не встречалась.

Заключение. Согласно результатам большинства зарубежных работ и данным наших исследований наличие мутации в генах IDH1/IDH2 и делеции 1p19q оказывают позитивное влияние на показатели безрецидивной и общей выживаемости особенно если встречаются одновременно. Помимо этого, с учетом частоты их встречаемости (порой полярно разной для разных нозологических единиц) две эти aberrации в ряде случаев можно использовать как дополнительные факторы в дифференциальной диагностике. Однако, не следует забывать о том, что IDH1/2 мутация, хоть и редко, но может встречаться в первичной глиобластоме, поэтому не нужно слепо разделять первичные от вторичных глиобластом (в которых эта мутация встречается очень часто), опираясь только на один этот признак.

В данном случае крайне важны тщательный сбор анамнеза (наличие в анамнезе астроцитомы GII/GIII) и данные гистологического исследования (присутствие внутриопухолевой морфологической гетерогенности). А делеция 1p19q не так уж и редко наблюдалась в анапластической ганглиоглиоме (более чем в четверти случаев). Поэтому, утверждение в последней классификации ВОЗ (2016) о том, что если имеется делеция 1p19q, то опухоль следует рассматривать как олигодендроглиому или олигоастроцитому, весьма спорно. Для определения прогноза эти aberrации более чем убедительны, но для дифференциальной диагностики они скорее носят вспомогательный характер, за исключением, пожалуй, одной ситуации – сочетанная делеция 1p19q не встречается в первичной глиобластоме/глиосаркоме и эмбриональных опухолях ЦНС.

Результаты радиохирургического лечения пациентов с метастазами в головной мозг

к.м.н. Банов С.М.², д.м.н., проф. Голанов А.В.¹, к.м.н. Ильялов С.Р.², к.м.н. Ветлова Е.Р.¹, Антипина Н.А.¹, Дургарян А.А.¹.

Место работы: ¹ФГАУ «НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко», г. Москва; ²Центр Гамма Нож, г. Москва
e-mail: smbanov@gmail.com

Симптоматические метастазы в головной мозг (МГМ) встречаются у 8–10% онкологических больных. Частота регистрации МГМ, вероятно, будет возрастать, поскольку общая выживаемость онкологических пациентов увеличивается в связи с совершенствованием лекарственного лечения.

Облучение всего головного мозга (ОВГМ) назначается в самостоятельном варианте лечения, или как адъювантное лечение после хирургического или радиохирургического лечения. Проведение ОВГМ обеспечивает контроль как видимых МГМ, так и микрометастазов. В среднем, выживаемость пациентов после проведения ОВГМ в самостоятельном варианте составляет около четырёх месяцев и 6–9 месяцев в случае проведения комбинированного лечения (хирургическое лечение и ОВГМ). В настоящем исследовании проведён анализ результатов лечения пациентов с МГМ, получивших радиохирургическое лечение на аппарате Гамма нож в самостоятельном варианте лечения.

Цель. Изучить показатели общей выживаемости и частоты интракраниальных рецидивов у пациентов с метастазами в головной мозг после проведения радиохирургического лечения в самостоятельном варианте лечения.

Материалы и методы. Проведён анализ результатов лечения 416 пациентов с метастазами в головной мозг (178 мужчин и 239 женщин), которые получили только один сеанс радиохирургического лечения. Первичный онкологический диагноз

НЕЙРООНКОЛОГИЯ

был представлен не мелкоклочечным раком легкого, раком молочной железы, меланомой, раком почки и колоректальным раком у 120, 115, 93, 63 и 26 пациентов соответственно. У 224 пациентов (53,7%) было множественное (≥ 4) метастатическое поражение головного мозга. Медиана суммарного объема и количества метастазов в головном мозге составила 5,2 см³ (интервал 0,09–56,6) и 4 (интервал 1–39) соответственно. Средняя краевая доза ионизирующего облучения была 21 Гр (диапазон 15–24 Гр). Среднее время клинического наблюдения составило 9,5 месяцев (0,3–102 месяцев).

Проведена оценка влияния на общую выживаемость следующих клинических факторов: возраст (≤ 60 лет в сравнении с >60 лет), число МГМ (≥ 4 в сравнении с ≤ 3), суммарный объем МГМ (≤ 5 см³ в сравнении с >5 см³), морфология первичной опухоли (РМЖ, НМРЛ в сравнении с меланомой, РП, КРР), индекс Карновского (≥ 80 в сравнении с ≤ 70) и экстракраниальными метастазами («да» в сравнении с «нет»).

Результаты. Общая выживаемость пациентов в целом по группе на сроке 12 и 24 месяцев составила 34,6% и 19,9% соответственно. Медиана общей выживаемости после радиохирургического лечения была 7,4 месяцев (95% доверительный интервал (ДИ) – 5,7–8,7).

Локальный контроль МГМ, на сроке 12 месяцев, достигнут у 79,6% пациентов. Выживаемость без развития новых (дистантных) метастазов на сроке 12 месяцев составила 44,1% с медианой времени без прогрессирования 9,6 месяцев (95% ДИ 7,4–16,9).

В многофакторном анализе число МГМ ≥ 4 (ОР=1,95; 95% ДИ 1,08–3,52; $p=0,026$) и наличие экстракраниальных метастазов (ОР=3,53; 95% ДИ 1,29–9,63; $p=0,014$) ассоциированы с худшей общей выживаемостью, в то время как суммарный объем МГМ ≤ 5 см³ (ОР=0,47; 95% ДИ 0,24–0,90; $p=0,022$) и индекс Карновского ≥ 80 (ОР=0,34; 95% ДИ 0,17–0,70; $p=0,003$) ассоциированы с лучшей общей выживаемостью.

В группе пациентов с наличием всех благоприятных факторов (группа хорошего прогноза) общая выживаемость на сроке 12 и 24 месяца составляет 96,0% и 58,1% соответственно.

При наличии всех неблагоприятных факторов (группа плохого прогноза) общая выживаемость на сроке 12 и 24 месяца составляет 6,8% и 0% соответственно.

Все остальные пациенты вошли в группу промежуточного прогноза, где общая выживаемость составляет на сроке 12 и 24 месяца 48,4% и 21,8% соответственно.

Выводы. Проведение радиохирургического лечения пациентов с МГМ обеспечивает в целом по группе медиану общей выживаемости 7,4 месяцев. Хороший функциональный статус (индекс Карновского ≥ 80), ограниченное метастатическое поражение головного мозга (≤ 3 МГМ), суммарный объем МГМ (≤ 5 см³) и отсутствие экстракраниальных метастазов являются предикторами лучшей выживаемости пациентов с МГМ. Формирование групп прогноза позволит индивидуализировать лечебную тактику у пациентов с МГМ.

Стереотаксическая радиотерапия ложа удаленного метастаза в головной мозг

Ветлова Е.Р.¹, Голанов А.В.¹, Банов С.М.², Антипина Н.А.¹, Беляшова А.С.¹

Место работы: ¹ФГАУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, г. Москва; ²Центр Гамма Нож, г. Москва

e-mail: vetlova@inbox.ru

Адьювантная радиотерапия является необходимым звеном в обеспечении локального контроля удаленного метастаза в головной мозг (МГМ) после хирургического лечения. Локальные рецидивы МГМ в случае только хирургической

резекции возникают у 46–58% пациентов. Использование облучения всего головного мозга (ОВГМ) после хирургической резекции до недавнего времени считалось стандартом лечения, и согласно рандомизированным исследованиям показало значительное снижение местного рецидива – до 30%. Однако, учитывая развитие нейрокогнитивных расстройств и отсутствие увеличения общей выживаемости у пациентов после ОВГМ в адьювантном периоде, стала чаще использоваться стереотаксическая радиотерапия (СРТ) ложа удаленного МГМ для обеспечения локального контроля.

Цель. Установить эффективность адьювантной стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования (ГФ) ложа удаленного МГМ.

Материалы и методы. Проведена ретроспективная оценка 134 пациентов (83 мужчины и 51 женщина), которым проведено хирургическое лечение симптоматических МГМ в ФГАУ «НИИ Нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко» с 2011г по 2015 г. Из них 52 пациентам в послеоперационном периоде проводилась стереотаксическая облучение ГФ ложа удаленного очага головного мозга. Мишень определялась по МРТ с контрастным усилением, как послеоперационная полость и остаточная опухоль с краевым захватом 2 мм. Лечение проводилось на линейных ускорителях «Кибер-нож» или «Новалис» с РОД = 5,5–7 Гр до СОД= 21–27,5Гр. В случае наличия остаточной метастатической опухоли радиотерапия дополнялась интегрированным бустом с РОД= 6–8Гр до СОД= 24–30Гр.

Морфология первичной опухоли представлена раком молочной железы, немелкоклеточным раком легкого, меланомой, гинекологическим раком, раком почки, колоректальным раком и метастазами без первично выявленного очага у 42 (31%), 31 (23%), 19 (14%), 13 (10%), 9 (7%), 7 (5%), 10 (7%) пациентов, соответственно.

Результаты. Медиана общей выживаемости в группе только хирургического лечения была 8,1 мес. в сравнении с 13,7 мес. в группе хирургического лечения и СРТ ГФ ($p=0,088$).

Общая выживаемость пациентов в группе только хирургического лечения на сроке 12 мес. составила 34,6% в сравнении с 73,7% в группе хирургического лечения и СРТ ГФ соответственно, а на сроке 24 мес. – 14,9% и 18,4% соответственно. Выживаемость без локального рецидива на сроке 12 мес. в группе только хирургического лечения и в группе хирургического лечения и СРТ ГФ составила 44% и 85,9% соответственно с медианой развития локального рецидива 6,9 и 23,3 мес. соответственно ($p=0,0014$).

Выживаемость без развития новых метастазов в головной мозг в группе только хирургического лечения в сравнении с группой хирургического лечения и СРТ ГФ составила 48,9% и 53,2% соответственно с медианой наступления дистантного рецидива 10,3 против 12,1 мес. соответственно ($p=0,249$).

Заключение. Проведение адьювантной стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования ложа удаленного МГМ обеспечивает лучшие показатели локального контроля в сравнении с группой только хирургического лечения МГМ и хирургического лечения с ОВГМ.

Роль прогностических факторов у взрослых пациентов с медуллобластомой

Пименова М.М., Шарабура Т.М., Ложков А.А., Сыралева К.Н., Давыдова О.Н., Максимовских А.Ю.

Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер» ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Челябинск

e-mail: pimenovamm@mail.ru

НЕЙРООНКОЛОГИЯ

Введение. Медуллобластома – злокачественная опухоль мозжечка, возникающая главным образом у детей, с наиболее частым метастазированием по оболочкам спинного мозга. Составляет около 20% всех опухолей ЦНС в детском возрасте и около 1% у взрослых. Частота встречаемости 0,5–0,7 случаев на 100 000 детского населения до 15 летнего возраста. Пик заболеваемости приходится на возраст 5–7 лет. По заболеваемости соотношение девочек и мальчиков составляет 1.1:1.7. У взрослых медуллобластома встречается в возрасте от 21 до 40 лет. Чаще всего представлена десмопластическим вариантом. Соотношение мужчин и женщин 2:1. Средняя продолжительность жизни у взрослых составляет 36 месяцев, 5-летняя выживаемость – 78%, 10-летняя 30%, соответственно (HauerstockD, GuiotMC, KasymjanovaG-2013). В настоящее время признан комплексный подход в лечение медуллобластом у взрослых, включающий в себя проведение на первом этапе хирургического вмешательства с максимально возможным и безопасным удалением опухоли с последующим проведением лучевой или химиолучевой терапии.

Цель работы. Изучение результатов комплексной терапии медуллобластом у взрослых.

Материалы и методы. Изучены результаты комплексной терапии 10 пациентов со злокачественными глиомами головного мозга за период с 2012 по 2015 г. Все пациенты мужского пола. Средний возраст составил 31 ± 12.8 год. Распределение согласно критериям Chang было следующим: у 10 пациентов изначально опухолевый субстрат был более 3см (Т 2); при проведении диагностических исследований у 2 из 10 пациентов отмечены метастазы в субарахноидальном пространстве спинного мозга (М3), таким образом 8 пациентов отнесены в группу среднего риска и 2 пациента в группу с высоким риском прогрессирования. Всем пациентам был проведен курс конформного краниоспинального облучения с РОД-1.8Гр, до СОД-36Гр, далее локально на заднечерепную ямку с РОД –2Гр, до СОД-54Гр; у пациентов с высоким риском прогрессирования дополнительно подведено 9 фракций в дозе 1.8Гр на область краниальных метастазов. У 2-х пациентов группы высокого риска и 3-х среднего риска прогрессирования проведена радиомодификация Винкристина в дозе 1 мг/м^2 в 1 раз в неделю в течение 3-х недель, с последующим адьювантным проведением 6 циклов ПХТ по схеме PCV.

Результаты исследования. Проведена оценка результатов лечения медуллобластом у взрослых. Медиана наблюдения составила 36 месяцев. Однолетняя общая выживаемость – 100%, 3-х летняя 90%, безрецидивная выживаемость составила 100 и 80% соответственно. Безрецидивная выживаемость была выше у пациентов среднего риска прогрессирования в сравнении с группой высокого риска и составила 100% и 90%, а вот показатели общей выживаемости напротив были выше в группе высокого риска. Токсическая реакция в виде гепатотоксичности 1–2 степени отмечена у 2-х пациентов, в одном случае отмечены проявления нейротоксичности.

Выводы. Риск рецидива – наиболее важный прогностический фактор. Проведение химиотерапии у взрослых сопровождается умеренной токсичностью и обеспечивает высокие показатели выживаемости.

Содержание регуляторов плазминогена в доброкачественных и злокачественных опухолях головного мозга

Кит О.И., Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Росторгуев Э.Е., Погорелова Ю.А., Кавицкий С.Э.

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

e-mail: super.gormon@yandex.ru

Активаторы плазминогена являются сериновыми протеиназами, которые в норме, осуществляют санирующие функции, участвуют в росте, ремоделировании ткани, адаптационных реакциях и воспалении. При злокачественных процессах с урокиназой (uPA) и её ингибитором-1 (PAI-1) связывают прогрессию опухолей и неоваскуляризацию.

Цель исследования. Сравнительное изучение активаторов плазминогена в метастазах в головной мозг рака молочной железы, злокачественных глиом, менингиом, а также окружающей их ткани.

Материалы и методы. Исследован операционный материал 56 больных (35–72 лет), находившихся на лечении в РНИОИ: 19 метастазов рака молочной железы (РМЖ), 24 глиобластомы, 13 менингиом без перифокального отёка. Гистологический контроль осуществлялся в каждом случае. В супернатанте гомогенатов ткани определяли содержание проурокиназы, урокиназы, протромбокиназы, тромбокиназы (uPA-АГ, uPA-акт, tPA-АГ, tPA-акт), а также их ингибитора PAI-1 (PAI-1-АГ и PAI-1-акт) методами ИФА со стандартными тест-наборами ELISA. Результаты пересчитывали на 1 мг влажной ткани, статистика: сертифицированная программа Statistika 10.

Результаты. Доброкачественные менингиомы, взятые для изучения, не имели перифокального отёка, поэтому в качестве перифокальной зоны исследована гистологически неизменная ткань, окружающая очаг менингиомы. Эта ткань рассматривалась нами как неповреждённая или условно интактная. Установлено, что в менингиоме содержание uPA-АГ и uPA-акт было выше, чем в перифокальной ткани в 1,7 и 2,1 раза. Количество обеих форм tPA, наоборот, в очаге менингиомы достоверно снижено в 3,9 и 1,8 раза, соответственно. PAI-1-АГ в менингиоме был ниже, чем в её перифокальной ткани в 2,5 раза, а PAI-1-акт имел чёткую тенденцию к повышению. Метаболизм активаторов плазминогена и их ингибитора PAI-1 в очаге доброкачественной менингиомы отличался от гистологически неизменной ткани.

Показатели равновесия uPA-АГ/uPA-акт и tPA-АГ/tPA-акт в менингиоме ниже, чем в гистологически неизменной ткани на 24,2% и в 2,2 раза, а PAI-1-АГ/PAI-1-акт – в 3 раза. Вероятно, PAI-1 не может являться продуктом метаболизма доброкачественной менингиомы, т. к. его антигенная форма в опухоли истощена. Коэффициент взаимодействия PAI-1-акт/uPA-акт в опухоли менингиомы ниже, чем в окружающей ткани в 1,8 раза, а коэффициент PAI-1-акт/tPA-акт – выше в 2,1 раза.

В обеих злокачественных опухолях достоверно повышено содержание uPA-АГ и uPA-акт, но, несмотря на это, коэффициент uPA-АГ/uPA-акт значительно повышен только в первичных опухолях и их перитуморозной ткани. Метастатические опухоли содержат в 2,6 раза больше uPA-акт, чем первичные, имеют более чем вдвое пониженный коэффициент uPA-АГ/uPA-акт, сравнительно с условно интактной тканью и более чем в 5 раз ниже, чем в первичной опухоли. В перифокальной зоне метастазов коэффициент uPA-АГ/uPA-акт не отличался от условно интактной ткани и был в 4,2 раза ниже, чем в аналогичной ткани первичной злокачественной опухоли. Очевидно, что во всех исследованных

НЕЙРООНКОЛОГИЯ

образцах опухолевой ткани усилено образование uPA-акт при повышенном содержании uPA-АГ. Однако в первичных злокачественных глиомах uPA-акт в 1,6 раза меньше, чем в доброкачественных менингиомах, а в метастатических опухолях – в 1,7 раза больше.

Что касается tPA-АГ и tPA-акт tPA, мы наблюдали их преобладание в глиобластомах, по сравнению с метастазами РМЖ. Цифровые данные tPA всех остальных исследованных тканей были достоверно понижены, относительно гистологически неизменённой ткани, кроме самой первичной опухоли. Коэффициенты tPA-АГ/tPA-акт всех злокачественных опухолей были повышены на порядок, сравнительно с условной интактной тканью, tPA-АГ/tPA-акт перифокальной зоны первичных опухолей был повышен в 2,8 раза, а в аналогичной ткани вторичных опухолей – понижен в 1,3 раза.

Наши результаты показали преобладание антигенной формы tPA в тканях первичных злокачественных глиом, против доброкачественных менингиом, и низкое содержание его активной формы. В тканях метастатических опухолей преобладание tPA-АГ, сравнительно с тканью менингиом, было небольшим, но достоверным, и также фиксировалось низкое содержание tPA-акт. Имеющиеся данные могут служить достаточным основанием для предположения о том, что на территории злокачественной опухоли переход tPA-АГ в активную форму затруднён из-за токсического влияния опухоли и/или иных механизмов активации. Напротив, в менингиомах и окружающей их гистологически неизменённой ткани содержание tPA-акт было высоким, а tPA-АГ – снижено только в самой опухоли. В доброкачественных менингиомах процесс активации tPA-АГ, содержащегося в ткани опухоли, в tPA-акт проходил с настолько высокой активностью, что наблюдалось истощение профермента и снижение tPA-АГ/tPA-акт. Напрашивается вывод о том, что доброкачественная менингиома не содержит tPA в качестве собственного метаболита или его количество в опухоли недостаточно для выделения в окружающую среду.

PAI-1 во всех злокачественных тканях содержался в достоверно повышенном количестве, относительно условно нормальной ткани, окружающей менингиому, и относительно самой менингиомы также. Существуют убедительные доказательства того, что повышенный уровень активаторов плазминогена и PAI-1 в злокачественной опухоли головного мозга коррелирует с её прогрессией, генерализацией и снижением сроков выживаемости пациентов. Высокое количество PAI-1 во всех злокачественных опухолях и их перифокальной зоны (с преобладанием в опухолях) свидетельствует не только об участии ингибитора в злокачественной трансформации и прогрессии, но и о наличии в первичных и вторичных образованиях опухоль-ассоциированного PAI-1.

Таким образом, проведённое исследование доказывает непосредственное участие сериновой протеиназы uPA и её ингибитора PAI-1 в метаболизме злокачественных глиом и метастазов РМЖ в мозг. Оба компонента, скорее всего, являются собственными метаболитами первичных и вторичных злокачественных опухолей с последующим перераспределением фракции uPA-АГ в перифокальную область. Роль tPA в этом конкретном случае, вероятно, сводится к защите доброкачественных менингиом, в злокачественных опухолях головного мозга этот активатор плазминогена подавлен.

Выводы.

1. Сериновая протеиназа uPA и ингибитор PAI-1 являются метаболитами злокачественных глиом и метастазов молочной железы в мозг.

2. Протромбокиназа не активируется на территории первичных и вторичных злокачественных опухолей головного мозга, находясь в них, в основном, в виде tPA-АГ и уменьшается в ряду: опухоль глиомы, её перифокальная зона, метастаз РМЖ и его перифокальная зона.
3. Менингиомы содержат повышенные количества урокиназы и PAI-1-акт, относительно окружающей их ткани.

Некоторые факторы роста в тканях новообразований головного мозга различной гистологической структуры

Кит О.И., Франциянц Е.М., Росторгуев Э.Е., Бандовкина В.А., Черярина Н.Д., Козлова Л.С., Погорелова Ю.А., Козлова М.Б., Ткаля Л.Д.

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

e-mail: super.gormon@yandex.ru

Цель исследования. Изучение в сравнительном аспекте уровня некоторых факторов роста в ткани глиобластом, метастазов рака молочной железы в головной мозг и менингиом, а также соответствующих перитуморальных зон.

Материалы и методы. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «РНИОИ». Обязательным условием включения в обследование было добровольное информированное согласие всех больных. Исследовали образцы тканей, полученных от 56 больных, поступивших на оперативное лечение в РНИОИ: 24 – глиобластомы, 19 – метастазы рака молочной железы в головной мозг, 13 – менингиомы без перитуморального отека. Гистологический контроль осуществлялся во всех случаях. Возраст больных составил от 35 до 72 лет. В 10% цитозольных фракциях ткани, приготовленных на калий-фосфатном буфере pH 7.4, содержащим 0,1% Твин-20 и 1% БСА методом ИФА с использованием стандартных тест-систем определяли уровень ростовых факторов – VEGF-A и его рецептора VEGF-R1 (BenderMedSystem, Австрия), VEGF-C и его рецептора VEGF-R3 (BenderMedSystem, Австрия), EGF (Biosource, США), IFR-1 и IFR-2 (Mediagnost, США), TGF-β1 (BenderMedSystem, Австрия). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ MicrosoftExcel (Windows XP).

Результаты. Было установлено, что уровень VEGF A в ткани глиобластом и метастазов был выше, чем в ткани менингиом в 65,5 раза и 80,1 раза соответственно, а VEGF R1- в 2,7 раза и 3,9 раза. При этом уровень VEGF A в ткани глиобластом и метастазов не имел достоверных различий, в содержании VEGF R1 в ткани метастазов в 1,5 раза превышало таковой в ткани глиобластом. Коэффициент VEGF A/VEGF R1 в ткани глиобластом и метастазов был выше, чем в ткани менингиом в 28,1 раза и 24,1 раз соответственно и не имел достоверных различий между уровнем в тканях злокачественных новообразований головного мозга. Уровень VEGF C и VEGFR3 был повышен относительно менингиом только в ткани глиобластом в среднем в 1,7 раза. Коэффициент VEGFC/VEGF R3 был равнозначен во всех исследуемых опухолях.

Содержание EGF в ткани глиобластом и метастазов было выше, чем в ткани менингиом в 4,4 раза и 2,9 раза, при этом имея достоверные отличия между показателями в ткани злокачественных новообразований: в ткани глиобластом показатель был выше в 1,5 раза. Повышенным относительно ткани менингиомы был и уровень TGF-β1: в ткани глиобластомы – в 1,9 раза, в ткани метастазов – в 2,6 раза, при этом пока-

НЕЙРООНКОЛОГИЯ

затель в ткани метастазов превосходил таковой в ткани глиобластом в 1,3 раза.

На наш взгляд особый интерес представляли результаты изучения инсулиноподобных факторов роста. Так в ткани менингиомы уровень IFR-1 превосходил показатели в ткани глиобластом и метастазов в 1,3 раза и 1,7 раза соответственно а IFR-2 – в 1,8 раза и 3,4 раза соответственно. Оба фактора были выше в ткани глиобластомы относительно ткани метастазов в 1,4 раза и 1,9 раза соответственно IFR-1 и IFR-2.

Учитывая, что ткань перитуморальной зоны менингиом представляет собой по сути интактную ткань головного мозга, можно оценить какие нарушения в системе ростовых факторов произошли при каждом из исследуемых патологических процессов при сравнении показателей со значениями в ткани перитуморальной зоны менингиом.

Так, при глиобластомах резко в 260,7 раза возросла экспрессия VEGFA в ткани злокачественной опухоли и несколько менее выражено в ее перитуморальной зоне – в 105,2 раза (табл). Несмотря на увеличение уровня VEGF-R1 в опухоли и ее перитуморальной зоне – в 27 раз и 16,2 раза соответственно, соотношение VEGF-A/VEGF-R1, указывающее на долю свободного эндотелиального фактора оказалось повышенным в 9,7 раза и 6,5 раза соответственно. Еще более выраженные изменения уровня VEGF-A найдены в ткани метастазов: в опухоли и окружающих тканях показатель увеличился в 318,1 раза и 138,1 раза соответственно. Содержание VEGF-R1 было увеличено только в ткани неоплазмы в 39,8 раза, поэтому свободного VEGF-A оказалось значительно больше именно в перитуморальной зоне: соотношение VEGF-A/VEGF-R1 было увеличено в ткани опухоли в 8 раз, а в ткани окружающей – в 153,2 раза, т. е. в 19,2 раза выше, чем в ткани метастаза. В ткани менингиом уровень VEGF-A был повышен только в 4 раза, а VEGF-R1 – в 10,1 раза. В этой связи соотношение VEGF-A/ VEGF-R1 в ткани менингиом оказалось ниже уровня в интактной ткани в 2,5 раза.

Уровень VEGF-C в ткани глиобластомы был повышен в 8,3 раза, в перитуморальной зоне – в 3,5 раза. Содержание VEGF-R3 было повышено в 1,7 раза в ткани опухоли и, напротив, снижено в 1,2 раза в перитуморальной ткани, а соотношение VEGF-C/ VEGF-R3 оказалось повышенным практически одинаково в среднем в 5,2 раза. При метастатическом поражении головного мозга уровень VEGF-C был менее повышен, чем при глиобластомах, ткани метастазов – в 5,4 раза относительно интактной ткани, в перитуморальной ткани – в 1,6 раза, а уровень VEGF-R3 не имел достоверных отличий. Несмотря на это, соотношение VEGF-C/ VEGF-R3 в ткани метастазов было повышено в 5 раз относительно интактной ткани, как и в ткани глиобластомы, а в ткани перитуморальной зоны – в 2,5 раза. В ткани менингиом уровень VEGF-C превышал показатели в интактной ткани в 4,4 раза, VEGF-R3 не имел достоверных отличий, а VEGF-C/ VEGF-R3 был выше, чем в контрольных образцах в 5 раз.

Содержание EGF в ткани глиобластом и перитуморальной зоны было повышено относительно интактной ткани в 3,2 раза и 1,3 раза соответственно. При метастазах рака в головной мозг уровень этого показателя был повышен только в ткани опухоли в 3,3 раза, но не в ткани перитуморальной зоны. В ткани менингиом содержание EGF было ниже контрольных величин в 1,9 раза.

Уровень TGF-β1 был увеличен при злокачественных новообразованиях головного мозга, но не в доброкачественных. Так в ткани глиобластом и их перитуморальной зоны показатель превосходил нормативных значения в среднем в 1,7 раза, при метастазах – в 2,3 раза и 1,8 раза соответственно. В ткани

менингиом показатель не имел достоверных отличий от значений в интактной ткани.

Содержание инсулиноподобных факторов роста в ткани глиобластом и перитуморальной зоны было повышено в равной степени: IFR-1 – в среднем в 2,2 раза и IFR-2 – в среднем в 2,8 раза. При метастазах повышение инсулиноподобных факторов роста найдено только в ткани метастатической опухоли: IFR-1 и IFR-2 были повышены в среднем в 1,7 раза, тогда в ткани перитуморальной зоны, напротив, уровень IFR-1 и IFR-2 был снижен в 1,5 раза и 2 раза соответственно. Наибольшие уровни инсулиноподобных факторов роста были обнаружены в ткани менингиом: относительно интактной ткани IFR-1 был повышен в 2,8 раза, а IFR-2 – в 5,7 раза.

Заключение. Таким образом найдены как общие, так и отличительные особенности в содержании ростовых факторов в ткани опухолевых образований различной гистологической структуры и соответствующих перитуморальных зон. К общим чертам метаболизма ткани опухоли глиобластом, метастазов рака в головной мозг и менингиом следует отнести увеличение, хотя и разноуровневое, содержания VEGF-A, VEGF-R1, VEGF-C, IFR-1, IFR-2 и и показателя соотношения VEGF-C/ VEGF-R3. Различия заключались в том, что в доброкачественной опухоли не обнаруживалось увеличение уровня VEGF-R3 и TGF-β1, а содержание EGF и показатель соотношения VEGF-A/ VEGF-R1, в отличие от значений в злокачественных новообразованиях, были ниже контрольных величин.

Негативное воздействие темозоломида на нормальную ткань головного мозга в экспериментальной модели *in vivo*

Цидулко А. Ю.¹, Айдагулова С. В.^{1,2}, Григорьева Э. В.¹

Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики», г. Новосибирск; ²Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск

e-mail: alexandra.tsidulko@gmail.com

Введение. В настоящее время ведутся активные исследования глиобластомы и поиск оптимальной стратегии лечения. Общепринятая схема лечения глиобластомы представляет собой комбинацию лучевой и химиотерапии, часто на фоне приема противовоспалительных препаратов для предотвращения отека мозга. Однако эффективность лечения по-прежнему остается невысокой. Используемые методы не обладают большой селективностью и могут не только приводить к гибели опухолевых клеток, но и оказывать негативное воздействие на окружающую опухоль нормальную ткань мозга. Известно, что характерной особенностью глиобластомы является высокая инвазивность опухоли, которая во многом зависит от структуры окружающей опухоль нормальной ткани, в частности, от состояния ее внеклеточного матрикса (ВКМ). Нарушения структуры ВКМ ткани мозга могут быть одной из причин ускоренного развития опухолей и возникновения рецидивов. К сожалению, на данный момент влияние современной схемы лечения глиобластомы на нормальную ткань мозга практически не изучено.

Цель. Изучение влияния темозоломида и дексаметазона на структуру внеклеточного матрикса нормальной ткани головного мозга на модели экспериментальных животных.

Материалы и методы. Исследование проводили на здоровых самцах крыс линии Wistar (n=59). Проводили сравнительный анализ воздействия на ВКМ нормальной ткани головного мозга коммерческих препаратов темозоломида (Темодал, Темозоло-

НЕЙРООНКОЛОГИЯ

мид-Тева и Темцитал) в дозе, соответствующей одному курсу лечения (п/о 150мг/м²/сут в течение 5 дней). Также анализировали воздействие комбинации темозоломида и дексаметазона и отдельно дексаметазона в терапевтической и шоковой дозах на структуру ВКМ. Состояние внеклеточного матрикса после применения исследуемых препаратов оценивали по уровню экспрессии таких основных компонентов ВКМ в ткани мозга как протеогликаны (синдекан-1, глипикан-1, перлекан, версикан, бревикан, NG2, декорин, бигликан, люмикан). Экспрессию протеогликанов определяли методом ОТ-ПЦР в реальном времени, а также подтверждали на белковом уровне с помощью иммуногистохимического окрашивания.

Результаты. Было показано, что использование темозоломида приводит к значительному снижению общего уровня экспрессии протеогликанов в нормальной ткани головного мозга крысы. Наибольший эффект наблюдается для экспрессии синдекана-1, перлекана и люмикана (снижение в 2 и более раза). Известно, что синдекан-1 играет важную роль в нейрогенезе, миграции клеток и аксональном наведении, а перлекан – в васкуляризации ткани. Снижение их экспрессии может приводить к гипоксии и нарушению структуры нервной ткани. Несмотря на снижение общего уровня экспрессии протеогликанов, было показано, что под влиянием темозоломида увеличивается экспрессия декорина, а использование комбинации темозоломида и дексаметазона приводит также к увеличению экспрессии NG2. В недавних исследованиях было показано, что высокие уровни экспрессии декорина и NG2 ассоциированы с низкой выживаемостью пациентов с диагнозом глиобластома, а также развитием устойчивости к лучевой и химиотерапии. Таким образом, общий паттерн экспрессии протеогликанов под воздействием темозоломида и дексаметазона значительно изменяется, что свидетельствует о значительном нарушении структуры внеклеточного матрикса нормальной ткани головного мозга после воздействия этих препаратов.

Заключение. Применение темозоломида и высоких доз дексаметазона при терапии глиобластомы оказывает негативное воздействие на структуру внеклеточного матрикса нормальной ткани головного мозга, окружающей опухоль, что может создавать благоприятные условия для активного роста опухолевых клеток, и, следовательно, возникновению рецидивов заболевания.

Стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования при больших интракраниальных метастазах на аппарате Гамма нож. Гамма нож

Князев С.М.¹, Екимов А.А.¹, Асеев Н.И.¹, Вальков М.Ю.²

Место работы: ¹ОКБ ХМАО Югры Округной онкологический центр г. Ханты-Мансийск; ²ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск
e-mail: sergey28.76@mail.ru

Цель исследования. Оценка эффективности стереотаксической радиохирургии при крупных метастатических очагах и оценка непосредственных результатов лечения.

Материалы и методы. На сегодняшний день нет четких рекомендаций в лечении пациентов с крупными метастатическими очагами в головном мозге. По канонам онкологии данные пациенты относятся к группе онкологических больных с отдаленными метастазами, что является резко неблагоприятным фактором, отягощающим прогноз заболевания, считаются некурабельными. Средняя продолжительность жизни составляет менее 6–8 месяцев, без лечения. Согласно

протоколам RTOG 95–05 дозы радиации ограничиваются размерами очага, 15 Гр для опухоли максимальным размером 3–4 см. Далее встает вопрос тактики для метастазов более 4 см и если пациенту отказано в хирургическом лечении. Наиболее часто в данном случае используются дозы 24 Гр за 3 фракции. Мы приняли тактику, принятую в центре гамма нож г. Москва, однократно подводится доза в 12 Гр, далее МРТ контроль через 4 недели с оценкой динамики. Принцип стереотаксической радиохирургии заключается в использовании множественных источников гамма-излучения (радиоактивный кобальт-60), равномерно расположенных по полусфере, в центре которой фиксируется голова пациента. При этом воздействие от каждого из них в отдельности не оказывает повреждающего действия на мозг, но, сходясь в одной точке (в изоцентре), они дают суммарное излучение, способное разрушить биологическую ткань. Точность облучения составляет доли миллиметра. Для радиотерапии и радиохирургии установки должны соответствовать определенным требованиям: точность подведения дозы – 3%, пространственное разрешение – 1 мм. Радиохирургия проводилась на аппарате Leksell Gamma -Knife Perfexion с источником Co –60. Оплата случая производилась в рамках ОМС. Так, как аппарат Гамма нож в ХМАО, является первым государственным аппаратом, то окружающие пациенты дополнительные средства не оплачивали. Изображения получены с помощью компьютерного томографа GE Lightspeed, МРТ GE –3,0 Т. За период с 2014 г. по декабрь 2015 г. 8 пациентам с метастазами в головной мозг, проведено лечение в режиме гипофракционирования, со статусом ECOG-ВОЗ 0–1. Всем пациентам до начала лечения проводилось контрольное КТ и МРТ исследование для оценки локально статуса, ПЭТ-КТ (по показаниям). Метастазы рака почки 2 случая, колоректальный рак 2, рак легкого 2 (гистология аденокарцинома), 2 случая метастаза рака молочной железы. Средний возраст пациентов составил 62 года. Средний размер 27 см³. Планирование проводилось в программе GammaPlan, с алгоритмом TMR10. Оценка плана по 50% изодозе покрывающая видимую границу опухоли, с отступом в 1 мм. Для метастазов использовались разовые дозы 12 Гр. Всем пациентам через 4 недели проводился МРТ контроль с контрастным усилением, с шагом 1 мм. При контроле отмечалась положительная динамика, уменьшение размеров очага более чем на 50%, что в последующем позволило провести радикальное лечение.

Результат. Эффект лечения оценивался каждые 3 месяца. Полный регресс опухоли через 3 месяца наблюдался у 4 пациентов. Образование не визуализировалось на МРТ. У одного пациента образование визуализировалось на МРТ, но накопления радиофарм препарата С-метионин не наблюдалось. 3 пациента умерли от экстракраниальной прогрессии.

Выводы. Стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования может быть проведена пациентам с большими метастатическими очагами. Дает шанс на увеличение продолжительности и качества жизни пациента.

Значение клинических, рентгенологических и морфологических прогностических факторов при лечении первичных супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности (WHO Grade II)

Милюков С.М.¹, Паньшин Г.А.², Харченко Н.В.¹, Кандакова Е.Ю.², Измайлов Т.Р.²

Место работы: ¹Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образова-

НЕЙРООНКОЛОГИЯ

ния «Российский университет дружбы народов» (РУДН) Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Москва; ²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» (РНЦРР) Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва
e-mail: docsemi@yandex.ru

Цель исследования. Выявление прогностически значимых факторов, влияющих на показатели общей выживаемости пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности (ГНСЗ) (WHO Grade II).

Материалы и методы. В ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ с 2000 по 2013 годы проведено лечение 107 больным с ГНСЗ (WHO Grade II). Медиана наблюдения составила 5,6 лет. По данным морфологической верификации у 57 (53%) пациентов была диагностирована диффузная астроцитомы, у 36 пациентов (34%) – олигодендроглиома, а у 14 (13%) – олигоастроцитомы. Среди больных было 52 (49%) женщины и 55 (52%) мужчин. Возраст фиксировался на момент морфологической верификации диагноза. При этом, средний возраст составил 39,5 лет (стандартное отклонение +/- 12,0), а медиана возраста – 36,3 лет. Также необходимо отметить, что у 64 (60%) пациентов возраст был < 40 лет, а у 43 (40%) – ≥ 40 лет. До начала лечения у всех пациентов оценивалось функциональное состояние по шкале Карновского (распределение составило от 50 до 100%), наличие или отсутствие психических и когнитивных нарушений, наличие или отсутствие эпизиндрома, острота дебюта заболевания, распространенность первичной опухоли, накопление опухолевым образованием контрастного препарата.

Так, индекс Карновского (ИК) 50–70% был у 26 (24%) больных, а ИК 80–100% у 81 (76%) больного. Различной степени выраженности нарушения психики или когнитивные расстройства имели 78 (73%) пациентов, а у 29 (27%) таких нарушений не было. Эпилептический синдром (эписиндром) отмечен у 76 (71%) пациентов, при этом, у 31 (29%) больного эпизиндрома не было выявлено. В 10 (9%) случаях зафиксировано острое начало развития заболевания, сопровождавшееся нарастанием очаговой неврологической симптоматики имитирующее развитие инсульта (в последующем диагноз острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) не был подтвержден), при этом, у 97 (91%) пациентов отмечено постепенное развитие симптомов опухолевого процесса. Распространенность опухолевого образования и способность опухоли к накоплению контрастного препарата оценивалась по данным МРТ головного мозга (ГМ) в режимах T2-, FLAIR и T1-, T1-с контрастом, соответственно.

При этом, были выделены 3 группы пациентов при оценке распространенности опухоли: 1) 27 (25%) больных с наличием дислокационного синдрома (ДС) (размер опухоли любой, отмечается смещение срединных структур ГМ и компрессия желудочков ГМ), 2) 28 (26%) больных имели максимальный линейный размер опухолевого образования ≥ 6см (отсутствует смещение срединных структур ГМ и компрессия желудочков ГМ), 3) у 52 (49%) пациентов максимальный линейный размер опухолевого образования составил < 6см (отсутствует смещение срединных структур ГМ и компрессия желудочков ГМ).

Накопление контраста опухолью было зафиксировано у 19 (18%) больных, в то время как у 88 (82%) пациентов опухолевое образование не накапливало контрастный препарат. На первом этапе лечения 28 (26%) больным была выполнена радикальная резекция, 41 (38%) пациенту субтотальное удаление опухолевого образования, при этом, 38 (36%)

пациентам с целью верификации диагноза проведена стереотаксическая биопсия (СТБ). Оценка степени хирургической резекции опухоли проводилась по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ГМ с контрастом.

На втором этапе лечения 53 (50%) пациентам был проведен курс радиотерапии (РТ) до развития прогрессирования, а 54 (50%) пациента прошли курс радиотерапевтического лечения после того как был диагностирован рецидив. РТ проводилась в режиме стандартного фракционирования с разовой очаговой дозой (РОД) 1,8–2Гр или в режиме гипофракционирования с РОД 3Гр с подведением к мишени облучения радикальных суммарных очаговых доз (СОД) 45–64Гр. Расчет эквивалентной СОД (экв. СОД) проводился при помощи LQ-модели, при этом, значение $\alpha/\beta = 6,8$ Гр (Milyukov S., Lysak Yu., Panshin G., Kharchenko N., Golub S., Izmailov T. Clinical radiobiology of infiltrative low grade gliomas (grade II), RAD-conference 2016).

Результаты. Оценка результатов исследования проводилась по показателю общей выживаемости (ОВ) с использованием модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса) (SPSS Statistics 20). В итоговое уравнение регрессии Кокса были включены гистология, возраст, индекс Карновского, психический статус, эпизиндром, дебют заболевания, распространенность опухоли, способность опухоли к накоплению контрастного препарата и степень хирургической резекции опухолевого образования.

По данным многофакторного анализа риск летального исхода был статистически значимо выше у пациентов с верифицированным диагнозом диффузной астроцитомы по сравнению пациентами, у которых были выявлены ГНСЗ с олигодендроглиальным компонентом ($p=0,001$, Hazard Ratio (HR) = 43,084), а также при наличии у пациентов возраста ≥ 40 лет по сравнению с пациентами в возрасте < 40 лет ($p=0,038$, HR = 5,565). Необходимо отметить, что статистически значимо на показатель ОВ повлияла распространенность опухоли ($p=0,035$), при этом, риск развития летального исхода был меньше у пациентов с максимальным размером опухоли < 6см ($p=0,033$, HR = 0,027) и ≥ 6см ($p=0,070$, HR = 0,223) по сравнению с пациентами у которых по данным МРТ ГМ было выявлено наличие ДС.

Статистически достоверно повышалась вероятность наступления летального исхода у пациентов с ИК 50–70% ($p=0,001$, HR = 22,920) по сравнению с пациентами, у которых ИК составил 80–100%, в то время как при наличии эпизиндрома риск летального исхода был достоверно меньше, чем у пациентов без судорожного синдрома в клинической картине заболевания ($p=0,054$, HR = 0,180). Такие факторы прогноза, как психический статус ($p=0,175$, HR = 0,180), дебют заболевания ($p=0,648$, HR = 1,386), способность опухоли к накоплению контрастного препарата ($p=0,786$, HR = 0,708) и степень хирургической резекции опухолевого образования ($p=0,139$, HR = 0,177) не оказали статистически значимого влияния риск летального исхода.

Заключение. Значимыми факторами прогноза для супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности (WHO Grade II) по результатам проведенного исследования являются гистологическая форма опухоли, возраст пациента на момент постановки диагноза, распространенность первичного опухолевого образования, функциональное состояние пациента (индекс Карновского) и наличие эпизиндрома до начала лечения.

При этом, диффузная астроцитомы, возраст ≥ 40 лет, наличие дислокационного синдрома и максимальный линейный размер опухоли ≥ 6см, ИК 50–70%, а также отсутствие эпизиндрома являются неблагоприятными прогностическими

НЕЙРООНКОЛОГИЯ

факторами. В тоже время такие факторы прогноза, как психический статус, дебют заболевания, способность опухоли к накоплению контрастного препарата и степень хирургической резекции не оказались значимыми.

Результаты данного исследования создают основу для формирования новых подходов при определении прогноза у пациентов с ГНСЗ WHO Grade II, что может способствовать разработке дифференцированных программ комплексного и комбинированного лечения данной нозологической категории.

Современное состояние нейроонкологической службы ФГБУ РНИОИ г. Ростова-на-Дону

Росторгуев Э.Е., Кут О.И., Франциянц Е.М., Кавицкий С.Э., Атмачиди Д.П., Кузнецова Н.С., Ядрышников Г.Н., Пандова О.В., Поркшеян Д.Х.

Место работы: ФГБУ РНИОИ

e-mail: ed.rost@mail.ru

Внедрение эффективных методов лечения нейроонкологических больных является актуальной задачей. Известно, что открытая территориальная конкуренция нейрохирургических отделений с их материальной и интеллектуальной базой представляет пациенту реальный выбор качества оказания специализированной помощи.

Цель работы. Анализ нейроонкологической службы ФГБУ РНИОИ г. Ростова-на-Дону с момента основания отделения по настоящее время.

Материалы и методы. Для работы послужили отчеты научно-аналитического и статистического отдела ФГБУ РНИОИ с 2002 по 2016 годы.

30 коечное отделение нейроонкологии ФГБУ РНИОИ сформировано академиком РАН Сидоренко Ю.С. в мае 2002 года, первым в РФ в составе онкологических НИИ. Целью формирования отделения послужила необходимость создания научной базы, разработка и распространение оптимальных решений для комплексного лечения больных с первичными и метастатическими опухолями ЦНС и позвоночника.

За период с 2002 года в отделении пролечено 7447 больных. Выполнено 4196 оперативных вмешательств, из них 36% при первичных опухолях ЦНС, 24% при метастатическом поражении головного мозга, 5% оперативных вмешательств при опухолях спинного мозга, 12% при метастатическом поражении позвоночного столба, при опухолях костей черепа – 6%, другие оперативные вмешательства – 17%.

Научные разработки отделения сформулированы и представлены в 3 докторских, 10 кандидатских диссертациях. За период с 2002 года опубликовано 98 статей в центральной, местной и зарубежной печати. Издано 4 монографии. Получено 35 патентов в области нейроонкологии и нейрохирургии.

В 2015–2016 годах отделение полностью реконструировано. В состав отделения введен операционный блок, совмещенный с блоком нейрореанимации. При реконструкции блоков нейрореанимации, операционных и лечебной зоны предусматривалось четкое и рациональное зонирование помещений, разделение технологических потоков, кратчайшие технологические графики движения между основными функциональными отделениями. Операционные, блок реанимации оснащены технологическим оборудованием, согласно приказа Минздрава России № 930н.

Сегодня в ФГБУ РНИОИ МЗ РФ осуществляется высокотехнологичная нейрохирургическая помощь пациентам, включая детей, с широким спектром хирургических заболеваний центральной нервной системы. Лечение пациентов с первичными внутримозговыми опухолями и метастатическим

поражением головного мозга составляет сложную и существенную часть объема работы нашего учреждения. Кроме этого, в нашей клинике мы оказываем нейрохирургическую помощь при гидроцефалии у взрослых и у детей, а также при пороках развития головного, спинного мозга и позвоночника в детском возрасте, дегенеративных заболеваниях позвоночника. В работу отделения внедрена функциональная нейрохирургия в лечении выраженных болевых синдромов и спастичности. Выполняются реконструктивно-пластические оперативные вмешательства при постравматических дефектах свода черепа с использованием трехмерного моделирования и изготовления индивидуального титанового имплантата. Для достижения необходимых результатов в арсенале ФГБУ РНИОИ МЗ РФ на сегодняшний день имеются современные методы нейронавигации: компьютерная и магнитно-резонансная томография с соответствующим программным обеспечением, нейрохирургический микроскоп последнего поколения «Carl Zeiss» OPMI PENTERO (Германия) с блоком флюороскопической навигации, станция «Stealth Station S7» Medtronic (США) с блоками электромагнитной и оптической навигации. Кроме этого, материально-техническая база отделения нейроонкологии располагает операционными столами с системами жесткой фиксации головы, высокоскоростными электрическими краниотомами, холодноплазменными и высокочастотными хирургическими коагуляторами, ультразвуковыми нейрохирургическими аспираторами, системой нейроэндоскопии, системой нейрофизиологического мониторинга, системой безрамной биопсии опухолей головного мозга.

Результаты. Таким образом, в рамках одного учреждения (ФГБУ РНИОИ) пациент с нейрохирургической патологией получает уникальную возможность проведения комплексного лечения, а созданные возможности нейрохирургического этапа лечения в сочетании с материально-техническим и научным комплексом в ФГБУ РНИОИ г. Ростова-на-Дону позволяет минимизировать нарастание неврологического дефицита после оперативного вмешательства, а самое главное – поддерживать качество жизни на должном уровне у столь тяжелого контингента нейроонкологических (нейрохирургических) больных.

Лечение больных с метастазами рака легкого в головной мозг

Куржупов М.И., Зайцев А.М., Потапова Е.А., Кирсанова О.Н.

Место работы: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

e-mail: kmim@mail.ru

Цель. Оценить отдаленные результаты лечения больных с метастазами рака легкого в головном мозге, выявить факторы, влияющие на выживаемость этих больных.

Материалы и методы. В исследование включили 129 больных с метастазами рака легкого в головном мозге, которым выполнили микрохирургическое удаление метастаза в период 2008–2015 гг. Средний возраст составил $57,8 \pm 8,6$ года (34–79 лет). Экстракраниальные МТС выявили у 74 (57,3%) пациентов, наиболее часто диагностировали МТС в легкие и кости. У 58 (44,9%) больных выявили более одного МТС в головном мозге. У 80 пациентов (62,0%) гистологически верифицирован аденогенный рак, у 36 (27,9%) плоскоклеточный, у 7 (5,4%) – мелкоклеточный, у 6 (4,6%) крупноклеточный рак. Среди всех пациентов с аденокарциномой у 18 пациентов проведено

НЕЙРООНКОЛОГИЯ

ПЦР исследование на наличие активирующих мутаций в 21 экзоне гена EGFR типа L858R (e.2573T>G) (NM 005228.3), предполагающих чувствительность опухоли к терапии Gefитинибом и Эрлониитинибом, а также транслокации гена ALK, предполагающих чувствительность к Кризотинибу. Выявлено лишь 7 пациентов с наличием активирующей мутации гена EGFR либо ALK, у 11 её не обнаружено. Важно отметить, что у 50 пациентов метастазирование в головной мозг стало первым проявлением рака легкого.

Результаты. Медиана общей выживаемости составила 12,4 мес (интерквартильный размах 6–19 мес), медиана безрецидивной (в отношении контроля зоны операции в головном мозге) – 11,0 месяцев (интерквартильный размах 5–17 мес). Общая выживаемость достоверно зависела от RPA класса ($p = 0,01$), гистологической природы опухоли, степени радикальности удаленной метастатической опухоли, наличия экстракраниальных очагов, объема и характера проведенного лечения после нейрохирургической операции характера выполненной нейрохирургической операции.

Выводы. Хирургическое лечение солитарных МТС рака легкого улучшает качество жизни этой неблагоприятной прогностической группы пациентов и создает условия для их дальнейшего лечения.

Метастатическое поражение головного мозга при онкогенитальной патологии

Неродо Г.А., Владимирова Л.Ю., Калабанова Е.А., Росторгуев Э.Е., Кабанов С.Н.

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону
e-mail: alenakalabanova@mail.ru

Цель. Оценить сроки возникновения метастазов в головной мозг при онкогенитальной патологии, локализацию очагов, клиническую картину при метастазировании.

Материалы и методы. По поводу метастазирования злокачественных опухолей гениталий в головной мозг в отделении нейронкологии ФГБУ РНИОИ МЗ РФ с 2005 по 2016 гг. прооперировано 14 больных, возрастной диапазон на момент обращения по поводу метастазирования в головной мозг от 25 до 64 лет (средний возраст 47 лет).

Результаты. Из 14 больных у 7 (50% из всех больных) первичной опухолью являлись злокачественные опухоли яичников, у 4 больных – рак тела матки (28,6%), у 2 – рак шейки матки (14,3%), у одной – хорионкарцинома (7,1%).

Среди больных злокачественными новообразованиями яичников у 6 больных гистологическая структура опухоли – аденокарцинома, у одной пациентки – злокачественная гранулезоклеточная опухоль. Стадия III по классификации FIGO диагностирована у 3 (42,9%) больных злокачественными новообразованиями яичников, у 4 (57,1%) больных изначально при обращении в ЛПУ для лечения первичной опухоли установлена IV стадия.

Среди 4 больных раком эндометрия, III стадия заболевания у 2 пациенток (50%), II стадия – у одной больной (25%), I стадия – также у одной женщины (25%).

У одной больной раком шейки матки диагностирована IIb стадия заболевания (гистологически низкодифференцированная плоскоклеточная карцинома), у второй – III стадия (железисто-плоскоклеточный рак).

От момента выявления первичной опухоли до момента выявления метастазирования в головной мозг прошло от 1 месяца до 60 месяцев (в среднем 24 месяца). Среди больных злокачественными опухолями яичников (7 человек) метастазы в головном мозге диагностированы в сроки от 17 до 44 меся-

цев (в среднем 30,8 месяцев). У больных раком эндометрия (4 пациентки) сроки выявления метастазов в головной мозг (от момента выявления первичной злокачественной опухоли гениталий) составили от 6 до 12 месяцев (в среднем 9,7 месяцев). У двух больных раком шейки матки сроки до выявления метастазов в головной мозг составили 21 и 60 месяцев.

У пациентки с хорионкарциномой метастаз в левую лобную долю головного мозга выявлен через 1 месяц после диагностирования хорионкарциномы и начала проведения химиотерапии.

По локализациям метастатических очагов в головном мозге было выявлено следующее распределение – у 5 пациенток (35,7%) было выявлено по 2–4 очага, у остальных (9 человек, 64,3%) – по одному очагу. Поражение левой лобной доли головного мозга отмечено в 2 случаях, левой височной – у одной пациентки, левой затылочной – у 2 больных, левой теменной – у одной пациентки. По одному случаю выявлено поражение левой лобно-теменной доли головного мозга и левой теменно-височной области. Метастатические очаги в правой лобной доле головного мозга обнаружены у 2 больных, правой лобно-теменной – у одной пациентки, правой теменной – у 3. В правой височно-затылочной доле локализовался метастатический очаг у одной больной, также и в правой височной (1 пациентка). В правой гемисфере мозжечка метастазы выявлены у 2 больных, а у одной – в левой гемисфере мозжечка. Кроме того, в одном случае нашего наблюдения выявлен метастаз в центральные извилины.

В пяти наблюдениях больных злокачественными новообразованиями яичников выявлены единичные метастатические очаги в головном мозге, у одной больной выявлено 2 очага, 4 очага – у еще одной пациентки. Чаще поразились правые отделы головного мозга (8 метастатических очагов справа против 3 очагов слева).

У больных раком эндометрия, метастазы аденокарциномы в головной мозг чаще наблюдались единичные (3 пациентки), в одном случае выявлено 2 метастатических очага (правая лобная доля головного мозга и правая центральная извилина). У одной больной раком шейки матки при генерализации заболевания выявлено 2 метастатических очага в головном мозге (левая лобная и левая теменно-височная области), у еще одной – одиночный очаг в левой лобно-теменной области.

Появление метастазов в головном мозге, как правило, сопровождается характерной неврологической симптоматикой. По нашим наблюдениям, чаще всего пациенток беспокоила головная боль (у 8 больных), головокружение (5 случаев), слабость в конечностях (5 случаев), общая слабость (4 случая). Реже отмечались судороги (2 пациентки), нарушение речи (2 пациентки), потеря сознания (1 больная), раздражительность (1 пациентка), рвота (1 больная), шаткость походки (1 больная), нарушение памяти (1 пациентка). На отсутствие движения в левых конечностях предъявляла жалобы одна больная.

Заключение. На основании представленных данных следует, среди изученных нами больных, чаще всего метастазы в головной мозг возникали у больных раком яичников, затем телом матки, шейкой матки. Самый короткий срок от момента выявления первичной опухоли до диагностирования метастатического поражения головного мозга 1 месяц (у больной хорионкарциномой), у больных раком тела матки он равен в среднем 9,7 месяцев, у больных раком яичников – в среднем 30,8 месяцев. Метастатическое поражение головного мозга имеет свои клинические особенности, которые должны учитываться при клинико-лабораторной диагностике с целью более раннего выявления патологических очагов в головном мозге и последующего лечения.

НЕЙРООНКОЛОГИЯ

Двухэтапное лучевое лечение опухолей головного мозга

Семикоз Н.Г.^{1,2}, Кардаш А.М.^{2,3}, Куква Н.Г.¹, Личман Н.А.¹,
Фефелова Никулина Н.В.¹, Бондарь А.В.^{1,2}

Место работы: ¹Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря; ²Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, ³Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение

e-mail: balaban-med2@mail.ru

Ежегодно в мире регистрируются 10,9–12,8 на 100 000 населения первичных доброкачественных и злокачественных опухолей головного мозга, наблюдается тенденция неуклонного роста заболеваемости. Опухоли головного мозга составляют 1.4–2.3% от общего числа онкологических заболеваний.

Сложной категорией нейроонкологических пациентов остаются больные с большим объемом опухоли, отеком головного мозга и выраженной неврологической симптоматикой.

Цель. Оптимизировать методики лечения больных первичными опухолями головного мозга с выраженной неврологической симптоматикой, осложненным течением.

Материалы и методы. В 2006–15 гг. в РОЦ проведена конформная лучевая терапия 1431 пациенту с первичными опухолями головного мозга. В два этапа получили лечение 581 больной, из них 344 в послеоперационном периоде и 237 пациентов как самостоятельный вид лечения.

В объем облучения включалась граница или ложе опухоли, визуализируемая на КТ и МРТ + до 2 см здоровой мозговой ткани в зависимости от гистологической структуры. Лучевое лечение на всем протяжении проходило на фоне противотечной терапии.

Двухэтапная методика лучевой терапии проводилась при: размерах опухоли более 6 см в наибольшем измерении; признаках выраженного отека мозга на КТ или МРТ, сдавлении желудочков мозга; локализации опухоли в стволе мозга; ослабленном состоянии пациента (индекс Карновского ≤ 50). На первом этапе суммарные очаговые дозы доводились до 30–40 Гр, с последующим 3-х недельным перерывом в лечении. Затем повторные КТ-разметка и планирования, в ходе которых оценка динамики процесса. Второй этап проводился до СОД 60–70 Гр.

Результаты. Лечение проведено у 573 из 581 (98.6%) пациентов пролеченных по двухэтапной методике.

Прослежена общая одно и двухлетняя выживаемость пациентов, пролеченных до 2014 г. по группам в зависимости от гистологической структуры: высокодифференцированные опухоли (G1-G2) – 97 и 93%, низкодифференцированные опухоли (G3-G4) – 86 и 71%, опухоли без верифицированной гистологической структуры – 89 и 74% соответственно.

Заключение. Проведение лучевой терапии в два этапа, использование конформного облучения с оптимизацией дозного распределения при большом объеме опухоли и перифокальном отеке позволяет подвести более высокую дозу к опухоли, избежать выраженных реакций и осложнений.

Иммунотерапия злокачественных глиом: современное состояние проблемы и перспективные направления

Борисов К. Е.

Место работы: АО «Верофарм»

e-mail: konstantin9671@rambler.ru

Основные положения лекции. Несмотря на внедрение в стандарты терапии злокачественных глиом темозоломида (при вновь выявленной глиобластоме) и бевацизумаба (при рецидивах), результаты лечения при этих опухолях остаются плохими. Низкая эффективность традиционной цитостати-

ческой терапии вынуждает искать альтернативные подходы к лечению. В последние годы догма об иммунопривилегированности центральной нервной системы (ЦНС) была существенно пересмотрена, и было убедительно доказано, что ЦНС является иммунокомпетентным органом и активно взаимодействует с иммунной системой. Это открывает возможности для иммунотерапии опухолей ЦНС.

Иммунотерапию можно разделить на 4 главных категории. Активная иммунотерапия подразумевает прямую сенсibilизацию иммунной системы к опухолеассоциированным антигенам (ТАА), что достигается применением вакцин. Пассивная иммунотерапия использует готовые иммуноэффекторнe молекулы, такие как антитела к тем или иным опухолевым антигенам без прямой активации иммунной системы. Адоптивная иммунотерапевтическая стратегия использует аутологичные иммунные клетки, которые приобретают опухолецидные свойства *ex vivo* после обработки опухолевыми антигенами или путем генной инженерии. И наконец, иммуномодулирующие терапевтические стратегии имеют целью увеличить общую реактивность организма путем активации иммуностимулирующих молекул или блокирования ингибирующих цитокинов.

Вакцинотерапия может осуществляться с использованием опухолевых лизатов или отдельных пептидов или мРНК. Для улучшения иммуногенности вакцины используются дендритные клетки и различные иммуноадъюванты. Среди пептидных вакцин изучаются вакцины к WT-1, сурвивину, мутированному варианту изоцитратдегидрогеназы (IDHR132H), мутированному варианту рецептора эпидермального фактора роста (EGFRvIII), а также методы вакцинации против антигенов стволовых клеток глиом, цитомегаловирусных антигенов. Генерация иммунного ответа, с одной стороны, может способствовать элиминации опухолевых клеток, а с другой стороны, за счет иммунной памяти, препятствовать рецидиву. Хотя пока нет результатов рандомизированных исследований III фазы, тем не менее, данные метаанализа нескольких исследований I–II фазы свидетельствуют о достоверном увеличении как безрецидивной, так и общей выживаемости больных, получавших ДК-вакцину, по сравнению с историческим контролем. Перспективным представляется сочетание нескольких иммунотерапевтических стратегий, в том числе с включением антител к иммунным чекпойнтам CTLA-4 и PD-1/PD-L1, а также препаратов, направленных на модуляцию опухолевого микроокружения, которое может играть ведущую роль в иммунном ответе в ЦНС.

При злокачественных глиомах наблюдается M2-поляризация микроглии с приобретением ею иммуносупрессивных и протуморогенных свойств. Также иммуносупрессивными свойствами обладают рекрутированные из периферической крови в ткань опухоли супрессорные клетки миелоидного происхождения (СКМП) и регуляторные T-лимфоциты. Лечебное воздействие на микроокружение, является не менее значимым, чем традиционная цитостатическая терапия. Разрабатываются методы терапии, направленные на снижение рекрутинга иммунных клеток и их количества в ткани опухоли, на нейтрализацию иммуносупрессивных свойств микроглии и/или инверсию ее супрессивного фенотипа, а также на растормаживание и стимуляцию опухолецидных функций микроокружения.

Учитывая расширение знаний о биологии и иммунологии опухолей, а также большое количество текущих клинических исследований, в ближайшие годы можно ожидать внедрения новых лечебных опций и существенного изменения парадигмы лечения злокачественных глиом.

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Влияние химио- и лучевой терапии на динамику восстановления когнитивных функций у детей, имеющих в анамнезе нейроонкологическое заболевание*Бурдукова Ю. А.¹, Алексеева О. С.²**Место работы:* ¹ФГБОУ ВПО МГППУ; ²ФГБНУ «Психологический институт РАО»*e-mail:* julia_burd@inbox.ru

Цель исследования. Оценить динамику восстановления когнитивных функций у детей, имеющих в анамнезе нейроонкологическое заболевание, в зависимости от сопутствующего лечения.

После успехов в лечении детских нейроонкологических заболеваний исследователи, медики, нейропсихологи получили возможность обратить внимание на качество жизни таких детей, их дальнейшее когнитивное развитие. Стали появляться работы о том, что нейроонкологическое лечение, включающее в себя резекцию опухоли, лучевую терапию и химиотерапию, негативным образом сказывается на последующем когнитивном развитии ребенка [Spencer, 2006; Reimers et al., 2003; Duffner, 2004; Duffner, 2010; Schatz et al., 2000]. С другой стороны, в лонгитюдных исследованиях когнитивного развития детей, получивших травмы головного мозга, в которых было показано, что возраст ребенка и длительность периода времени, прошедшего после травмы являются факторами, которые влияют на последующее когнитивное развитие ребенка, в частности рабочую память. (Savage, R.C., 2009, Anderson, V., Catroppa, C., et. al., 2000). Было показано, что чем больше времени прошло после получения травмы, тем выше вероятность появления отсроченных негативных последствий (Savage, R.C., 2009, Chapman S.B., 2007, Anderson, V., Catroppa, C., et. al., 2000). Это ставит вопрос о том, какие именно факторы нейроонкологического лечения оказывают наибольшее повреждающее влияние на дальнейшее когнитивное развитие.

Материалы и методы. Выборка. В исследовании приняли участие дети, перенесшие операцию по удалению объемного образования головного мозга (тотальное или субтотальное удаление) в 1-м отделении нейрохирургии Морозовской детской городской клинической больнице (МДГКБ). Новообразования были локализованы в мозжечке и других структурах задней черепной ямки, в пинеальных отделах головного мозга и теменно-височных отделах коры головного мозга.

Были сформированы две клинические группы. В первую группу вошли дети, получавшие в процессе лечения химио- и лучевую терапию. Группу составили 30 человек в возрасте от 4 лет до 12 лет (M= 102,7 мес. SD= 29,8). Средний возраст операционного вмешательства в группе составил 94,3 мес. Средний временной интервал между операцией и тестированием интеллекта составлял 34,6 мес.

Вторую группу составили дети, не получавшие химио- и лучевую терапию в ходе лечения. Группа включала 27 детей в возрасте от 4,1 лет до 17 лет (M= 104,7 мес. SD= 28,1). Средний возраст операционного вмешательства в группе составил 94,5 мес. Средний временной интервал между операцией и тестированием интеллекта составлял 37,7 мес.

Методы. Уровень интеллектуального развития детей оценивался по тестам К-ABC (Kaufman Assessment Battery for Children, 1983) и К-ABC II (Kaufman Assessment Battery for Children Second edition, 2004). Анализировались показатели общего уровня интеллектуального развития, а также показатели по интегральным шкалам последовательной стратегии обработки информации (Sequential Processing Scale), и одновременной стратегии обработки информации (Simultaneous

Processing Scale). Шкала последовательной стратегии обработки информации включает в себя субтесты, оценивающие возможности вербального запоминания, шкала одновременной стратегии обработки информации включает субтесты, направленные на оценку пространственного анализа.

Для статистического анализа использовался корреляционный анализ Пирсона.

Статистический анализ проводился с использованием пакета STATISTICA 7.0 StatSoft Inc.

Результаты. Мы обнаружили, что в группе детей, подвергавшихся воздействию химио- и лучевой терапии анализ зависимости уровня интеллектуального развития от длительности восстановительного периода и возраста на момент операции выявил зависимость оценок общего уровня интеллектуального развития от длительности восстановительного периода ($r = -0,4$; $p = 0,03$), но не от возраста операции. Влияние длительности восстановительного периода на показатели по интегральным шкалам обнаружено на уровне статистической тенденции ($r = -0,3$; $p = 0,99$ для шкалы последовательной стратегии обработки информации и $r = -0,3$; $p = 0,07$ для шкалы одновременной стратегии обработки информации). Это означает, что с течением времени после операции происходит падение уровня когнитивного развития, причем это справедливо как для общего уровня, так и для локальных характеристик.

В группе детей, не получавших химио- и лучевую терапию, не было обнаружено влияния ни длительности восстановительного периода, ни возраста операции на когнитивные характеристики.

Заключение. В связи с полученными данными можно говорить о специфике реабилитационного прогноза восстановления когнитивных функций в зависимости от применения химио- и лучевой терапии. Нами было показано, что снижение уровня когнитивного развития справедливо для детей, подвергавшихся данному лечению. Из литературы известно, что химио- и лучевая терапия является фактором, снижающим уровень общего когнитивного развития. [Duffner, 2006; Reimers et al., 2003; Schatz et al., 2000]. Нами было показано, что уровень общего когнитивного развития и интегральных характеристик планомерно снижается на протяжении реабилитационного периода, т. е. снижение когнитивных возможностей носит последовательный характер.

Качество жизни детей, перенесших злокачественные новообразования, и здоровых детей*Светличная С. Н.^{2,3}, Куденцова Г. В.¹, Киселев И. Л.¹**Место работы:* ¹ОБУЗ Курский областной клинический онкологический диспансер; ²ОБУЗ Областная детская клиническая больница № 1; ³ОБУЗ Курский городская детская поликлиника № 8*e-mail:* aktrisa707@yandex.ru

Ежегодно в мире около 200 тысяч детей заболевают злокачественными опухолями. Смертность от злокачественных новообразований у детей остается высокой, зависит от многих причин и значительно варьирует между странами.

Выживаемость для большинства детских опухолей улучшается в последние годы. Более 80% детей и подростков переживают 5 лет и более.

В течение последних лет в Российской Федерации количество детей с впервые выявленными злокачественными новообразованиями неуклонно растет и в 2014 г. достигло 3624 человек. Заболеваемость на протяжении ряда лет составляет 12–15 человек на 100 тыс. детского населения (Давыдов М. И., 2014; Поляков В. Г., 2015 Старинский В. В., 2015).

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Смертность от злокачественных новообразований у детей Российской Федерации, занимает 6 место (4,0%) среди всех причин смерти, уступая состояниям, возникающим в перинатальном периоде, травмам и отравлениям, хромосомным нарушениям, болезням органов дыхания и нервной системы (М.И. Давыдов, 2014, А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова, 2015).

Лечение детей, страдающих онкопатологией с использованием современных программ и возможностей, привело к увеличению продолжительности жизни и выздоровлению. Однако, наиболее «опасным» методом лечения в плане отдаленных последствий, является лучевая терапия. Только у 1% больных, получивших лучевую терапию по поводу злокачественных опухолей, отсутствуют какие-либо нарушения (после химиотерапии – у 32% и хирургического лечения – у 28%). Наибольшая тяжесть последствий, наблюдается так же после лучевого лечения у 55%, реже – после хирургического (25%) и химиотерапевтического (15%) методов лечения (Кольгин Б.А., Кулева С.А., 2011).

По данным семинара по вопросам создания в России реабилитационных лагерей для детей, перенесших онкологические заболевания (2012 г.), отдаленные последствия химиолучевого лечения составляют: сердечно-сосудистые нарушения – 30%, заболевания органов ЖКТ – 70%, заболевания органов мочевыводящей системы – 25%, эндокринные нарушения – 60%, нарушения иммунного статуса – около 80%, неврологические нарушения – 60%, нарушения осанки – около 100%. Нарушения нутритивного статуса: избыточный вес и ожирение – 35%, сниженное питание – 17%, вторичные опухоли – 3–10%

Цель исследования. оценка качества жизни детей, получивших лечение по поводу злокачественного новообразования через год, через 3 года и через 5 лет в сопоставлении с детьми, не имеющих злокачественные новообразования.

Пациенты и методы исследования. Для исследования качества жизни проведено анкетирование 119 детей в возрасте от 3 до 17 лет, перенесших злокачественные новообразования по 22 параметрам.

Детей, перенесших злокачественные новообразования и получивших лечение 1 год назад, было 32 человека (26,9%), 3 года назад – 26 человек (21,8%), 5 лет и более – 61 человек (51,3%). Мальчиков – 69 человек (58,0%), девочек – 50 человек (42,0%).

У детей, получивших лечение по поводу ЗН, отмечалась следующая онкологическая патология: Лимфома Ходжкина – 23 человек (19,3%), опухоль головного мозга – 21 человек (17,6%), острый лейкоз – 19 человек (16,0%), ретинобластома – 12 человек (10,1%), нейробластома – 21 человек (17,6%), саркома Юинга – 7 человека (6,0%), опухоль Вильмса – 4 человека (3,4%), рабдомиосаркома – 6 человека (5,0%), неходжкинские лимфомы (лимфома Беркитта) – 6 человек (5,0%).

На момент проведения анкетирования, все дети окончили получать специфическое лечение, которое включало использование комплексной терапии, а именно: химиотерапии, лучевой терапии и радикального оперативного лечения.

Для сравнения качества жизни, было проведено анкетирование 103 здоровых детей, проживающих в спальном и промышленном районах г. Курска. Среди обследуемых детей, мальчиков было 49 человек (47,6%), девочек 51 человека (52,4%).

Возраст детей, контрольной группы, был следующий: 0–4 лет – 4 ребенка (3,9%), 5–9 лет – 39 детей (37,9%), 10–14 лет – 28 детей (27,2%), 15–17 лет – 32 ребенка (31,0%). Для расчета показателей использовались стандартные методы статистики.

Результаты. Все дети, пролеченные по поводу онкопатологии, испытывали те или иные нарушения качества жизни.

Ухудшение состояния было незначительным у 3,1% детей, окончивших лечение до 1 года назад, у 7,7% детей, окончивших лечение по поводу злокачественного новообразования 3 года назад и у 6,6%, окончивших лечение 5 лет и более. Ограничения физической нагрузки испытывали 50,0% детей, окончившие лечение 3 года, 24,6% – окончившие 5 лет и более и 15,6% – 1 год назад. Затруднения в повседневной жизни в большей мере, было свойственно 38,5% детям, окончившим лечение 3 года назад; 26,2% детям, окончившим лечение 5 лет и более и 21,9% детям – пролеченным 1 год назад. Эмоциональная лабильность наблюдалась у 50,0% детей, окончивших лечение 3 года назад; у 34,4% – 5 лет и более и у 15,6% – 1 год назад. Чувство одиночества было характерно детям, окончившим лечение 3 года назад (26,9%) и по 12,5% – детям, окончившим лечение 1 года назад и 11,5% детям, окончившим лечение 5 лет и более. Неустойчивое настроение испытывали 46,2% детей, окончивших лечение 3 года назад; 26,2% – 5 лет и более и 15,6% – 1 год назад. Физическая боль определялась у 19,2% пациентов, окончивших лечение 3 года назад, у 13,1% – 5 лет и более и у 6,3% – спустя год. Боль мешала в повседневной жизни 23,1% пациентам, окончившим лечение 3 года назад, 9,8% детей, окончивших лечение и 5 лет назад и 3,1% детей, получивших лечение до года. Чувство страха испытывали 26,9% детей, окончивших лечение 3 года назад, 14,8% – 5 лет и 6,3% – 1 год назад. Ограничение общения со сверстниками было у 19,7% пациентов, окончивших лечение 5 и более лет, у 11,5% – окончивших лечение 3 года назад, и у 9,4% – 1 года назад.

Злокачественные новообразования были помехой в учебе у 30,8% детей, окончивших лечение 3 года назад, у 19,7% – окончивших лечение 5 и более лет и у 12,5% – окончивших лечение 1 год назад.

Посещали образовательные учреждения 46,2% детей, получивших специальное лечение 3 года назад, 29,5% детей, получивших лечение 5 и более лет назад и 15,6% окончивших лечение 1 год назад. Хорошая успеваемость была у 34,6% детей, окончивших лечение 3 года назад, затем у 29,5% детей, окончивших лечение 5 лет и более назад и у 18,8% детей, окончивших лечение 1 год назад.

Ограничения в повседневной жизни были наиболее выражены у детей, окончивших лечение 3 года назад (30,8%), затем следовали дети с этим признаком, окончившие лечение 5 лет и более (27,9%). В последнюю очередь – дети, окончившие лечение 1 год назад (9,4%).

Не могли заниматься спортом 42,3% детей, окончившие лечение 3 года назад; 24,6% детей, окончивших лечение 5, и более лет и 9,4% детей, окончивших лечение 1 год назад.

Больше всего хронических заболеваний имели дети, окончившие лечение 3 года назад (34,6%), затем – дети, окончившие лечение 1 год назад (18,8%), далее следовали дети, окончившие лечение 3 года (14,8%).

Снижение аппетита чаще отмечалось в группе детей, окончивших лечение 3 года назад (15,4%), в группе детей, окончивших лечение 3 года назад (11,5%). В группе детей, окончивших лечение 1 год назад, данные нарушения не выявлялись (0%).

Нарушение сна было в большей степени свойственно детям, окончившим лечение 3 года (11,5%) и у детей, окончивших лечение 5 и более лет (6,6%).

Симптом диспепсии был наиболее выражен в группе детей окончивших лечение 5 лет и более (22,9%), затем 3 года назад (19,2%) и менее всего 1 год назад (6,3%).

Дефицит веса был более выражен у детей, окончивших лечение 3 года назад (19,2%) и у детей, окончивших лечение 5 и более лет 9,8%).

САРКОМЫ, ОНКОУРОЛОГИЯ

Нарушения стула чаще отмечалось у детей, окончивших лечение 3 года назад (23,1%), менее выражено – у детей, окончивших лечение 5 лет назад (22,9%), а затем, у детей, окончивших лечение 1 год и более (6,3%).

Снижение памяти встречалось у детей, окончивших лечение 3 и 5 лет и более (23,1% и 19,7% соответственно), затем у детей, окончивших лечение 1 год назад (6,3%).

Анализ качества жизни в группе здоровых детей показал, что только у 27,0% имелись нарушения, связанные с наличием у 55,3% хронических заболеваний. Реже встречались: дефицит веса тела – у 8,7% детей, нарушения сна – у 5,9%, нарушения аппетита – у 5,8%, нарушения стула – у 4,9% детей и неустойчивость настроения – 1,9% детей.

Заключение.

1. У 100% детей, перенесших злокачественные новообразования и получившие лечение в разной степени давности, имелись те или иные нарушения качества жизни. К ним относились: ухудшение состояния, ограничения физической нагрузки, затруднение в повседневной жизни, эмоциональная лабильность, чувство одиночества, неустойчивость настроения, физическая боль, чувство страха, помеха в учебе, невозможность занятия спортом, наличие хронических заболеваний, нарушение сна.
2. Наибольшие нарушения испытывали дети, получившие лечение 3 года назад, в меньшей степени – дети, перенесшие лечение 5 и более лет назад и наименьшие нарушения – 1 год назад. Это связано с тем, что до года ребенок находится под опекой родителей и меньше всего испытывает дезадаптацию. У детей, перенесших лечение 5 лет и более, возникает естественная адаптация, связанная с выздоровлением, и дети в меньшей степени испытывают социальный и психологический дискомфорт. Низкое качество жизни у детей, получивших лечение 3 года назад, очевидно, связано с прессингом семьи, продолжающего считать ребенка все еще больным и вносящим определенные адаптационные нарушения.
3. Только у 27% здоровых детей имелись те или иные нарушения качества жизни, в большей мере связанные с наличием хронических заболеваний. Поэтому дети, не имеющие злокачественные новообразования, нуждаются в проведении, в большей степени, оздоровительных мероприятий.
4. Всем детям, перенесшим злокачественные опухоли и получившим лечение по поводу злокачественных новообразований, необходимо проведение реабилитационных мер.

Биомаркеры у больных новообразованиями костей

Коршунов Г.В., Павленко Н.Н., Пучиньян Д.М., Шахмартова С.Г.

Место работы: ФБГУ «Саратовский НИИ травматологии и ортопедии» Минздрава России, г. Саратов

e-mail: puchinyan@mail.ru

Новообразования костей составляют от 1 до 2% всех опухолей человека. Диагностика, особенно дифференциальная, новообразований костей достаточно сложна.

Цель исследования. Оценить роль отдельных биомаркеров в дифференциальной диагностике опухолевых заболеваний костной системы.

Материалы и методы. Обследованы 160 больных с доброкачественными (гигантоклеточная опухоль, костная киста, фиброзная дисплазия, хондрома, костно-хрящевой экзостоз) и злокачественными (метастатическое поражение костей,

солитарная миелома, остеогенная саркома, хондросаркома) опухолями костной системы. Верификацию злокачественных и доброкачественных поражений костей проводили с использованием клинических, лучевых (рентгенографических, магнитно-резонансных и компьютерно-томографических) способов обследования, гистоморфологических и биохимических методов исследований с учетом последней гистологической классификации опухолей костей, принятой Всемирной Организацией Здравоохранения в Лионе (2002).

В сыворотке крови больных методом иммуноферментного твердофазного анализа определяли уровни неоптерина (NP, нг/мл), фактора некроза опухолей- α (TNF- α , пг/мл), интерлейкина-6 (IL-6, пг/мл), фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF-A, пг/мл), молекул адгезии сосудистого эндотелия (sVCAM-1, нг/мл) на ридере «Anthos 2020» (Австрия) с помощью наборов «Bender MedSystems» (Австрия). Верификация новообразований опорно-двигательной системы проведена с использованием клинических, лучевых (рентгенографических, магнитно-резонансных и компьютерно-томографических) способов обследования, гистоморфологических методов исследований. Контрольную группу составили 20 доноров.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением параметрических методов анализа. Различия считали достоверными при $p < 0,05$. Кроме того, проведена оценка диагностической ценности лабораторных тестов.

Результаты. Содержание неоптерина в сыворотке крови больных при доброкачественных новообразованиях костной системы в 2,6 раза ($p < 0,001$), а при злокачественных в 5,2 раза выше ($p < 0,0001$), чем у практически здоровых лиц. Уровень фактора некроза опухоли- α при доброкачественных новообразованиях в 18 раз ($p < 0,001$) выше его количества в контрольной группе, а при злокачественных – в 28 раз ($p < 0,0001$). Содержание IL-6 при опухолевых процессах также превышает его концентрацию у здоровых лиц: при доброкачественных опухолях – в 6,8 раза ($p < 0,0001$), при злокачественных – в 3,4 раза ($p < 0,0001$). Вместе с тем, между типами новообразований не обнаружено различий в содержании фактора роста сосудистого эндотелия ($p = 0,5$) и молекул сосудистой адгезии ($p = 0,5$). Следует отметить, что по сравнению с контрольной группой содержание sVCAM-1 у больных с новообразованиями было значимо сниженным ($p < 0,001$).

Оценка диагностической ценности биомаркеров показала, что отношение правдоподобия положительных результатов выше 10 отмечено только у TNF- α и неоптерина, отношение правдоподобия для отрицательного результата для TNF- α – 0,12.

Заключение. Таким образом, повышенные уровни TNF- α и неоптерина с точки зрения доказательной медицины являются обосновывают дифференцировку между патологическими процессами, подтверждая диагностику злокачественности костной опухоли.

APOD, PTOV1 и FASN в диагностике новообразований предстательной железы

Аллина Д.О., Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э., Москвина Л.В., Франк Г.А.

Место работы: Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва

e-mail: allina_dasha@mail.ru

Цель работы. Оценить диагностическую значимость экспрессии APOD, PTOV1 и FASN в новообразованиях предстательной железы.

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕЙ

Материалы и методы. Для анализа было отобрано 95 пациентов с раком предстательной железы, перенесших радикальную простатэктомию. Наличие в образцах аденокарциномы и простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени (вПИН) подтверждалось иммуногистохимическими реакциями с антителами к AMACR и цитокератинам высокого молекулярного веса 34betaE12. Анализ экспрессии PTOV1, APOD и FASN проводился иммуногистохимическим методом на срезах, изготовленных с тех же блоков.

Результаты. Экспрессия APOD была отмечена в 75% случаев и в раке, и в вПИН, в 4% – только в раке и в 7% – только в вПИН, при этом в морфологически нормальной ткани предстательной железы экспрессия данного белка не наблюдалась. Во всех случаях с положительной экспрессией метка располагалась в апикальной части клеток и/или в секрете желез в просвете. Также во всех исследованных образцах в раке и вПИН было отмечено значительное снижение цитоплазматической экспрессии PTOV1 (отсутствие экспрессии или слабая интенсивность) по сравнению с морфологически нормальными железами, но в 3% отмечалось отсутствие экспрессии PTOV1 и в ряде морфологически нормальных желез. Экспрессия FASN была отмечена в 100% исследованных образцов в мембранно-цитоплазматическом локусе в аденокарциноме и вПИН (умеренной интенсивности или выраженной), в 2% также наблюдалась слабая экспрессия в ПИН низкой степени, при этом в нормальных структурах экспрессия отсутствовала, либо наблюдалась на уровне фоновой реакции.

Заключение. Высокая частота экспрессии APOD и FASN в раке и в вПИН и отсутствие экспрессии в большинстве морфологически нормальных структур позволяет использовать данные белки в качестве дополнительных маркеров в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных процессов в предстательной железе. Данные, полученные в отношении PTOV1, требуют дальнейшей валидации на большей выборке. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 15–04–03629 а.

Почечно-клеточный рак и однонуклеотидные полиморфизмы генов, связанные регуляцией артериального давления и сосудистого тонуса

Пасечник Д.Г., Коган М.И., Ахохов З., Логвинов А.К.

Место работы: ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

e-mail: passetchnikdg@hotmail.com

Артериальная гипертензия является одним из факторов риска развития рака почки (РП). Кроме того, способствуя прогрессии хронической болезни почек (ХБП), гипертензия снижает общую выживаемость у больных. Гуморальные факторы (ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), NO), участвующие в регуляции артериального давления, также могут влиять на ряд ключевых свойств опухоли (пролиферация, ангиогенез, инвазия), обеспечивая ее прогрессию.

Цель работы. Определить эффекты однонуклеотидных полиморфизмов (SNP) в 9 генах, участвующих в регуляции сосудистого тонуса и артериального давления, на развитие и клинико-патологические особенности рака почки.

Материалы и методы. Из образцов крови 60 пациентов, перенесших нефрэктомию по поводу РП, была выделена ДНК с последующей идентификацией SNPs rs699 и rs4762 в гене AGT, rs5186 в гене AGTR1, rs1403543 в гене AGTR2, rs179998 в гене CYP11B2, rs4961 в гене ADD1, rs5443

в гене GNB3, rs1799983 и rs2070744 в гене NOS3 методом ПЦР в реальном времени. В качестве контроля частоты распространения вариантов аллелей в популяции использовали global minor allele frequency (MAF) из базы проекта HarMap. Статистический анализ проводился на языке программирования R3.1.0. Для оценки ассоциаций и значимых связей использовали отношение шансов (OR), критерий хи-квадрат и Манна-Уитни.

Результаты. Установлено, что у больных раком почки чаще выявлялись SNPs AGT_rs699, AGTR1_rs5186, NOS3_rs1799983. Значимая связь между раком почки в сочетании с артериальной гипертензией отмечена при AGTR1_rs5186 (OR = 4.12, 95% CI: 3.56–4.68, p = 0.01). Метастатические формы почечно-клеточного рака ассоциировались с GNB3_rs5443 (OR = 5.15, 95% CI: 4.51–5.78, p = 0.01). Наиболее часто у пациентов с раком почки встречались сочетание от 3 до 6 SNP. При анализе сочетаний SNPs обнаружено, что при метастатических РП и у пациентов с показателями СКФ ниже 90 мл/мин/1.73м², чаще встречались комбинации AGTR1_rs5186 и ADD1_rs4961 (OR = 5.00, 95% CI: 4.22–5.78, p = 0.04/OR = 5.64, 95% CI: 4.78–6.59, p = 0.046), GNB3_rs5443 и AGTR2_rs1403543 (OR = 5.02, 95% CI: 4.43–5.62, p = 0.007/OR = 7.4, 95% CI: 6.55–8.25, p = 0.022).

Заключение. Наши результаты подтверждают, что компоненты РААС и NO могут влиять на развитие и прогрессию рака почки. Обнаружена достоверная связь между раком почки аллельными вариантами генов AGT_rs699 и AGTR1_rs5186. Выявление SNP генов, участвующих в регуляции артериального давления, может использоваться в оценке прогноза течения РП и рисков развития и прогрессии ХБП у этой категории больных.

Экспрессия транскрипционных и ростовых факторов в опухолевой ткани больных раком щитовидной железы, связь с уровнем активации АКТ/м-TOR сигнального пути

Спирина Л.В.^{1,2}, Чижевская С.Ю.¹, Зайцева О.С.², Кондакова И.В.¹

Место работы: ¹НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск; ²СибГМУ, г. Томск

e-mail: spirinalv@oncology.tomsk.ru

Развитие злокачественных новообразований щитовидной железы связано с активацией транскрипционных и ростовых факторов. Ключевыми среди них являются транскрипционные фактор NF-kB, играющий основную роль в процессах онкогенеза, регулируя пролиферацию и апоптоз клетки, а также ядерный фактор HIF, который способствует нарастанию ростового фактора VEGF и карбоангидразы IX. Эти события лежат в основе роста опухоли и ее распространение, вызывая активацию АКТ/м-TOR сигнального каскада.

Цель проведенного исследования заключалась в изучении экспрессии транскрипционного фактора NF-kB p65 и p50, HIF-1, HIF-2, ростовых факторов VEGF, CAIX процессах развития папиллярного рака щитовидной железы в связи с уровнем активации АКТ/мTOR сигнального пути.

Материалы и методы. В исследование было включено 20 больных папиллярным раком щитовидной железы и 12 больных с аденомой щитовидной железы. В ткани больных определяли уровень мРНК транскрипционных факторов NF-kB p65 и p50, HIF-1, HIF-2, ростовых факторов VEGF, CAIX, а также компонентов АКТ/м-TOR сигнального

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕЙ

пути: киназу PDK1, AKT, c-Raf, GSK-3beta, протеинкиназы m-TOR, ингибитора транскрипции 4EBP1, 70-s6 киназу и фосфатазу PTEN.

Результаты. В результате проведенного исследования выявлено увеличение экспрессии транскрипционного фактора NF-kB p65 и p50 в 8,8 и 55, 5 раза у больных папиллярным раком щитовидной железы по сравнению с больными с фолликулярной аденомой. Также отмечается активация AKT сигнального пути с увеличением уровня мРНК протеинкиназы AKT в 372,5 раза на фоне роста уровня мРНК PTEN в 203,7 раза.

В работе продемонстрирована связь изучаемых показателей с прогрессированием заболевания. Развитие регионарных метастазов протекает при росте уровня экспрессии транскрипционного фактора NF-kB P50.

Заключение. В результате проведенного исследования выявлена связь изучаемых показателей с развитием и прогрессированием папиллярного рака щитовидной железы, что несомненно требует дальнейшего изучения.

Усовершенствованные методы диагностики и лечения больных раком гортани с метастазами в лимфоузлы шеи

Сивкович О. О., Трофимов Е. И.

Место работы: ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России», г. Москва

e-mail: sivkovich@mail.ru

Распространенность плоскоклеточного рака органов головы и шеи в целом составляет около 5% среди всех злокачественных опухолей. Одним из наиболее важных его прогностических признаков для всех локализаций является наличие регионарных метастазов. По данным различных авторов, при поражении метастазами регионарных лимфатических узлов почти вдвое снижается пятилетняя выживаемость, а увеличение объема метастазов на шее прогрессивно сокращает продолжительность жизни [Чиссов В.И. и др., 2001; Пачес А.И., 2013].

Цель работы. Улучшение диагностики, функциональных и онкологических результатов лечения больных раком гортани с метастазами в лимфатические узлы шеи.

Материалы и методы. Диагностика и лечение больных плоскоклеточным раком гортани с метастазами в регионарные лимфатические узлы шеи достаточно широко внедрены в практику онкологов и оториноларингологов, но недостаточно эффективны.

Своевременная диагностика регионарных метастазов определяет тактику лечения. Наиболее распространенными методами диагностики регионарных метастазов являются визуальный осмотр, пальпация, ультразвуковое исследование (УЗИ) шеи, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), пункционная или операционная биопсия лимфоузла с проведением цитологического или гистологического исследования полученного материала. Эти методы достаточно информативны при лимфоузлах более 1 см в размере. Тонкоигольная аспирационная пункция лимфоузла на шее при его малых размерах практически невыполнима, и даже при технической возможности информативная ценность ее и последующего цитологического исследования невелика, так как просвет иглы забивается при прохождении ее через ткани. В свою очередь, полученный столбик биопсийного материала при гарпунной чрескожной биопсии (ГЧБ) (диаметром до 0,2 см) достаточен для выполнения даже экспресс-цитологического, гистоло-

гического и, при необходимости, иммуногистохимического исследования.

В клиническом исследовании проводился анализ данных, полученных при наблюдении 81 больных, которые находились на стационарном лечении в отделе ЛОР-онкологии ФГБУ «НКЦ оториноларингологии ФМБА России».

Все больные раком гортани с метастазами в лимфатические узлы шеи были разделены на две группы: первая (группа контроля) включала пациентов, оперированных на лимфатической системе шеи по классической методике (42 пациента), во второй было отнесено 39 больных, которым при выполнении шейной лимфодиссекции через модифицированный кожный доступ, начинающийся в заакцепитальной области, идущий по заднему краю кивательной мышцы, с плавным переходом на ее передний край в области грудино-ключичного сочленения, выполнялась аутоампоада основного сосудисто-нервного пучка шеи кивательной мышцей путем подшивания ее медиальной порции к предпозвоночной фасции (патент РФ № 23850893 от 2011 г.).

Всем пациентам выполнялся определенный спектр диагностических исследований: пальпация шеи, общеклинические исследования крови и мочи. Оценивалось УЗИ лимфоузлов шеи, КТ и МРТ шеи и гортани, УЗДГ сосудов шеи до и после хирургического вмешательства.

Для морфологической верификации шейных лимфаденопатий на предоперационном периоде всем пациентам выполнялась наружная тонкоигольная пункционная биопсия (ТБП) подозрительных на метастатических пораженных шейных лимфатических узлов, с последующим цитологическим исследованием. В случае получения отрицательного результата о наличии раковых клеток в цитограмме пациентам производилась ГЧБ с последующим цитологическим и гистологическим исследованием биопсийного материала шейных лимфатических узлов. Весь удаленный материал во время шейной лимфодиссекции и ларингэктомии в объеме препарата гортани и блока тканей шейной лимфатической клетчатки направлялся на гистологическое исследование.

Результаты. Полученные результаты предоперационной морфологической диагностики метастатического поражения лимфатических узлов шеи при раке гортани у 81 больного свидетельствовали о целесообразности в дополнение к ТБП лимфатических узлов шеи, особенно при их малом размере (до 1 см), применять наружную ГЧБ под контролем УЗИ. Это позволило нам повысить частоту установления полного клинического диагноза на предоперационном этапе с 40,7 до 96,3% случаев с определением тактики и объема дальнейшего лечения таких больных. По данным нашего исследования 3,7% метастазов в лимфоузлы шеи не были морфологически диагностированы на предоперационном этапе, поэтому мы считаем необходимым выполнение профилактической операции на клетчатке шейного коллектора.

Заключение. Внедрение гарпунной чрескожной биопсии способствует повышению морфологической верификации малых, клинически неизмененных лимфатических узлов шеи с метастатическим поражением на 37% случаев по сравнению с пункционной биопсией. С нашей точки зрения, кивательная мышца позволяет надежно отграничить гортань и гортаноглотку от сосудисто-нервного пучка шеи за счет подшивания ее медиального края к предпозвоночной фасции шеи. Данная мышца играет роль аутоампоны раневого ложа, ликвидирует пустоты, влияет на систему гемостаза и фибринолиза.

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Результаты конформной лучевой терапии опухолей головы и шеи

Ложков А.А., Важенин А.В., Шарбура Т.М., Давыдова О.Н., Пименова М.М., Сыролева К.Н., Максимовская А.Ю., Гузь А.О

Место работы: ГБУЗ Челябинский областной онкологический диспансер

e-mail: al615@mail.ru

Цель исследования. Оценить результаты конформной и конвенциональной лучевой терапии плоскоклеточного рака головы и шеи по радикальной программе

Материалы и методы. В период с 2011 по 2014 годы в Челябинском областном онкологическом диспансере 113 пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи получили курс дистанционной лучевой терапии по радикальной программе. В первую группу вошли 62 пациента, получившие курс конвенциональной лучевой терапии на гамма аппарате Theratron Equinox до суммарной очаговой дозы 66 Гр, во вторую группу вошли 51 пациент, получивший курс конформной лучевой терапии на аппарате Elekta Synergy до суммарной очаговой дозы 70 Гр.

При проведении конформной лучевой терапии в предлучевую подготовку входило изготовление индивидуальной фиксирующей маски, выполнение КТ разметки, с последующим оконтуриванием клинического объема и органов риска, индивидуальный выбор полей облучения. Контроль укладки на столе выполнялся при помощи Cone Beam CT. Распределение по стадиям в 1 группе: I-15%, II-19%, III-45%, IV-21%; во 2 группе: I-27%, II-13%, III-36%, IV-24%. Химио-лучевую терапию в 1 группе получили 25%, во второй – 47% пациентов.

Результаты. Среднее время лечения в 1 группе составило 66±12 дней, во 2 группе 58±12 дней, причем 22 человека (43%) во второй группе получили непрерывный курс лучевой терапии. Полный ответ в 1 группе составил 73%, во второй 80%. Однолетняя безрецидивная выживаемость 48% и 60% соответственно, медиана безрецидивной выживаемости 10 и 17 месяцев соответственно. Двухлетняя общая выживаемость в 1 группе составила 58% во второй 66%.

Выводы. Конформная лучевая терапия обеспечивает более высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Реконструктивно-пластические операции у пациентов со злокачественными образованиями полости рта

Кульбакин Д.Е.^{1,2}, Чойнзонов Е.Л.^{1,3}, Мухамедов М.Р.^{1,3}, Гарбуков Е.Ю.¹

Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский Национальный Исследовательский Медицинский Центр Российской Академии Наук», г. Томск; ²Национальный исследовательский Томский Государственный университет, г. Томск; ³ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск
e-mail: kulbakin_d@mail.ru

Цель. Вопросы лечения и реабилитации больных с опухолями органов головы и шеи остаются сложной проблемой современной клинической онкологии. Возмещение послеоперационных дефектов полости рта, включая структуры верхней и нижней челюсти у онкологических больных, является наиболее сложной проблемой современной реконструктивной хирургии с позиции полного функционального и эстетического восстановления. Ротовая полость отличается сложным строением ввиду наличия разнородных тканей и структур, каждая из которых имеет важную роль в формировании речи, глотания и внешнего облика. Резюмируя вышеска-

занное можно утверждать, что проблемы лечения больших местно-распространенными злокачественными новообразованиями области головы и шеи, и, особенно, реконструктивно-пластическое замещение послеоперационных дефектов области головы и шеи, в настоящее время являются весьма актуальными.

Материалы и методы. Проведен анализ 59 больных с раком полости рта, которым было выполнено хирургическое лечение с последующей реконструкцией дефектов полости рта. Все пациенты проходили лечение в отделении опухолей головы и шеи Томского НИИ онкологии в период с 2008 по 2015 гг. Всего выполнено 64 микрохирургических реконструкций (5 больных выполнено по две реконструкции). По стадиям: Т 2–13; Т 3–17; Т 4–29. По наличию регионарных метастазов в лимфатические узлы шеи: N1–10, N2–5. По полу больные распределились следующим образом: женщин – 21; мужчин – 38.

Первичные опухоли – 51%, рецидивы после предшествующего специального лечения (лучевой или химиолучевой терапии, хирургического лечения) – 49%. Среди первичных опухолей полости рта, в 7 случаях пациенты оперировались после предоперационной дозы ЛТ СОД 40 Гр. По локализации опухолевого процесса больные распределились следующим образом: язык – 18%; слизистая альвеолярного отростка нижней челюсти – 31%; альвеолярный отросток верхней челюсти – 8%, верхняя и нижняя губа и слизистая щеки – 25%, слизистой дна полости рта – 22%.

Всем пациентам для оценки местной распространенности и стадирования опухолевого процесса выполнялся комплекс диагностических мероприятий: эндоскопический осмотр ЛОР-органов, спиральная компьютерная и магнитно-резонансная (по показаниям) томографии области головы и шеи по стандартным методикам, ультразвуковое исследование лимфатических узлов шеи, печени, почек и рентгенологическое исследование легких (наиболее возможные пути метастазирования). По результатам выполненного обследования проводился отбор пациентов для возможного хирургического лечения с реконструкцией резецируемых структур. Из исследования были исключены пациенты с нерезектабельными опухолями области головы и шеи (поражение жизненно важных структур и органов – поражения общей и внутренней сонной артерии, костные структуры средней черепной ямки, вещества головного мозга, предпозвоночной фасции), с наличием отдаленных метастазов, соматическими противопоказаниями. По локализации дефекта, требующего реконструкции, пациенты распределились следующим образом: язык и дно полости рта – 14 случаев; нижняя челюсть – 20 случаев, нижняя челюсть и язык – 12 случаев, нижняя челюсть и щека – 9 случаев, верхняя челюсть – 3 случая.

В качестве реконструктивного материала использовались свободные ревааскуляризованные лоскуты: костно-кожный малоберцовый лоскут – 26; кожно-фасциальный лоскут с передне-боковой поверхности бедра – 14; лучевой лоскут – 8; кожно-мышечный торакодорзальный лоскут – 2; лоскут из большого салника – 1; костный лоскут из гребня подвздошной кости – 1; кожно-костный лопаточный лоскут – 2, суральный кожно-фасциальный перфорантный лоскут – 5. Также нами использовались перемещенные (на ножке) лоскуты: подбородочный лоскут – 3; кожно-мышечный пекторальный лоскут – 2.

Для более точного планировании реконструкции костных структур челюстно-лицевой области, нами использовались стереолитические 3-D модели черепа пациента, полученные на основании данных предоперационной компьютерной томографии.

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

В послеоперационном периоде выполнялись диагностические мероприятия направленные на оценку состояния области реконструкции и возможности рецидива (эндоскопическая рино-, фаринго-ларингоскопия, методы рентгенологической диагностики) – через 1, 3, 6, 12, 24 месяца. В указанные сроки с целью оценки функциональных и косметических результатов выполнялись функциональные пробы и фотографирование пациентов по стандартным методикам. Функциональные пробы: открывание рта, подвижность языка, артикуляция, слюноотечение. Так же проводился анализ ясности речи и способности к самостоятельному питанию по стандартным шкалам.

Результаты. Функциональные **Результаты.** приемлемо понятная речь восстановлена у 100%; нормальное глотание, жевание, обычная диета – 93%; открывание рта, подвижность языка (за счет оставшейся части), без выраженного слюноотечения – 93%; дыхание через естественные пути восстановлено у всех (100%) больных; симметрия лица восстановлена – 70% (8 случаев потери костного лоскута).

Рецидивы после проведенного лечения отмечены в 14 случаях (23%), из них местный рецидив – 11 случаев (18%) и метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов шеи – 3 случая (5%).

Полный некроз лоскута отмечен в 9 случаях (14%). В большинстве случаев был отмечен некроз малоберцового лоскута (8 случаев), ввиду формирования оросвищей и затекания слюны в область микрососудистых анастомозов. Краевой некроз мягкотканых лоскутов отмечен в 6 случаях.

Заключение. Реконструктивные операции улучшают функциональные результаты и качество жизни прооперированных пациентов. Реконструктивный этап радикального хирургического лечения способствуют полноценной социальной реабилитации пациентов с опухолями головы и шеи. Для получения хороших функциональных результатов и уменьшения послеоперационных осложнений при выполнении реконструктивных операций, необходим выбор адекватного реконструктивного материала.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного Фонда (проект № 16–15–00038).

Непосредственные и отдаленные результаты проведения индукционной химиотерапии больным местно-распространенным раком придаточных пазух и полости носа

Болотина Л.В., Бойко А.В., Дешкина Т.И., Корниецкая А.Л., Геворков А.Р.

Место работы: МНИОИ им. П.А. Герцена, г. Москва
e-mail: rew9@yandex.ru

Введение. Плоскоклеточный рак придаточных пазух и полости носа является редким заболеванием и составляет не более 1,4% от всех злокачественных новообразований. Однако, высокий процент запущенности, неудовлетворительные показатели отдаленных результатов лечения, калечащий характер операций, приводящий к социальной дезадаптации больных, – всё это заставляет искать новые подходы в лечении этой непростой категории пациентов.

Цель исследования. Разработка органо-сохранного метода лечения пациентов с местно-распространенным раком придаточных пазух и полости носа.

Материалы и методы. В настоящее время в исследование включено 19 человек в возрасте от 28 до 68 лет с диагнозом местно-распространенный плоскоклеточный рак придаточных пазух и полости носа (III ст Т3N0–1M0–6 пациентов, IV ст Т4N0–1M0–13 пациентов). Основной локализацией опухоли

стала верхнечелюстная пазуха (12 человек). Рак решетчатого лабиринта, основной пазухи и полости носа выявлен у 2, 3 и 2 человек, соответственно.

В первом этапе комбинированного лечения всем больным проводилось от 3 до 6 курсов индукционной ПХТ по схеме TRF. При наличии частичного или полного регресса опухоли во втором этапе проводилась ДЛТ (12 человек), в том числе до радикальных доз (СОД 70Гр) у 10 пациентов. При слабом ответе на лекарственное лечение в случае резектабельности опухолевого процесса, а также после окончания консервативного лечения при наличии остаточной опухоли, выполнялась операция.

Результаты. На данный момент весь объем запланированной химиотерапии завершили все пациенты. Полный ответ после окончания химиотерапии зарегистрирован у 3 человек (16%), частичный ответ – у 9 (47%), стабилизация заболевания – у 4 (21%), прогрессирование в процессе химиотерапии – у 3 больных (16%). Пациентам, у которых удалось достичь контроля над заболеванием, в дальнейшем проводилось лучевое лечение с последующим выполнением операции в максимально щадящем объеме в случае диагностирования остаточной опухоли. Число больных, завершивших все этапы комбинированного лечения, в настоящее время составляет 10 человек. Из них операция была выполнена лишь 4 больным, при этом у двух из них по результатам планового морфологического исследования был выявлен патоморфоз 4 степени. Шестерым больным операция не выполнялась по причине сложной анатомической локализации опухоли (основная пазуха – 2 чел.) и наличия полного регресса опухоли по окончании химиолучевого лечения (4 чел.). Двое больных находятся в процессе ДЛТ. Семерым пациентам со стабилизацией или прогрессированием заболевания после 3 курсов химиотерапии выполнялась расширенная операция либо, в случае технической нерезектабельности опухоли, паллиативная химиотерапия 2-й линии. Примечательным является факт, что у больных с полным или частичным регрессом опухоли после окончания химиотерапии с последующим проведением лучевого лечения отмечены наилучшие отдаленные результаты лечения (выживаемость без признаков прогрессирования у 4 человек колеблется в пределах 12–40 месяцев). При анализе показателей выживаемости по методу Каплан-Майер медиана времени до прогрессирования составила 20 месяцев.

Заключение. Проведение индукционной ПХТ больным местно-распространенным плоскоклеточным раком придаточных пазух и полости носа сопровождается высокой частотой объективных ответов (63%), что в сочетании с лучевой терапией может позволить избежать выполнения расширенных калечащих операций, а также снизить риск развития рецидива в будущем.

Опыт использования реваскуляризованного лопаточного лоскута в одномоментной реконструкции дефектов тела нижней челюсти после радикальных вмешательств по поводу рака полости рта

Гащенко А.Д., Забунян 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
e-mail: grant-z@yandex.ru

Цель. Выявление оптимального метода реконструкции костных и костно-мягкотканых дефектов полости рта и нижней челюсти после резекций по поводу злокачественных опухолей.

Материалы и методы. В отделении опухолей головы и шеи ГБУЗ КОД № 1 МЗ КК за 2015–2016 года выполнено 8 рекон-

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

структивных вмешательств при линейных дефектах нижней челюсти с использованием лопаточного костного(шестеро больных) и кожно-костного(двое больных) лоскутов.

Все реконструкции выполнялись одномоментно с резекционным этапом. Реваскуляризация осуществлялась с помощью бинокулярной техники Carl Zeiss. В качестве реципиентных сосудов использовались лицевая артерия и вена, калибр которых в большинстве случаев совпадает с калибром донорских сосудов. Накладывались по одному артериальному и венозному микрососудистому анастомозу конец в конец. Фиксация костных фрагментов осуществлялась титановыми минипластинами со стороны вестибулярной поверхности нижней челюсти. Все этапы вмешательств выполнялись одной бригадой хирургов. Время вмешательств варьировало от 6 до 8 часов.

Во всех случаях выполнялась шейная лимфодиссекция (радикальная либо модифицированная).

подавляющее большинство пациентов (7 из 8) были мужчинами, что составило 87,5%. Возраст больных варьировал от 54 до 78 лет. Все исследуемые клинические случаи относились к третьей и четвертой стадиям заболевания. Предоперационная, либо радикальная лучевая терапия проводилась на первом этапе комбинированного лечения также у 7 из 8 больных, что также составило 87,5%. Во всех исследуемых клинических случаях имела морфологическая верификация диагноза (плоскоклеточный ороговевающий и неороговевающий раки различных степеней дифференцировки с локализацией первичной опухоли на слизистой альвеолярного отростка нижней челюсти или дна полости рта).

Результаты. Все выполненные реконструкции нижней челюсти оказались состоятельными.

У двоих пациентов (25%) наблюдалось прогрессирование опухолевого процесса в виде метастазирования в л/у шеи (шестимесячный срок) и продолженного роста опухоли (трехмесячный срок). В первом случае потребовалось выполнение контрлатеральной лимфодиссекции и последующей химиотерапии, во втором – удаление трансплантата.

Осложнений, связанных с забором трансплантата, ни у одного больного не наблюдается. Амплитуда движений верхней конечности восстановлена у всех больных полностью. Срок реабилитации составил 21–42 дня.

Заключение. Лопаточный лоскут в реконструкции линейных дефектов нижней челюсти показал отличные результаты. Его преимущества заключаются в простоте забора, соответствии диаметров донорских и реципиентных сосудов, отсутствии послеоперационных осложнений в донорской зоне. К недостаткам лопаточного лоскута относится невозможность работы одновременно двумя хирургическими бригадами в реципиентной и донорской зонах, что связано с необходимостью поворота больного на бок для забора лоскута. Несмотря на это, мы считаем лопаточный лоскут основным для реконструкции линейных дефектов нижней челюсти.

Хирургические аспекты устранения внесуставных и внутрисуставных контрактур височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с опухолями головы и шеи

Поляков А. П.

Место работы: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

e-mail: appolyakov@mail.ru

Цель исследования. Изучить возможность и результаты реконструкции ВНЧС с использованием эндопротезов при комплексной реабилитации онкологических больных, перенесших обширные оперативные вмешательства и химиолучевую терапию. Сравнить качество жизни до и после реконструкции.

Материалы и методы. У 12-ти онкологических больных с развившимся анкилозом нижней челюсти, были выполнены хирургическое вмешательства по восстановлению функции ВНЧС. 8-м больным выполнено резекция венечного отростка. 4-м больным выполнено эндопротезирование скулового отростка височной кости и головки нижней челюсти с использованием аллотрансплантатов. На дооперационном этапе выполнялось КТ лицевого отдела скелета. Производилось 3D моделирование черепа. Для каждого больного изготавливались индивидуальные эндопротезы скуловой впадины височной кости из полиэтилена высокой плотности и головки нижней челюсти из титана. Для улучшения подвижности нижней челюсти и хода ВНЧС выполнялась остеотомия венечного отростка нижней челюсти. Суставная головка устанавливалась в анатомо-физиологическое положение по индивидуально смоделированному шаблону. Качество проведенной реконструкции оценивалось по выраженности тризма до и после операции. Проводилось анкетирование качества жизни больных до и после проведенной операции.

Результаты. Все пациенты оценили полученный результат как хороший, качество жизни значительно улучшилось. Не было зарегистрировано каких-либо послеоперационных осложнений.

Выводы. Эндопротезирование ВНЧС с использованием индивидуально изготовленных протезов при выраженных контрактурах нижней челюсти, позволяет достичь функциональной и эстетической реабилитации. Данная методика является эффективной и безопасной. Приводит к значительному повышению качества жизни. Улучшается прием пищи, качество речи, социальная адаптация.

Роль комбинированной диагностики с применением ПЦР и иммуноцитохимии в определении ВПЧ у пациентов со злокачественными новообразованиями глотки и полости рта

Славнова Е.Н.

Место работы: Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

e-mail: nikiforovichdoc@gmail.com

Цель исследования. Определить тактику и актуальность определения ВПЧ-инфекции при плоскоклеточном раке oro-фарингиальной области.

Материалы и методы. Исследовано 54 больных плоскоклеточным раком oroфарингиальной области различной степени дифференцировки (язык – 34, нижняя челюсть – 9, рак полости рта – 5, кожа – 1, метастазы в лимфатические узлы шеи без первично выявленного очага – 5). Мужчин – 32 (60%). Женщин – 22 (40%). Особенностью нашего исследования являлось то, что клеточный материал забирали с помощью шпательки в вials фирмы BD (Becton Dickinson) с консервирующей жидкостью, что позволило параллельно проводить жидкостную цитологию методом BD SurePath, ПЦР, иммуноцитохимию. Детекция и количественное определение содержания ДНК ВПЧ в биологическом материале проводи-

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

лась методом ПЦР в реальном времени. В качестве биологического материала использовали соскоб эпителиальных клеток ротоглотки или биопсийный материал. Все образцы были протестированы на 14 генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 генотипы). Тестирование проводилось в 2 этапа: экстракция ДНК из биологического материала (коммерческим набором АмплиПрайм ДНК-сорб-АМ) и не-посредственно этап ПЦР с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени (коммерческий набор Амлисенс ВПЧ ВКР генотип-титр FL). Иммуноцитохимическое исследование проводили с использованием методов Ultra Vision, EnVision FLEX. В качестве маркеров интегрированных форм ВПЧ использовали оценку экспрессии белка p16ink4a (Набор CINtec® Plus «Цитология» предназначен для качественного одномоментного выявления белков p16INK4a и ki-67 в цитологическом материале методом иммуноцитохимии (ИЦХ) Бивитрум).

Результаты. У 5 больных из 54 (9.3%) выявлена инфекция ВПЧ (4 пациента с 16 типом, 1 пациент с 18 типом) методом ПЦР. Гиперэкспрессия белка супрессора опухолевого роста p16INK4a, являющегося биомаркером при диагностике интегрированных форм вируса при ВПЧ-положительных плоскоклеточных раках, выявлена в 17 (33%) случаях. Гиперэкспрессия p16INK4 в сочетании с наличием ВПЧ-инфекции, согласно большинству авторов может предсказать хороший прогноз.

Выводы. Комбинация ПЦР и иммуноцитохимии оптимальное сочетание для более точного определения активной ВПЧ-инфекции при плоскоклеточном раке, чем раздельно статус ДНК ВПЧ или экспрессия p16INK4a, что является полезным и надежным способом для диагностики и определения прогноза ВПЧ-позитивного плоскоклеточного рака. Данная комбинация различных методов позволяет повысить точность диагностики в группе пациентов с плоскоклеточным раком орофарингеальной области. Планируется дальнейшая обработка полученных данных, для выявления оптимальной последовательности диагностических методов.

Возможности комбинированного и комплексного лечения больных местнораспространенным раком носоглотки

Геворков Р. А.

Место работы: МНИОИ им. П.А. Герцена

e-mail: torsurg@mail.ru

Цель исследования. Целью нашего исследования явилось изучение эффективности и переносимости последовательного химиолучевого лечения с индукционной полихимиотерапией на первом этапе в рамках комбинированного и комплексного плана у больных местнораспространенным раком носоглотки.

Материалы и методы. В анализ включено 78 человек с местнораспространенными формами рака носоглотки. Все пациенты в период с 2004 по 2015 годы получили от 3 до 8 курсов индукционной полихимиотерапии по различным схемам. Выделяется наиболее прогностически сложная группа больных с интракраниальным ростом опухоли (12 пациентов). У 72 (92%) пациентов лечение было продолжено лучевой терапией по радикальной программе с последующей лимфаденэктомией при исходном метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов. У всех пациентов облучение вначале проводилось на локорегионарную область, включая зоны регионарного метастазирования, с последующим подведением радикальных доз (СОД 60–70Гр) в сокращенном объеме. Также проводилась оценка выраженности побочных

реакций и оценка их связи со сроками проведения лечения и эффектом лучевой терапии.

Результаты. Общий ответ (полная или частичная резорбция) на индукционную полихимиотерапию составил 92%. Продолженный рост опухоли на фоне курсов ХТ отмечен у 6 больных. 72 пациентам далее проводилось облучение по радикальной программе что в 100% случаев сопровождалось выраженными ранними лучевыми реакциями и требовало суммарных перерывов в лучевом лечении от 7 до 22 дней. У двоих пациентов выраженные токсические реакции не позволили подвести радикальные дозы излучения. Общий ответ на лучевое лечение составил 90% (65 из 72 пациентов). Сроки наблюдения больных от 6 мес. до 10 лет. Медиана безрецидивной выживаемости составила 38 мес., медиана общей выживаемости 42 мес.

Выводы. Последовательное лекарственное и лучевое лечение в большинстве случаев показывает высокую эффективность и в то же время нередко сопровождается выраженными токсическими явлениями. Успешная реализация комбинированного и комплексного лечения требует индивидуального подбора лекарственных схем, выбора адекватного объема локального лучевого и хирургического воздействия, а также своевременной сопроводительной терапии и реабилитации пациентов. Такие подходы открывают новые возможности лечения больных со значительной распространенностью процесса, в том числе интракраниальным ростом опухоли.

Диагностический и прогностический потенциал мутационных тестов при микрокарциномах щитовидной железы

Зарецкий А.Р.

Место работы: ИБХ им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН

e-mail: a-zaretsky@yandex.ru

Цель исследования. Оценить диагностическую и прогностическую ценность комплексного молекулярного тестирования при микрокарциномах щитовидной железы.

Материалы и методы. В исследование было включено 157 пациентов, в том числе 89 пациентов с папиллярными микрокарциномами щитовидной железы, 52 пациента с изначальным диагнозом «фолликулярная неоплазия» и 16 пациентов с узловым коллоидным зобом. Пациенты с папиллярной микрокарциномой рандомизировались в группы 4 стратегий лечения: тиреоидэктомия, тиреоидэктомия+лимфодиссекция, тиреоидэктомия+терапия I-131 и тиреоидэктомия+лимфодиссекция+терапия I-131. Проводилось молекулярное исследование операционного материала, предоперационного цитологического материала, а также плазмы крови, забранной до операции и спустя 4–6 дней после нее. Мутации в «горячих точках» гена BRAF исследовали методом мутационно-обогащенной ПЦР-РВ. Мутации в промоторной области гена TERT исследовали методом ПЦР с последующим секвенированием по Сэнгеру. Поиск мутаций в кодирующей области генов RET, KRAS, NRAS, HRAS, ARAF, BRAF, RAF1, PIK3CA, AKT1, MAP2K1, MAP2K2, MAPK1, RAC1, GNAS, TSHR и EIF1AX осуществляли методом секвенирования нового поколения (NGS) по оригинальной методике. Транслокации с участием генов RET, PARG, NTRK1, NTRK3, BRAF и ALK исследовали методом сравнительной оценки экспрессии экзонов с последующим подтверждением положительного результата методом FISH.

Результаты. При медиане наблюдения 26 месяцев медиана безрецидивной выживаемости не достигнута ни в одной

ОНКОГЕНЕТИКА И ПАТАНАТОМИЯ

из групп; рецидивы ($n = 8$) были зафиксированы только в группах, не получавших I-131. Мутации в гене BRAF были обнаружены у 67 пациентов с папиллярной микрокарциномой и у 18 пациентов с фолликулярной неоплазией (во всех 18 случаях гистологически был подтвержден папиллярный рак). Наличие мутации BRAF было ассоциировано с инвазией капсулы и метастазами в лимфоузлах, но не с размером опухоли и риском рецидива. Наличие мутации в промоторной области гена TERT было ассоциировано с инвазией капсулы, размером опухоли и риском рецидива. Тестирование на мутации в генах BRAF и TERT и на патогенные транслокации показало 100% конкордантность между гистологическим и цитологическим материалом; однако лишь 81% цитологических образцов оказался пригоден для анализа транслокаций. У пациентов с опухолями, содержащими мутации в гене BRAF, ДНК опухолевого происхождения в плазме крови не была обнаружена ни разу. Тестирование мутаций в 16 генах методом NGS в процессе, результаты ожидаются в августе 2016 г. и будут проанализированы в докладе.

Выводы. Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы, несмотря на хороший общий прогноз, может давать значимое количество ранних рецидивов, для предотвращения которых необходим комплексный подход к лечению, возможно, с рутинным применением радиойодтерапии. Мутации в генах BRAF и TERT являются факторами плохого прогноза, однако для их интеграции в клинические алгоритмы необходимы дальнейшие проспективные исследования. Мутационный анализ цитологического материала технически легко осуществим и дает достаточно надежные результаты, что позволяет рекомендовать его в качестве рефлекс-теста при неопределенных результатах цитологического исследования (группы III и IV по классификации Бетесды). У пациентов с микрокарциномами щитовидной железы циркулирующая ДНК опухолевого происхождения не обнаруживается в плазме крови, что может быть связано со слабой степенью сосудистой инвазии опухоли и не позволяет использовать «жидкую биопсию» в рутинной практике ведения данной группы пациентов.

Первый опыт выявления коэкспрессии альфа и бета рецепторов эстрогенов с помощью иммунофлюоресцентного метода

Пучинская М.В.

Место работы: УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь
e-mail: puchinskaya_m@mail.ru

В настоящее время известно два основных типа рецепторов эстрогенов – альфа (РЭ α) и бета (РЭ β), локализация в тканях и функции которых существенно различаются. При этом ответ ткани на гормональное воздействие может определяться соотношением уровней различных типов рецепторов в клетках. Экспрессия и прогностическое значение их в злокачественных новообразованиях различных локализаций изучается достаточно давно. Например, коэкспрессия обоих типов РЭ в раке молочной железы чаще наблюдалась в опухолях с метастазами в лимфоузлах.

При этом наиболее часто используемыми методами являются оценка содержания соответствующих мРНК с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) или содержания собственно рецепторов с помощью иммуногистохимии (ИГХ). Оба метода имеют ограничения, так как уровень мРНК не всегда коррелирует с уровнем соот-

ветствующего белка, а ИГХ (в наиболее часто используемом варианте с использованием в качестве хромогена диаминобензидина) позволяет выявлять лишь экспрессию отдельных рецепторов, но говорить об их коэкспрессии в одной клетке или взаимном расположении экспрессирующих разные рецепторы клеток можно только приблизительно.

Метод двойной иммунофлюоресценции (двИФ), использующий антитела, меченые флюорохромами, в отличие от ИГХ позволяет выявлять экспрессию двух (потенциально и большего числа) маркеров в одном срезе, что дает возможность точно установить экспрессию их в одной клетке даже на уровне одного субклеточного компартмента и взаимное расположение экспрессирующих разные маркеры клеток путем визуализации продуктов иммунной реакции на микроскопе с набором соответствующих флюорохромом светофильтров в виде свечения различного цвета.

Дополнительное использование компьютерных программ для обработки полученных изображений позволяет получать объективные оценки экспрессии и коэкспрессии маркеров. Использование двИФ позволит в перспективе разработать алгоритм оценки соотношения уровней РЭ α и РЭ β в опухолях и оценить его влияние на прогноз и ответ на терапию у пациентов.

Цель работы. Оценить возможность использования метода двИФ для выявления коэкспрессии РЭ α и РЭ β непосредственно в ткани опухоли.

Материалы и методы. Экспрессия РЭ α и РЭ β была оценена в ткани рака эндометрия методом двИФ. В качестве первичных использовались моноклональные мышинные антитела к РЭ α (клон 1D5+6F11, разведение от 1:50 до 1:200, производство ThermoFischer) и поликлональные кроличьи антитела к РЭ β (от 1:500 до 1:1000, производство BioGenex). Вторичные козы антитела, меченые флюорохромами AlexaFluor488 (к мышинным антителам) и AlexaFluor594 (к кроличьим антителам), производства Life Technologies, использовались в разведении 1:200. Просмотр препаратов проводился на микроскопе с флюоресцентной осью Zeiss Axiovert A2 с использованием соответствующих фильтров.

Результаты. На этапе отработки методики экспрессия РЭ оценивалась в образцах рака эндометрия, полученных при гистерэктомии, так как согласно данным литературы эта опухоль экспрессирует оба типа рецепторов. Разработанный протокол двИФ окрашивания препаратов позволил визуализировать экспрессию в ткани рака эндометрия обоих типов РЭ в виде флюоресценции ядер клеток красным (РЭ β) или зеленым (РЭ α) цветом. При этом РЭ α выявлялся преимущественно в ядрах опухолевых клеток эндометрия, а свечение клеток стромы было значительно более слабым и не во всех клетках.

Напротив, РЭ β значительно сильнее экспрессировался в строме, хотя также не во всех клетках, изредка отмечалось его наличие в ядрах эпителия. На данном этапе значительной коэкспрессии маркеров в одной клетке отмечено не было, и даже в строме РЭ β позитивные клетки обычно оказывались РЭ α негативными либо с очень низким уровнем РЭ α . Характерных особенностей взаимного расположения клеток, экспрессирующих различные рецепторы, также не выявлено. Тем не менее эти результаты требуют подтверждения путем систематического изучения большего числа случаев.

Заключение. Представленный первый опыт работы позволяет считать метод двИФ перспективным для исследования коэкспрессии и соотношения уровней РЭ α и РЭ β в раках различных органов, в связи с чем планируется использование его в дальнейшем для изучения экспрессии указанных рецепторов в раке предстательной железы.

ОНКОГЕНЕТИКА И ПАТАНАТОМИЯ

Экспрессия рецепторов факторов ангиогенеза на клетках рака желудка, ассоциированного с тканевой эозинофилией

Дмитриева А.И.^{1,2}, Янкович К.И.^{1,2}, Колобовникова Ю.В.¹, Уразова О.И.¹, Пурлик И.Л.^{1,2}, Новицкий В.В.¹

Место работы: ¹ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск; ²ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», г. Томск

e-mail: yankovich-kristina@mail.ru

Рак желудка весьма часто сопровождается инфильтрацией опухолевой ткани эозинофилами, что в современной литературе обозначают как опухолеассоциированную тканевую эозинофилию (TATE – Tumor-Associated Tissue Eosinophilia). Результаты эпидемиологических исследований о роли эозинофильных гранулоцитов в канцерогенезе неоднозначны, что, возможно, связано с широким спектром веществ в составе их гранулярного аппарата, многие из которых обладают противоположными эффектами. В связи с этим, особый интерес вызывает вопрос о способности эозинофильных гранулоцитов взаимодействовать с опухолевыми клетками и элементами опухолевого микроокружения. Среди многообразия веществ, секретируемых эозинофилами, можно выделить агенты с проопухоловой активностью, и, в первую очередь, к таковым относятся факторы ангиогенеза. Центральную роль в развитии как физиологического, так и патологического ангиогенеза играет фактор роста эндотелия сосудов (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor). Рецептором данного фактора выступает VEGFR, активация которого после взаимодействия с лигандом приводит к запуску сигнальных путей, обуславливающих ангиогенез. VEGF также повышает проницаемость сосудистой стенки, что способствует проникновению опухолевых клеток в сосудистое русло и метастазированию. Другим важным фактором, секретируемым эозинофилами и принимающим участие в пролиферации опухолевых клеток и эндотелиоцитов, является эпидермальный фактор роста (EGF – Epidermal Growth Factor). Взаимодействие данного фактора с соответствующим рецептором EGFR приводит к усилению синтеза ДНК и экспрессии ряда онкогенных белков. Гиперэкспрессия EGFR опухолевыми клетками, как правило, ассоциируется с поздними стадиями и метастатическим фенотипом заболевания и, соответственно, коррелирует с плохим прогнозом.

Цель работы. Оценка экспрессии рецепторов факторов ангиогенеза (VEGFR и EGFR) опухолевой ткани при раке желудка в связи с эозинофильной инфильтрацией.

Материалы и методы. Настоящее исследование выполнялось на базе ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (ОГАУЗ «ТООД») (гл. врач – канд. мед. наук, Л.А. Кудяков). В исследование были включены 33 больных раком желудка T1–3N0–3M0, все пациенты были прооперированы до начала проведения специфической лучевой и цитостатической терапии. Группы исследования были сформированы в зависимости от наличия или отсутствия эозинофильной инфильтрации ткани опухоли. Первую группу составили 15 пациентов с раком желудка, сопровождающимся тканевой эозинофилией (средний возраст 66,8±2,3 лет), вторую группу – 18 пациентов с раком желудка без эозинофилии (средний возраст 63,2±3,5 лет).

Критериями исключения пациентов из исследования были: наличие в анамнезе аутоиммунных заболеваний, аллергических реакций, глистных инвазий, опухолей других локализаций и обострение хронических заболеваний. Были проанализированы истории болезни и амбулаторные карты больных.

Материалы исследования. Архивные образцы тканей злокачественных новообразований желудка, полученные при оперативном вмешательстве. Эозинофильную инфильтрацию в строме первичного опухолевого узла оценивали полуколичественным методом, просматривали не менее 20 полей зрения (×40) с помощью светового микроскопа. Присутствие 10 и более эозинофилов в поле зрения расценивали как тканевую эозинофилию. При отсутствии или наличии единичных эозинофилов в поле зрения делали вывод об отсутствии TATE. Исследование экспрессии VEGFR и EGFR в опухолевой ткани проводили на парафиновых срезах методом иммуногистохимии. В исследовании применяли антитела фирмы «Novocastra» к VEGFR (клон KLT9, рабочее разведение 1:100, мышинные) и к EGFR (клон EGFR.25, RTU, мышинные). Оценку результатов иммуноокрашивания осуществляли полуколичественным способом: учитывали% положительно окрашенных опухолевых клеток при подсчете не менее 200 клеток в участках максимальной экспрессии маркера («горячих точках»), что более воспроизводимо, чем подсчет клеток в случайных полях зрения. При выявлении VEGFR менее чем на 50% опухолевых клеток мембранная экспрессия считалась низкой, обнаружение рецептора на 50% опухолевых клеток и более расценивалась как высокая.

При исследовании мембранной экспрессии EGFR использовали балльную шкалу. Уровень мембранной экспрессии EGFR на опухолевых клетках рассматривали как низкий при полном отсутствии продукта реакции, выявлении его на мембране менее чем 10% клеток опухоли или незначительном количестве продукта реакции на части мембраны более чем 10% клеток опухоли. Умеренное количество или наличие ярко выраженного продукта реакции на протяжении всей мембраны более чем 10% клеток опухоли обозначали как высокий уровень экспрессии EGFR.

Статистический анализ полученных результатов осуществляли с помощью программы SPSS. При анализе качественных данных для расчета достоверности различий между исследуемыми группами проводили анализ таблиц сопряженности с использованием точного критерия Фишера. Для определения меры связи между переменными вычисляли коэффициент.

Результаты. В результате проведенного нами иммуногистохимического исследования было показано, что VEGFR обнаруживался на клетках опухолевой ткани при раке желудка, как с эозинофильной инфильтрацией, так и без нее. Статически значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было ($p > 0,05$). Высокий уровень экспрессии VEGFR обнаруживался лишь у 27% пациентов с раком желудка, сопровождающимся эозинофилией, и 17% больных раком желудка без эозинофилии.

В результате исследования экспрессии рецептора эпидермального фактора роста нами было установлено, что EGFR обнаруживался в опухолевой ткани у всех больных раком желудка. При этом высокий уровень экспрессии EGFR был выявлен лишь в 33% случаях рака желудка, сопровождающегося TATE, что оказалось достоверно ($p < 0,05$) ниже аналогичного показателя в группе без эозинофилии (72%). Кроме этого, показана средняя сила связи между уровнем экспрессии EGFR и наличием тканевой эозинофилии при раке желудка ($\phi = 0,389$).

Заключение. В результате проведенного нами исследования в небольшой части опухолей была выявлена высокая экспрессия VEGFR на клетках опухолевой ткани у больных раком желудка независимо от наличия эозинофильной инфильтрации тканей. Полученные данные указывают на то, что эозинофилы, по всей видимости, не участвуют в процессе

ОНКОГЕНЕТИКА И ПАТАНАТОМИЯ

опухолевого ангиогенеза, несмотря на потенциальную возможность выделять в окружающую ткань VEGF. Кроме того были установлены достоверные различия уровня экспрессии EGFR клетками опухолевой ткани у больных раком желудка в зависимости от наличия TATE.

Так, у больных раком желудка, ассоциированным с эозинофилией, преимущественно регистрировалась низкая экспрессия EGFR клетками опухолевой ткани. В то время как, при раке желудка без эозинофилии отмечалась высокая экспрессия данного рецептора, что, как правило, является признаком неблагоприятного прогноза заболевания. Таким образом, можно заключить, что присутствие эозинофильных гранулоцитов в ткани новообразования не только не инициирует ангиогенез, но и напротив ассоциировано с более благоприятным фенотипом опухоли.

Эти данные позволяют предполагать, что тканевые эозинофилы преимущественно реализуют свои противоопухолевые потенции и играют положительную роль в ответе организма на злокачественную трансформацию. Это согласуется с данными некоторых авторов, которые связывают наличие тканевой эозинофилии с благоприятным прогнозом, лучшей дифференцировкой опухоли, отсутствием сосудистой инвазии и увеличением пятилетней выживаемости пациентов.

Чувствительность и специфичность SALL4, Oct3/4, PLAP, CD117, Podoplanin, CD30, Glypican3 в герминогенных опухолях яичка

Хохлова А.В., Семенова Т.С., Максимова Н.А., Артемьева А.С., Кудайбергенова А.Г.

Место работы: ФГБУ «НИИ Онкологии им. Н.Н. Петрова»
e-mail: apatom666@gmail.com

Актуальность. Герминогенные опухоли яичек – болезнь молодых мужчин трудоспособного возраста. Частота заболеваемости растет с каждым годом, и чаще эти опухоли встречаются в развитых странах. При правильной и своевременной постановке диагноза эффективность лечения приближается к 100%.

Цель. Оценка адекватности и эффективности использования методики изготовления тканевых матриц при диагностике герминогенных опухолей яичка.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили 87 случаев опухолей яичек, пациентов получавших хирургическое лечение в отделении урологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова за период с 2001 г. по 2016 г. Средний возраст пациентов составил 32 года.

Проводилась оценка гистологических параметров в светлом поле и реклассификация в соответствие с рекомендациями классификации герминогенных опухолей ВОЗ от 2016 г. Из каждого случая было отобрано по одному репрезентативному препарату, каждый из которых в дальнейшем был отсканирован с использованием сканера гистологических препаратов Pannogamic Flash III. При помощи аппарата для изготовления тканевых матриц TMA Grand Master были изготовлены тканевые матрицы. Полученные реципиентные блоки были подвергнуты микротомии, а изготовленные срезы – иммуногистохимическому исследованию с использованием антител: AE1/AE3, AFP, CD30, CK7, EMA, Glypican3, CD117, MAGEA4, Oct3/4, PLAP, Podoplanin, SALL4, SOX17, SOX2, β -hCG, Calretinin, CEA, CD99, p53, Ki67, p16, p57.

Результаты. С учетом морфологической картины и результатов иммуногистохимического исследования установлены следующие диагнозы: семинома в 49,5%; несеминозная герминогенная опухоль более чем одного гистологического типа (смешанная) – 28%; эмбриональный рак – 14%; тератома

и опухоль желточного мешка встречались в 2% и оставшиеся 4,5% составили хориокарцинома и сперматоцитарная опухоль (сперматоцитарная семинома по классификации ВОЗ 2002 года). В 87% смешанных опухолей одним из гистологических типов являлся эмбриональный рак, самым частым сочетанием были эмбриональный рак с тератомой. Использование панели ИГХ антител с применением метода тканевых матриц позволило заключить следующее: SALL4 – высокочувствительный маркер для герминогенных опухолей. Чувствительность Oct3/4 для семинома 89%, для эмбрионального рака 91,5%. Чувствительность PLAP для семинома – 79%, для эмбрионального рака – 77%; специфичность для семинома и эмбрионального рака 93,5%. Наиболее чувствительными и специфичными маркерами для семинома является D2–40 и CD117. Чувствительность CD30 для эмбрионального рака 94%. GPC3-возможно использовать только в расширенной панели антител, в сочетании с ХГЧ и АФП.

Выводы. Использование тканевых матриц для идентификации герминогенных опухолей яичка имеет сопоставимую с обычными препаратами результативность. Учитывая большое количество антител необходимых для иммуногистохимического исследования, данного типа опухолей, тканевые матрицы позволяют значительно экономить расходные материалы. Использование тканевых матриц для идентификации герминогенных опухолей яичка имеет сопоставимую с обычными препаратами результативность (1,8% потерянных матриц).

Профиль экспрессии опухоль-ассоциированных генов в карциномах толстой кишки

Гурина Н.Н., Хилал Н.Р., Калугин А.В., Фомина С.Г., Новиков Д.В., Пегов Р.Г., Новиков В.В.

Место работы: Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, г. Нижний Новгород, Россия, Нижегородский областной клинический онкологический диспансер, г. Нижний Новгород, Россия
e-mail: natalydz91@gmail.com

В настоящее время известно множество опухоль-ассоциированных антигенов (ОАА), среди которых выделяют раково-тестикулярные (РТ) и гиперэкспрессированные. Транскрипция РТ генов является маркером опухолевых клеток, и у многих генов ассоциирована с неблагоприятным прогнозом течения заболевания. Гиперэкспрессия MUC1 также является диагностическим маркером карцином, которая приводит к увеличению инвазивного и метастатического потенциала, приобретению раковыми клетками резистентности к химиотерапии и характеризует неблагоприятное течение болезни.

Цель. изучение частоты обнаружения мРНК генов MUC1, MAGE-A 1–6, TRAG3, NY-ESO1, XAGE1, SSX1,2,4, MAGE-C1 в опухолевых очагах больных раком толстой кишки (РТК).

Материалы и методы. Методом ОТ-ПЦР в 55 образцах опухолевых очагов больных КТК выявляли мРНК MAGE-A 1–6, TRAG3, NY-ESO1, XAGE1, SSX1,2,4 и MAGE-C1. В качестве внутреннего контроля использовали мРНК гена гипоксантин гуанин-фосфорибозилтрансфераза 1 (HPRT1). Результаты реакции оценивали методом электрофореза нуклеиновых кислот в 1,5% агарозном геле в присутствии бромид этидия. Уровень экспрессии мРНК MUC1 оценивали методом ПЦР в режиме реального времени. Нормировку уровня экспрессии мРНК MUC1 проводили относительно уровня экспрессии мРНК референсных генов бета-2-микроглобулин и тирозин-3-монооксигеназа.

Результаты. В опухолевых очагах КТК частота обнаружения мРНК MUC1 составила 76% (44 из 55 образцов). Частота

ОНКОГЕНЕТИКА И ПАТАНАТОМИЯ

обнаружения мРНК TRAG3 составила 20% (11 из 55 образцов), мРНК MAGE-A 1–6–39% (22 из 55 образцов), мРНК NY-ESO1–27% (15 из 55 образцов). Матричная РНК XAGE1 была обнаружена в 4% случаев (2 из 55 образцов), а мРНК MAGE-C1 и SSX1,2,4 – в 7% случаев (4 из 55 образцов). Суммарная частота обнаружения мРНК MAGE-A 1–6, TRAG3, NY-ESO1, XAGE1, MAGE-C1, SSX1,2,4 составила 58% (32 из 55 образцов).

Сравнение частоты обнаружения мРНК TRAG3, NY-ESO1 и SSX1,2,4 в MUC1-позитивных и в MUC1-негативных опухолевых очагах КТК значимых различий не выявило. Установлено, что в MUC1 положительных образцах мРНК MAGE1–6 детектировалась чаще ($p=?$), чем в MUC1 отрицательных. При этом, мРНК MAGE-C1 и XAGE1 были обнаружены только в двух MUC1-положительных опухолевых очагах КТК.

Заключение. Таким образом, в опухолевых очагах больных РТК мРНК MAGE-A 1–6, TRAG3, NY-ESO1 детектировались чаще других, а обнаружение мРНК MAGE1–6 было ассоциировано с MUC1, являющегося маркером неблагоприятного прогноза. Высокая частота обнаружения мРНК MAGE-A 1–6, TRAG3, NY-ESO1 позволяет использовать их экспрессию для оценки эффективности проводимого лечения и раннего выявления прогрессирования РТК.

Цитоморфологическая и флуоресцентная иммуноцитохимическая диагностика выпотов и смывов с органов брюшной полости на биочипах

Савостикова М.В.¹, Фурминская Е.Ю.¹, Федосеева Е.С.¹, Кудайбергенова А.Г.¹, Сметанина С.В.², Зиновьев С.В.², Уткин О.В.³

Место работы: ¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» МЗ РФ, г. Москва; ²ГБУЗ НО «НОКОД», г. Нижний Новгород; ³ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной, г. Нижний Новгород

e-mail: furm@mail.ru

Сравнительно невысокая чувствительность цитологической диагностики при исследовании выпотных жидкостей диктует необходимость применения дополнительных методов. Затруднения диагностики выпотов обусловлены наличием в них различных клеточных элементов, реактивными изменениями мезотелия, изменениями в морфологии клеток на фоне проводимой химио-, лучевой терапии. Для дифференциальной диагностики метастатических и реактивных выпотов и смывов используется моноклональное антитело к поверхностному гликопротеину Ber-EP4, конъюгированному с флуорохромом Cy3 на биочипах. Высокая диагностическая специфичность, чувствительность и точность, а также простота и быстрота исполнения этого метода на биочипах позволяют успешно применять его в повседневной практике цитолога.

Цель исследования. Оценить возможности и преимущества применения флуоресцентного иммуноцитохимического исследования выпотных жидкостей на биочипах.

Материалы и методы. Цитологически и иммуноцитохимически исследовано 86 выпотных жидкостей и смывов с брюшной полости на биочипах. Биочип является высокотехнологичным изделием медицинского назначения, ориентированным для решения различных клинических задач. Это стеклопрепарат, разделенный на равные ячейки. Каждая ячейка имеет прозрачное дно, с нанесенным адгезивным покрытием и моноклональным антителом Ber-Ep4, конъюгированным с флуорохромом Cy3.

На первом этапе проводили цитологическое исследование смывов и выпотов на жидкостных препаратах Cytospin-3

с использованием светового микроскопа. На втором этапе проводили исследования на биочипах с МКАТ Ber-EP4-Cy3. Микроскопию осуществляли на флуоресцентном микроскопе «Axio imager Z2» («Zeiss», Германия) с фотокамерой «Axiosam» с использованием набора фильтров. После оценки флуоресценции материал фиксировали и проводили окраску по Лейшману с последующим цитоморфологическим анализом – третий этап.

Результаты. Проведено 86 исследований. При цитологическом исследовании специфический экссудат диагностирован в 35 наблюдениях, экссудат с реактивными изменениями мезотелия в 19, предположительный диагноз о наличии метастатического выпота – 32.

Из 35 наблюдений, расцененных как выпот с наличием метастаза аденокарциномы (АК), в 33 подтвердился специфический выпот положительной ФИЦХ с Ber-EP4-Cy3 на биочипах. Два наблюдения из 35 не выявило экспрессию с МКАТ Ber-Ep4-Cy3. В одном случае заключение было изменено на реактивный выпот, а второй – расценен как метастаз низкодифференцированного серозного рака яичников.

Из 19 наблюдений экссудатов и смывов с реактивными изменениями мезотелия после реакции на биочипах с МКАТ Ber-Ep4-Cy3: в 12 наблюдениях изменения были представлены реактивным мезотелием, в 7 – выявлены клетки метастаза АК. В 37% (n=32) наблюдений, требующих проведения дополнительных ФИЦХ исследований, в 17 наблюдениях изменения были представлены реактивным мезотелием, в 15 – выявлены клетки метастаза АК.

Исследования показали преимущества использования биочипов:

- Возможность использования системы обратного контроля: после проведенного исследования препарат окрашивается традиционным способом;
- Используемый флуорохром имеет длительный срок флуоресценции;
- При малом количестве опухолевых клеток в полученном материале в 15 раз возрастает вероятность их обнаружения;
- Низкая себестоимость.

Выводы. ФИЦХ исследование с МКАТ Ber-Ep4 – Cy3 на биочипах является надежным и быстрым методом диагностики характера выпотных жидкостей. Метод позволяет обнаруживать немногочисленные опухолевые клетки и мелкие их скопления, не выявляемые с помощью традиционного цитологического исследования, снизить частоту гипо- и гипердиагностики опухолевого процесса, применять ФИЦХ метод при срочном исследовании выпотов, так как он не требует сложной предподготовки и значительных временных затрат.

Комплексная молекулярная диагностика синдрома Ли-Фраумени

Семьянихина А.В., Козлова В.М., Михайлова С.Н., Любченко Л.Н.

Место работы: ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» МЗ РФ
e-mail: alexandra_silina@mail.ru

Введение. Синдром Ли-Фраумени (СЛФ) относится к группе редких наследственных высокопенетрантных аутосомно-доминантных заболеваний, характеризуется фенотипической и генетической гетерогенностью и ассоциирован с высокими рисками развития остеогенных и мягкотканых сарком, одно- и двустороннего рака молочной железы у женщин, аденокортикального рака (АКР), опухолей головного мозга, гемобластозов, эмбриональных опухолей и др.

ОНКОГЕНЕТИКА И ПАТАНАТОМИЯ

Материалы и методы. С целью оценки вклада герминальных мутаций в гене TP53 в риск развития первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗН) в составе СЛФ, а также возможностей современных методов ДНК-диагностики, проведено медико-генетическое консультирование и ДНК-тестирование семи пациентов в возрасте от 2 до 17 лет с диагнозом СЛФ, наблюдающихся в НИИ ДООИГ и НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ. В среднем у пациентов диагностированы 3 злокачественных опухоли (ЗО) (от 2 до 6 ЗО). Самыми частыми ЗО были остеогенная и мягкотканная саркомы (сочетание отмечено у 3 пациентов), лимфопролиферативные заболевания выявлены у 2 больных, опухоли головного мозга у 2 пациентов. Также среди ПМЗН встречались нефробластома, РЕКома печени и АКР. Средний возраст на момент манифестации первой опухоли составил 5 лет, временной интервал до выявления последующей первичной опухоли – 4 года. Первичная кодирующая структура гена TP53 определялась методами SSCP, прямого секвенирования, MLPA, NGS с использованием таргетных панелей.

Результаты. Герминальные мутации в гене TP53 выявлены у всех пациентов с ПМЗН в составе СЛФ (100% случаев). Выявленные соматические мутации в генах TP53 и с-KIT могут быть использованы для оптимизации лечебной тактики.

Заключение. TP53-тестирование рекомендовано всем пациентам с ПМЗН, входящими в состав СЛФ, в т. ч. с редкими гистологическими вариантами ЗО в детском возрасте. Представленные результаты демонстрируют высокую диагностическую эффективность современных методов молекулярно-генетической диагностики в онкологической практике, в т. ч. технологий массивного параллельного секвенирования.

Методика изготовления тканевых матриц с использованием автоматических систем и ее применение

Семенова Т. С., Артемьева А. С., Кудайбергенова А. Г.

Место работы: ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»
e-mail: tatyana.s.semenova@yandex.ru

Цель. Создание тканевых матриц и их оценка при помощи современной высокотехнологичной, высокопроизводительной методики, позволяющей анализировать большие массивы гистологических данных. Применение методики для определения рецепторного и HER2 статуса рака молочной железы.

Материалы и методы. Принцип технологии заключается в том, что из стандартного, фиксированного в формалине и заключенного в парафин гистологического блока с помощью автоматической системы извлекается небольшая порция гистологического материала и помещается в специально подготовленную тканевую матрицу.

Результаты. Благодаря возможности автоматического совмещения изображения донорского блока и отсканированного гистологического среза, в реципиентный блок попадет предварительно отмеченная на срезе зона интереса. Система полностью автоматизирована и используемое программное обеспечение позволяет в течение короткого времени сформировать большое количество реципиентных блоков (до 12), которые включают в себя от 50 до 720 зон интереса с донорских блоков, интегрировать её с другим оборудованием и ПО. Вся информация о донорских блоках и локализации гистологического материала в реципиентном блоке, клинические данные и другие показатели сохраняются в базе данных Excel для последующего анализа.

Автоматическая система забора материала может работать практически со всеми типами тканей, однако при работе

со слишком плотным материалом требуется особый режим подготовки и забора материала. качестве альтернативы исследованию полных гистологических срезов при раке молочной железы. В качестве примера использования данной системы предлагаем исследование архивного материала 1118 пациенток стадии T 1–2 N0M0, проходивших хирургическое лечение по поводу рака молочной железы в НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2000–2012 гг. у 229 пациенток рецепторный и HER2 статус были определены при плановом гистологическом исследовании, что составило 20% от всей когорты исследуемых случаев.

Результаты иммуногистохимического исследования рецепторного и HER2 TMA-срезов были сравнены с результатами этого исследования полного среза. Рецепторный статус полностью совпал в 228 из 229 случаев. Общее распределение HER2 статуса для полных срезов было: негативный (0+1) 82,6%, неопределенный (2+) 6,07%, позитивный (3+) 8,41%, для TMA-срезов: негативный (0+1) 82,6%, неопределенный (2+) 7,04%, позитивный (3+) – 10,33%. При сравнении индивидуальных случаев обнаружено умеренное совпадение при негативном (0) и позитивном (3+) статусе HER2, около 70%, и низкая частота совпадений в категории HER2 (1+2+) – только 50% и 25% соответственно, включая ложнопозитивные и ложнонегативные оценки. На наш взгляд подобные расхождения связаны с использованием в этот период времени различных первичных антител и тест-систем, отличных от PATHWAY® gmAb 4B5 (Ventana), использованных на TMA-блоках. Для рака молочной железы использование TMA может быть разумной альтернативой исследованию полноразмерного среза. Для выявления экспрессии HER2 необходимо использовать только сертифицированные, одобренные FDA системы, которые позволяют сократить время, расход реагентов и финальную стоимость такого рода анализов.

Заключение. Преимуществом методики тканевых матриц является возможность для одновременного гистологического, иммуногистохимического или FISH анализа более сотни образцов в едином блоке, что ведет к сокращению затрат на расходные материалы и трудозатрат лаборантов и врачей, что позволяет решать диагностические и исследовательские задачи в сжатые сроки. Весь анализ проходит в одинаковых условиях без постоянного непосредственного контроля и может быть использован в клинической практике.

Факторы роста в ткани рака пищевода различного гистогенеза

Кит О.И., Франциянц Е.М., Колесников Е.Н., Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д., Козлова М.Б., Ткаля Л.Д.

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России
e-mail: super.gormon@yandex.ru

Цель. Целью настоящего исследования явилось изучение уровня некоторых факторов роста в ткани злокачественной опухоли пищевода, ее перифокальной зоны и ткани по линии резекции.

Материалы и методы. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «РНИОИ». Обязательным условием включения в обследование было добровольное информированное согласие всех больных. Исследовали образцы тканей, полученных от 36 больных, поступивших на оперативное лечение в РНИОИ.: 27 – плоскоклеточный рак пищевода, 9 – аденокарцинома. Все больные имели II стадию процесса, (G2, pTNM). Гистологический контроль осуществлялся во всех случаях. Возраст больных с от 58 до 74 лет.

В 10% цитозольных фракциях ткани, приготовленных на калий-фосфатном буфере pH 7.4, содержащим 0,1%

ОНКОГЕНЕТИКА И ПАТАНАТОМИЯ

Твин-20 и 1% БСА методом ИФА с использованием стандартных тест-систем определяли уровень ростовых факторов – VEGF-A и его рецептора VEGF-R1 (BenderMedSystem, Австрия), VEGF-C и его рецептора VEGF-R3 (BenderMedSystem, Австрия), EGF (Biosource, США), IFR-1 и IFR-2 (Mediagnost, США), TGF- β 1 (BenderMedSystem, Австрия). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel (Windows XP).

Результаты. Учитывая различные этиопатогенетические факторы развития двух гистотипов рака пищевода, интерес представляло сравнительное изучение уровня факторов роста в условно интактной ткани пищевода, полученной по линии резекции при оперативном лечении больших плоскоклеточным раком пищевода и аденокарциномой.

Установлено, что уровень VEGF-C и IFR-1 и VEGF-R3 в образцах ткани по линии резекции при плоскоклеточном раке и аденокарциноме не имели достоверных отличий. Вместе с тем, уровни VEGF-A, VEGF-R1, EGF, TGF- β 1 и IFR-2 имели выраженные отличия. Так уровень VEGF-A в ткани плоскоклеточного рака превосходил аналогичный показатель в условно интактной ткани при аденокарциноме в 3,2 раза, VEGF-R1 был выше в 1,8 раза ($P < 0,05$) в условно интактной ткани при плоскоклеточном раке пищевода относительно соответствующей ткани при аденокарциноме. Вместе с тем, соотношение VEGF-A/VEGF-R1, характеризующее уровень свободного VEGF-A было в 1,7 раза ($P < 0,05$) ниже в условно интактной ткани при аденокарциноме. Содержание EGF, TGF- β 1 и IFR-2 в условно интактной ткани при плоскоклеточном раке превосходило показатели в соответствующих образцах при аденокарциноме в 1,7 раза ($P < 0,05$), 2,5 раза и 1,9 раза ($P < 0,05$) соответственно. В образцах ткани плоскоклеточного рака пищевода найдено, что уровень VEGF-A и его рецептора VEGF-R1 превышал показатель в соответствующей ткани линии резекции в 5,6 раза и 6,4 раза соответственно, а в аденокарциноме – в 6,1 раза и 3,3 раза соответственно. При этом коэффициент VEGF-A/VEGF-R в ткани плоскоклеточного рака, определяющий уровень свободного VEGF-A, не имел достоверных отличий от показателя в условно интактной ткани, а в ткани аденокарциномы превосходил нормативный показатель в 5,9 раза. Содержание VEGF-C в ткани плоскоклеточного рака было в 2,7 раза ниже, чем в ткани аденокарциномы, а уровень VEGF-R3 не имел достоверных отличий. Естественно соотношение VEGF-C/VEGF-R3 в ткани плоскоклеточного рака было ниже, чем в аденокарциноме в 2,9 раза.

Уровень EGF в ткани плоскоклеточного рака не имел достоверных различий от показателя линии резекции, а в ткани аденокарциномы был выше в 1,8 раза ($P < 0,05$). Содержание TGF β 1 в ткани плоскоклеточного рака было выше, чем в соответствующей линии резекции в 1,4 раза, в ткани аденокарциноме – в 2,2 раза. Содержание IGF-I и IGF-II в ткани плоскоклеточного рака было снижено относительно соответствующей линии резекции в 1,7 раза ($P < 0,05$) и 1,9 раза ($P < 0,05$) соответственно. В ткани аденокарциномы уровень инсулиноподобных факторов роста имел принципиальные отличия. Так содержание IGF-I было повышено относительно ткани по соответствующей линии резекции и превосходило показатель в ткани плоскоклеточного рака в 3,1 раза, содержание IGF-II не имело достоверных отличий от значений соответствующей интактной и ткани и показателя в ткани плоскоклеточного рака.

Достаточно неожиданным оказалось, что все показатели изученных ростовых факторов в перифокальной зоне плоскоклеточного рака пищевода не имели достоверных отличий от значений в условно интактной ткани по линии резекции.

Несколько иная ситуация отмечена в ткани перифокаль-

ной зоны аденокарциномы. Не имели достоверных отличий от показателей в условно интактной ткани только уровень EGF и TGF β 1. Содержание VEGF-A и VEGF-R в перифокальной зоне аденокарциномы были повышены относительно соответствующей интактной ткани в 3,3 раза и 1,3 раза ($P < 0,05$) соответственно, а VEGF-A/VEGF-R1 – в 2,6 раза. Относительно ткани аденокарциномы эти показатели были снижены: VEGF-A – в 5,9 раза, VEGF-R – в 2,6 раза и VEGF-A/VEGF-R1 – в 2,3 раза. Уровень VEGF-C в перифокальной зоне аденокарциномы был в 2,2 раза выше, чем в условно интактной ткани, но в 3,7 раза ниже, чем в ткани аденокарциномы, а VEGF-R3 был в 1,2 раза ($P < 0,05$) выше, чем в условно интактной ткани по линии резекции и не имел достоверных отличий от показателя в ткани аденокарциномы. Соотношение VEGF-C/VEGF-R3 в исследуемой ткани в 1,5 раза ($P < 0,05$) превосходил показатель в условно интактной ткани, но был снижен в 3,8 раза относительно ткани опухоли. Содержание IGF-I и IGF-II в ткани перифокальной зоны аденокарциномы повышались относительно интактной ткани в 1,3 раза ($P < 0,05$) и 2,1 раза соответственно, однако относительно ткани опухоли IGF-I был снижен в 1,3 раза ($P < 0,05$), а IGF-II, напротив, повышен в 2,4 раза.

Таким образом, показано, что развитие патогенного механизма создания сосудистой сети в ткани плоскоклеточного рака и аденокарциномы пищевода имеет как общие, так и отличительные черты, связанные с экспрессией различных факторов роста. К общим механизмам относится активация VEGF-A, VEGF-C, VEGF-R1, VEGF-R3, TGF- β 1 и EGF в ткани злокачественной опухоли вне зависимости от ее гистогенеза. А различия касаются содержания IGF-I и IGF-II. Считается, что IGF наряду с EGF являются индукторами VEGF как в норме, так и патологии (Ferrara N., 2003). Однако сильная положительная корреляционная связь уровней VEGF-A и IGF-1 ($r = 76$; $p < 0,01$), но не IGF-II, прослеживалась только в ткани аденокарциномы, тогда как в ткани плоскоклеточного рака эта связь носила отрицательный характер VEGF-A и IGF-1 ($r = -81$; $p < 0,01$) и VEGF-A и IGF-2 ($r = -79$; $p < 0,01$). То же самое касается и в отношении VEGF-C: сильная положительная корреляционная связь с IGF-1 ($r = 79$; $p < 0,01$), но не IGF-II в аденокарциноме и сильная отрицательная связь с IGF-1 ($r = -83$; $p < 0,01$) и с IGF-2 ($r = -87$; $p < 0,01$). Вероятно, в плоскоклеточном раке индуктором VEGF-A и VEGF-C является только EGF, с которым прослеживается сильная корреляционная связь: $r = 75$ ($p < 0,01$) и $r = 77$ ($p < 0,01$) соответственно, а в аденокарциноме активаторами факторов ангио- и лимфангиогенеза выступают IGF-1 и EGF ($r = 76$ при $p < 0,01$ и $r = 79$ при $p < 0,01$) соответственно с VEGF-A и VEGF-C).

Анализируя в целом полученные результаты, необходимо отметить, что плоскоклеточный рак и аденокарцинома имеют не только различную этиологию, но и различный уровень ростовых факторов в ткани, на которой развиваются.

Выводы. 1. Ткань плоскоклеточного рака имеет более высокий, чем в аденокарциноме уровень VEGF-R3, EGF и TGF- β 1, тогда как в ткани аденокарциномы выше содержание VEGF-C и IFR-1. 2. Перифокальная зона плоскоклеточного рака не имеет достоверных отличий от показателей ростовых факторов в соответствующей условно интактной ткани, тогда как в аденокарциноме уровень большинства изученных факторов (кроме EGF и TGF- β 1) занимает промежуточное положение между показателями в ткани опухоли и условно интактной ткани. 3. В условно интактной ткани при плоскоклеточном раке большинство изученных показателей (кроме VEGF-C и IFR-1) превосходят таковые в соответствующей ткани при аденокарциноме.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

Безопасность и эффективность интраперитонеальной химиоперфузии в лечении злокачественных новообразований брюшины (клинико-экспериментальное исследование)

Киреева Г.С., Гафтон Г.И., Сенчик К.Ю., Беспалов В.Г., Беляева О.А., Петров В.Г., Семиглазов В.В., Гусейнов К.Д., Гафтон И.Г., Беляев А.М.

Место работы: ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

e-mail: galinakireyeva@mail.ru

Цель исследования. На модели перитонеального канцероматоза у крыс оценить безопасность и эффективность нормотермической и гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии с цисплатином; оценить непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с псевдомиксомой брюшины, у которых выполнялась гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия в сочетании с циторедуктивной операцией.

Материалы и методы. В экспериментальную часть исследования было включено 57 крыс-самок Вистар (ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово», г. Санкт-Петербург). Для моделирования перитонеального канцероматоза использован штамм асцитной опухоли яичника, полученный в ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Для перевивки опухоли использовали асцитическую жидкость: каждой крысе внутривентриально (в/б) вводили определенный объем асцитической жидкости, содержащей 1×10^7 опухолевых клеток. Все животные рандомизировались на 4 группы: I – контроль, в/б введение 0,5 мл физиологического раствора ($n=19$), II – в/б введение цисплатина, 4 мг/кг ($n=12$), III – нормотермическая интраперитонеальная химиоперфузия (НИПХ) с цисплатином, 40 мг/кг ($n=12$), IV – гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия (ГИПХ) с цисплатином, 20 мг/кг ($n=14$). Все манипуляции проводили через 48 часов после перевивки опухоли яичника, что позволяло симулировать состояние после циторедукции, так как на второй день после перевивки в брюшной полости не наблюдалось визуально определяемого опухолевого поражения, однако по результатам гистологического исследования на поверхности брюшины уже имелись микроскопические опухолевые узлы. Время перфузии составляло 45 минут, объем перфузата (физиологический раствор) – 250 мл, внутривентриальная температура – $36,5-37,5^\circ\text{C}$ при НИПХ и $40,5-41,5^\circ\text{C}$ при ГИПХ. Во время ГИПХ осуществляли забор проб перфузата и плазмы крови животных для количественного определения в них цисплатина.

В клиническую часть исследования было включено 7 пациентов с псевдомиксомой брюшины, у которых в период с 2006 по 2015 г. на отделении общей онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России была выполнена циторедуктивная операция с последующей ГИПХ. Анализ данных такого небольшого количества пациентов оправдан малой частотой встречаемости данного заболевания. Средний возраст больных составлял $43,7 \pm 10,2$ года, средний вес – $80,7 \pm 18,8$ кг. У 3 пациентов псевдомиксома развилась на фоне аденокарциномы аппендикса, у 1 – на фоне муцинозной опухоли яичника, еще у 3 имела место псевдомиксома брюшины неуточненного происхождения. Три из семи пациентов поступили на лечение с рецидивом заболевания. У 2 пациентов ГИПХ в сочетании с циторедуктивной операцией проводилась дважды. Выполненные хирургические вмешательства включали: гемиколэктомия, спленэктомия, оментэктомия, резекцию хвоста поджелудочной железы, удаление рецидивных опухолевых узлов. Трём больным была

выполнена перитонеумэктомия. В 5 случаях химиоперфузия проводилась с цисплатином (100–250 мг), в 2 – с митомицином С (40 мг) и в 1 использована комбинация препаратов (цисплатин 100 мг + митомицин С 20 мг). Режим ГИПХ: длительность 60–90 мин, температура перфузата в брюшной полости – $42-43^\circ\text{C}$.

Результаты. Ранней послеоперационной гибели (5 дней) животных отмечено не было. Частота послеоперационных осложнений у крыс после НИПХ составила 8%, после ГИПХ – 43% ($p=0,038$). Также перфузии в режиме нормотермии лучше переносились животными, что выражалось в менее значительном снижении и более раннем восстановлении массы тела крыс после операции по сравнению с крысами, у которых выполнялась гипертермическая химиоперфузия. Содержание цисплатина в перфузионном растворе во время ГИПХ у крыс к концу времени перфузии снижалось на 46,5% от введенного в перфузат количества.

При этом в плазме крови животных на протяжении ГИПХ содержание цисплатина не превышало 1,2% от общей дозы. Очевидно, около 45% от общей дозы цисплатина накапливалось в органах и тканях брюшной полости крыс. Медиана продолжительности жизни крыс контрольной группы составила 9 дней (95% Доверительный интервал (ДИ)=8–23). По сравнению с контрольной группой медиана продолжительности жизни крыс в группе с в/б введением цисплатина увеличилась до 19,5 дней (95% ДИ=17–31, $p=0,008$), в группе с НИПХ – до 37,5 дней (95% ДИ=20–58, $p<0,001$), в группе с ГИПХ – до 25,5 дней (95% ДИ=13–62, $p=0,003$).

НИПХ с цисплатином достоверно увеличивала выживаемость животных по сравнению с инъекционным в/б введением препарата ($p=0,037$), тогда как выживаемость крыс, у которых выполнялась ГИПХ была сопоставима с выживаемостью крыс, получавших цисплатин в/б ($p=0,354$). Таким образом, НИПХ с цисплатином показала себя как более безопасный и при этом одинаково эффективный режим перфузионного лечения по сравнению с ГИПХ.

У 2 пациентов с псевдомиксомой, у которых выполнялась циторедуктивная операция и ГИПХ, развились послеоперационные осложнения разной степени тяжести, связанные в первую очередь с большим объемом хирургического вмешательства. У 1 пациентки для устранения осложнений (дефект задней стенки желудка, несостоятельность толсто-толстокишечного анастомоза) дважды выполнялась релапаротомия. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии.

У второго больного на 9-й день после операции произошла острая перфорация стенки желудка, и открылось желудочно-кишечное кровотечение, из-за чего была выполнена атипичная резекция желудка. В дальнейшем состояние пациента оставалось крайне тяжелым с отрицательной динамикой, обусловленной прогрессирующей полиорганной недостаточностью на фоне тяжелого абдоминального сепсиса. На 12-й день после операции была констатирована смерть больного. Остальные 6 пациентов были выписаны на 14–21 сутки после операции в удовлетворительном состоянии. Трое выписанных пациентов получали адъювантную системную химиотерапию. У 1 пациентки после окончания первой линии химиотерапии произошло прогрессирование заболевания с метастазами в легких, печени, абдоминальных лимфатических узлах, по плевре и брюшине.

Химиотерапия второй линии не изменила исход заболевания, и больная умерла через 3,5 мес. после окончания лечения, прожив 14 мес. после операции. Еще у одной выписанной пациентки через год после второй операции развился рецидив псевдомиксомы брюшины, осложненный асцитом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

Ей была выполнена циторедуктивная операция без ГИПХ, включавшая удаление опухоли брюшины передней брюшной стенки; субтотальную резекция желудка; резекцию 12-перстной кишки, поперечно-ободочной кишки, хвоста поджелудочной железы; краевую резекция печени; холецистэктомия. Больная скончалась на 3-й день после операции от кровотечения и геморрагического шока. Из оставшихся 4 пациентов двое, оперированных по поводу рецидива псевдомиксомы брюшины, живы 15 и 28 мес. соответственно, и двое, поступивших с впервые поставленным диагнозом, живы 24 и 4 мес. соответственно.

Заключение. Интраперитонеальная химиоперфузия является технической выполнимой и воспроизводимой методикой лечения злокачественных новообразований, поражающих брюшную полость. В экспериментальном исследовании показано, что как нормо-, так и гипертермическая химиоперфузии с цисплатином значительно увеличивают выживаемость животных с перитонеальным канцероматозом, при этом нормотермическая перфузия не уступает в эффективности гипертермической и при этом является более безопасной.

В лечении пациентов с псевдомиксомой брюшины ГИПХ занимает важное место, позволяя значительно увеличить их выживаемость. Послеоперационные осложнения такого лечения в большей степени обусловлены характером и объемом предшествующей ей циторедуктивной операции. Возможно, для снижения числа осложнений стоит также рассмотреть вариант выполнения нормотермической химиоперфузии.

Оценка эффективности паклитаксела, метформина и мелатонина и их комбинаций на рост перевиваемой HER2-положительной опухоли молочной железы у трансгенных мышей-самок линии FBV/N

Осипов М.А., Семглазова Т.Ю., Попович И.Г., Панченко А.В., Тындык М.Л., Забежинский М.А., Стуков А.Н., Анисимов В.Н.

Место работы: ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова», г. Санкт-Петербург, Россия
e-mail: osipovmikhail@mail.ru

Цель. Изучить влияние паклитаксела, метформина и мелатонина и их комбинаций на рост перевиваемой HER2-положительной опухоли молочной железы (ОМЖ).

Материалы и методы. Мышам – самкам линии FVB/N (n=69) была перевита трансплантируемая ОМЖ, происходящая от трансгенных мышей, несущих онкоген HER2/neu. Опухоль перевивали подкожно в правое бедро количестве 0,2 мл 10% суспензии клеток. После перевивки животные были рандомизированы на 7 групп и через 72 часа подвергались следующим воздействиям: группа 1 (контроль, n=9): внутрибрюшинно (в/б) 0,2 мл 0,9% раствора NaCl 1 раз в неделю на протяжении 3-х недель; группа 2 (n=10): однократно в/б 0,2 мл 0,9% раствора NaCl 1 раз в неделю на протяжении 3-х недель и мелатонин в дозе 10 мг/л ежедневно в вечернее и ночное время на протяжении всего эксперимента; группа 3 (n=10): в/б 0,2 мл 0,9% раствора NaCl 1 раз в неделю на протяжении 3-х недель, и метформин внутрь с питьевой водой в дозе 100 мг/л ежедневно на протяжении всего эксперимента; группа 4 (n=10): в/б паклитаксел в дозе 6 мг/кг 1 раз в неделю на протяжении 3-х недель; группа 5 (n=10): в/б паклитаксел в дозе 6 мг/кг 1 раз в неделю на протяжении 3-х недель, и мелатонин как в группе 2; группа 6 (n=10): в/б паклитаксел в дозе 6 мг/кг 1 раз в неделю на протяжении 3-х недель, и метформин как в группе 3; группа 7(n=10): в/б паклитаксел в дозе 6 мг/кг

1 раз в неделю на протяжении 3-х недель, мелатонин как в группе 2 и метформин как в группе 3.

Эффективность терапии оценивали по индексу роста опухоли (ИРО), представляющему собой отношение площади под кинетической кривой роста опухоли в исследуемой группе к контрольной группе (ИРО = (SЭ / SK) x100%) и являющимся интегральным критерием противоопухолевого эффекта, отражающим как его выраженность, так и продолжительность.

Для определения кинетической кривой роста опухоли использовали метод трапеций, базирующийся на формуле: $\Sigma = (V1+Vi+1/2) \times ti = (V1+V2/2) \times t1 + (V2+V3/2) \times t2 + \dots + (Vn-1+Vn/2) \times tn-1$, где Vi – объем опухоли в соответствующем измерении под номером i, n – число измерений, t1 – время в днях между 1-м и 2-м измерениями, t2 – время в днях между 2-м и 3-м измерениями, tn-1 – время в днях между предпоследним и последним измерениями.

Результаты. Наиболее выраженным противоопухолевым эффектом по сравнению с контрольной группой обладала комбинация паклитаксела с мелатонином (группа 5) – ИРО=45% (p<0.001) и паклитаксела с мелатонином и метформином (группа 7) – ИРО = 57%(p<0.001), а также комбинация паклитаксела с метформином (группа 6) – ИРО=61%(p<0.001). Эффективность метформина в монорегиме (группа 3) – ИРО =67% (p<0.05) оказалась сопоставимой с эффективностью паклитаксела в монорегиме (группа 4) -ИРО=65% (p<0.05). Мелатонин (группа 2) не проявил противоопухолевой активности (ИРО=104%).

Заключение. На модели перевиваемой HER2-положительной опухоли молочной железы у трансгенных мышей самок линии FBV/N установлена противоопухолевая эффективность монорегима паклитаксела и метформина и комбинации паклитаксела с мелатонином, паклитаксела с метформином и паклитаксела с метформином и мелатонином.

Противоопухолевая суицидная генная терапия: терапевтическая эффективность и радиосенсибилизирующее действие

Немцова Е.Р.¹, Безбородова О.А.¹, Венедиктова Ю.Б.¹, Геворков А.Р.¹, Бойко А.В.¹, Алексеенко И.В.^{2,3}, Монастырская Г.С.², Хмелевский Е.В.³, Соболев А.С.⁴, Свердлов Е.Д.^{2,3}, Якубовская Р.И.¹, Каприн А.Д.¹

Место работы: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России
e-mail: nemtz@yandex.ru

Ген-направленная энзиматическая пролекарственная терапия или «суицидная» генная терапия основана на внутриклеточном превращении пролекарства в токсический агент ферментом, который продуцируется в клетке после ее трансфекции конструкцией, содержащей ген фермента. В России создано несколько геннотерапевтических конструкций (ГТК) с суицидными генами (HSVtk и FCU1), включенных в невирусный полимерный вектор. Эти ГТК являются основой генных препаратов АнтионкоРАН-М и АнтионкоРАН-Ф.

Цель. Доклиническое изучение специфической (противоопухолевой) активности препаратов АнтионкоРАН-М и АнтионкоРАН-Ф в монорегиме и в сочетании с лучевой терапией.

Материалы и методы. Препараты: АнтионкоРАН-М (гены HSVtk, hGM–CSF (человека)), модельный препарат содержит mGM–CSF (мыши), АнтионкоРАН-Ф (гены FCU1, mGM–CSF). Невирусный вектор – блок-сополимер (PPT) – полиэтиленгликоль (P), полиэтиленминимин (P) с ТАТ-пептидом (Т). Пролекарства: ганцикловир (GCV) и 5-фторцитозин (5-FC). Культуры

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

опухолевых клеток: мыши – карцинома толстой кишки С26; человека – эпидермоидная карцинома ротовой полости KB, карциномы толстой кишки HT 29, шейки матки HeLa, гортаноглотки HEp2. Опухолевые штаммы: саркома S37, плоскоклеточный рак шейки матки PШМ5 и меланома В16 мыши. Показатели эффективности лечения: объем опухоли (V, мм³), торможение роста опухоли (ТРО, %), степень торможения опухоли (Т/С, %), задержка роста опухоли (Т-С, сутки), количество погибших клеток (Ign), медиана выживаемости, увеличение продолжительности жизни животных (УПЖ, %).

Результаты. Отработаны эффективные режимы применения препаратов для суицидной терапии в сочетании с пролекарствами, на перевиваемых опухолях мышей и сенографтах опухолей человека определен спектр противоопухолевой активности препаратов и показана ее зависимость от эффективности трансфекции и гистологической формы опухолей: S37>>С26>PШМ5>В16, KB>HT29>HeLa>HEp2.

Проведена оценка эффективности комбинированного лечения мышей (суицидная + лучевая терапия) на модели С26 HSVtk-mGM-CSF/GCV + 5Гр или FCU1-mGM-CSF/5-FC + 5Гр и показано наличие синергизма действия этих методов лечения, о чем свидетельствуют показатели эффекта комбинаций, равные Т/С[ГТ+ЛТ] = 0,29 и Т/С[ГТ+ЛТ] = 0,10, соответственно, которые меньше произведения лечебных эффектов генной терапии и радиотерапии (Т/С[ГТ] x Т/С[ЛТ]), проведенных в монорежиме (0,39 (для HSVtk-mGM-CSF/GCV x 5Гр) и 0,18 (для FCU1-mGM-CSF/5-FC x 5Гр, соответственно). Комбинированное применение HSVtk-hGM-CSF/GCV и облучения у мышей *pude* также привело к синергизму их действия: показатель терапевтической эффективности комбинации (Т/С[ГТ+ЛТ]=0,19) меньше произведения эффектов, полученных при проведении в отдельности генной терапии и радиотерапии (Т/С[ГТ] x Т/С[ЛТ] = 0,24).

Выраженное увеличение терапевтической эффективности при комбинации двух методов воздействия – генной и лучевой терапии обусловлено радиосенсибилизирующим действием метаболитов, образующихся при действии системы «суицидный» ген/пролекарство с включением препаратов АнтионкоРАН-М и АнтионкоРАН-Ф.

Вывод. Полученные данные свидетельствуют о перспективности клинических испытаний суицидной генной терапии как в монорежиме, так и в сочетании с лучевой терапией у больных со злокачественными новообразованиями, доступными для внутриопухолевого введения.

Исследование поддержано грантом Президента России МК-6185.2015.4

Моделирование действия биологически активных веществ на клетки асцитной карциномы Эрлиха

Алексеева О. М.

Место работы: Учреждение Российской академии наук Институт Биохимической физики РАН г. Москва, Россия
e-mail: olgavek@yandex.ru

Цель работы. Исследование действия биологически активных веществ на трансформированные клетки животных в связи с увеличением количества патологий, связанных с неконтролируемым делением клеток. Было протестировано действие мелафена, регулятора роста растительных клеток (действующего, как ингибитор и как активатор роста и развития клеток в зависимости от концентрации). Водные растворы мелафена применялись в широком диапазоне концентраций (от 10–13 М до 10–3 М). Регистрировали функционирование трансформированных асцитных клеток мышей (АКЭ). Особенностью данной работы является применение метода

светорассеяния в клеточной суспензии АКЭ при регистрации общего клеточного ответа трансформированных клеток в процессе передачи Ca²⁺-сигнала. Ca²⁺-сигнализация, являясь одним из главных звеньев во взаимодействии сигнальных путей в животной клетке, контролирует множество Ca²⁺-зависимых процессов, в результате определяя судьбу клетки [1].

Материалы и методы. Водные растворы мелафена (меламин бис фосфиновая кислота) в концентрациях (от 10–13 М до 10–3 М); раствор ХЕНКСА для суспензии клеток, АТФ (Sigma).

Клетки АКЭ получали по методам [1,2]. АКЭ индуцировали у половозрелых белых мышей самок NMRI внутрибрюшинным введением по 106 клеток диплоидного штамма асцитной карциномы Эрлиха. Клетки АКЭ изолировали из мышей на 7-е сутки после трансплантации. На 7-е, 8-е сутки развития карциномы проводились измерения общего объема клеток в суспензии по изменению светорассеяния, коррелирующего с ранее установленным путем передачи сигнала с поверхности клеток к внутриклеточным органеллам [2]. В эти сроки на поверхности АКЭ клеток пуринорецепторы P2Y демаскированы. При добавлении АТФ происходит передача сигнала, выражающаяся в 1-м клеточном ответе – изменении общего клеточного объема, обусловленным активацией выхода ионов Са из внутриклеточного депо – эндоплазматического ретикулума. Регистрацию рассеяния света в разбавленной суспензии клеток АКЭ, проводили по методу [1] под прямым углом на длине волны 510 нм на флуоресцентном спектрофотометре «MPF-44B» «Perkin-Elmer».

Результаты. Форма клетки поддерживается цитоскелетом, объем – обеспечением осмотического баланса при работе ионных насосов и каналов. Клетки, проявляя свойства осмометра, контролируют содержание ионов и воды внутри и вне клетки. Баланс ионов влияет на вход и выход воды через мембраны хорошо проницаемые для воды. В результате происходят значительные изменения объема клетки. Эти свойства животных клеток и были использованы при регистрации клеточной активности с помощью первичного светорассеяния. Активировали АКЭ клетки добавлением АТФ. Во внеклеточном пространстве АТФ действует, как первичный посредник, передающий информацию между клетками. Под воздействием эндогенных и экзогенных факторов клетки выделяют АТФ в межклеточное пространство. Так для клеток АКЭ показано выделение АТФ во внеклеточную среду под воздействием определенных условий среды, как нормальных так и стрессовых: физических (температура, деформация) и химико-биологических (изменение концентрации Ca²⁺) [4]. Сверхмалые концентрации мелафена (10–12, 10–13 М) стимулировали передачу сигнала, усиливая первичное освобождение Ca²⁺ из внутриклеточных Ca²⁺-депо в клетках АКЭ, в то время как при концентрации 10–10 М и выше мелафен начинает угнетать систему Ca²⁺-ответа [3]. Большие дозы мелафена (10–9 М – 10–3 М) значительно меняют реакцию клетки. мелафен влияет на обе фазы (1 и 2-й общий клеточный ответ) сигнализации клеток АКЭ. Ответ первой фазы на 40% снижается 10–8 М мелафена и выше. Вторая фаза (обусловленная входом ионов Са через каналы емкостного входа, активируемые опустошением Ca²⁺-депо) ингибируется уже 10–6М. Вся пуринозависимая Ca²⁺-сигнализация полностью подавляется при концентрации выше 10–4М. Однако, применяемые в растениеводстве концентрации (менее 10–13М), не оказывают угнетающего влияния на трансдукцию сигнала в первой фазе на модельной системе животных клеток – клетках АКЭ. Мелафен в концентрации 10–12, 10–13М значительно угнетает только вторую фазу пуринозависимой Ca²⁺ – сигнализации.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

Заключение. По-видимому, эффективность специфического влияния сверхмалых концентраций биологически активного вещества на активность мембран клеточных структур значительно зависит не только от его природы, но и от количества звеньев в цепи проведения сигнала. Большая уязвимость второй фазы пури-зависимого изменения объема клетки в присутствии мелафена может объясняться непосредственным влиянием тестируемого вещества на плазматические каналы емкостного входа. Т.е. для мелафена, не проникающего в мембраны, могут быть доступными 2 поверхностные мишени: пури-зависимые рецепторы P2Y и Ca²⁺-каналы емкостного входа Ca²⁺.

Как уже было указано в литературе [5], пуриорецепторы (в нашем случае в АКЭ клетках) могут служить тест объектом для отбора лекарственных средств, подавляющих развитие передачи сигнала с поверхности трансформированных клеток к внутриклеточным структурам. В таком случае жизнеспособность клеток будет угнетаться.

Литература:

1. Arslan P., Di Virgilio F., Betzame M., Tsien R. I., Pozzan T. // J. Biol. Chem. 1985, v.260, p.2719–2727.
2. Зинченко В. П., Касымов В. А., Ли В. В., Каймачников Н. П. // Биофизика. 2005. Т.50. вып 5. С. 1055–1069.
3. Алексеева О. М., Фаткуллина Л. Д., Ким Ю. А., Бурлакова Е. Б., Фаттахов С. Г., Голощапов А. Н., Коновалов А. И. «Влияние мелафена на структурное и функциональное состояние мембран липосом и клеток асцитной карциномы Эрлиха» // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2009 г., Том 147, № 6 С. 684–688.
4. Замай Т. Н., Замай А. С. «Влияние АТФ на концентрацию катионов кальция в асцитных клетках карциномы Эрлиха в динамике ее роста» // Биохимия. 2006. Т. 71, Вып. 10. С. 1347–1353.
5. Зиганшин А. У., Зиганшина Л. Е. P2-рецепторы: перспективная мишень для будущих лекарств. М. ГЭОТАР-Медиа. 2009. С. 136.

Изучение действия гемина на карциному Льюиса у мышей

Комиссарова Л. Х., Ерохин В. Н., Семенов В. А., Марнаутов Н. А.

Место работы: Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН

e-mail: komissarova-lkh@mail.ru

Цель работы. Изучение цитотоксического действия гемина на опухолевые клетки в опытах на животных. Предпосылкой работы явились данные работы /Diacconi S. et al, 2003/, в которой обнаружено, что гемин в концентрациях 10–100 мкМ тормозил пролиферацию клеток гепатом, что авторы объясняют окислительным действием гемина, приводящим к апоптозу опухолевых клеток. Действительно, на модельной системе мы обнаружили дозо-зависимое окислительное действие гемина на скорость окисления лимонена /Комиссарова Л.Х. с соавт., 2008/.

Была проведена иммобилизация гемина на наноструктурированных микрочастицах феррокомпозитов различного химического состава: железо-углерод (FeC), металлическое железо, синтезированных плазмохимическим методом. Иммобилизация гемина проводилась из щелочных растворов, как путем физической адсорбции, так и конъюгацией с желатином и альбумином после модификации частиц белками. Бала изучена динамика десорбции гемина из композитов в модельной биологической жидкости (0.6% альбумин в физиологическом растворе, рН 7.4). Исходя из значений сорбционной емкости композитов для гемина, наибольшей для композита FeC121.4 мг/г, и динамики десорбции, для

введения животным использовали композит FeC с иммобилизованным гемином.

Опыты проводились на мышах линии F1(C57xDBI) весом 20–22 г. В мышцу бедра в физиологическом растворе вводили 109 клеток/мышь суспензии карциномы Льюиса. Животные были разбиты на 6 групп. Через 8 суток после прививки мышам 1 и 2 групп интратуморально вводили 0,2 мл раствора гемина в концентрациях 50 мкМ и 100 мкМ, соответственно. Мышам 3 и 4 групп – 0,2 мл суспензии гемина, иммобилизованного на микрочастицах FeC, в тех же концентрациях (с учетом суммарных концентраций гемина при десорбции). Группам мышей 5 и 6 вводили 0,2 мл физиологического раствора (контроль). После инъекции суспензии магнитных частиц к опухоли с двух сторон на 2–3 мин. прикладывали Sm-Co магниты индукцией 0,15Тл.

Через 12 суток после прививки у мышей опытных групп (гр. 3, 4) по сравнению с контрольными (гр. 5, 6) и опытными группами (гр.1, 2) обнаружено дозо-зависимое уменьшение размеров опухоли на 5,0% и 10,0%, соответственно. Продолжительность жизни опытной группы мышей с иммобилизованным гемином (гр.4) по сравнению с опытной группой 2 с введением раствора гемина в той же концентрации 100 мкМ и контрольными группами (гр. 5, 6) увеличилась на 2 суток.

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности проведения дальнейших исследований противоопухолевого действия гемина, иммобилизованного на магнитных носителях. Наряду с магнитными носителями микронных размеров будут использованы синтезированные нами наночастицы магнетита с размерами порядка 10 нм / Комиссарова Л.Х. с соавт., 2015/. Использование наночастиц магнетита в качестве носителя гемина позволит осуществить внутривенное введение препарата.

Противоопухолевый эффект наночастиц магнетита в экспериментальной онкологии

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

Место работы: ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

e-mail: galya_57@mail.ru

В настоящее время наночастицы (НЧ) оксидов железа находят разнообразное медико-биологическое применение: в качестве контрастных агентов для диагностики, как средства направленной доставки различных противоопухолевых агентов в зону опухоли, а также в качестве факторов магнито-жидкостной гипертермии. Однако вопрос о самостоятельном влиянии наночастиц железа и его соединений на злокачественные опухоли остается малоизученным. Известна высокая реакционная способность этих частиц, а также значение железа и железосодержащих веществ в клеточных и системных процессах живого организма. Однако, отсутствие четких представлений о влиянии наночастиц на малигнизированные клетки обосновывает дальнейший поиск новых подходов к изучению их противоопухолевого потенциала.

Цель. Целью работы было изучение влияния наночастиц магнетита на рост перевиваемых опухолей.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на белых беспородных крысах самцах с первичной лимфосаркомой Плисса (50) и на мышах линии C57Black, самцы (44) и самки (30). Наночастицы магнетита (10–20 нм) вводили в форме магнитной жидкости (МЖ) АМ-01 на водной основе с олеиновой кислотой в качестве ПАВ. НЧ магнетита использовали в двух разных разовых дозах – «малой» (1,25 мг/кг) (первая группа) и «большой» (17,7 мг/кг) (вторая группа). После

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

разведения исходной МЖ физиологическим раствором до нужной концентрации полученную взвесь вводили перитуморально (вдоль границ опухоли на расстоянии 1–1,5 см от нее) 3 раза в неделю в течение 3 недель.

Результаты. При использовании НЧ магнетита в «малой» дозе у мышей самцов и самок противоопухолевый эффект был отмечен в 40–50% случаев: торможение роста опухоли на 43–45%, увеличении продолжительности жизни в 2 раза по сравнению с животными из второй группы. При использовании магнетита в «большой» дозе не наблюдалось заметного повышения эффективности НЧ.

У крыс применение наночастиц магнетита в «малой» дозе оказывало более выраженный эффект, чем их использование в «большой» дозе. Было отмечено увеличение на 33% числа животных с регрессией опухоли, а также увеличение числа случаев полной регрессии опухоли в 2 раза по сравнению с животными второй группы с введением НЧ в «большой» дозе. У животных с регрессией опухоли была отмечена обильная лейкоцитарная инфильтрация, что свидетельствовало об иммуностимулирующем влиянии НЧ магнетита.

Заключение. Таким образом, было установлено, что введение НЧ магнетита приводит к выраженному противоопухолевому эффекту, который проявился в увеличении сроков жизни животных, торможении роста, а в некоторых случаях к полной регрессии опухолей.

Эффективность противоопухолевого действия комбинаций сунитиниба и бортезомиба на клеточных линиях рака молочной железы человека

Ю.А. Хоченкова, Э.Ш. Соломко, О.О. Рябая, Дм.А. Хоченков
Место работы: ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва
e-mail: julia_vet@bk.ru

Цель. Изучение эффективности цитотоксического действия комбинации таргетных противоопухолевых препаратов сунитиниба и бортезомиба и их влияния на экспрессию рецепторных тирозинкиназ VEGFR1, VEGFR2, PDGFR α , PDGFR β , c-Kit на клеточных линиях рака молочной железы.

Материалы и методы. Исследование проводили на двух клеточных линиях РМЖ человека MDA-MB-231 (CRM-HTB-26TM) и SKBR-3 (HTB-30TM) (ATCC). Были использованы противоопухолевые ингибиторы Сунитиниб (SU11248) и Бортезомиб (Selleckchem, США). Эффективность цитотоксического действия препаратов определяли МТТ-тестом. Значения IC50 были рассчитаны при помощи программного обеспечения GraphPad Prism 5.0. Изучение экспрессии рецепторных тирозинкиназ под действием препаратов было проведено при помощи иммуноцитохимического окрашивания с антителами к VEGFR1, VEGFR2, PDGFR α , PDGFR β и c-Kit. Анализ образцов проводили при помощи клеточного анализатора InCell Analyzer 6000 (GE Healthcare).

Результаты. К таргетным противоопухолевым препаратам обе клеточные линии РМЖ проявили сходную чувствительность – для сунитиниба IC50 составляет $1,1 \times 10^{-5}$ для SKBR-3 и $1,3 \times 10^{-5}$ для MDA-MB-231. При применении бортезомиба IC50 составляет $2,5 \times 10^{-8}$ для SKBR-3, и немного больше активность бортезомиба в отношении клеточной линии MDA-MB-231 – $1,6 \times 10^{-8}$ ($p > 0,05$). Применение комбинации препаратов может синергически увеличить противоопухолевую активность и преодолеть специфическую резистентность клеточных или анти-апоптотических механизмов, в том числе и за счет ингибирования бортезомиб-индуцированной

NF- κ B-зависимой транскрипционной активности. Бортезомиб вносили в наиболее эффективных нецитотоксических концентрациях от 7,5–1нМ, которые подбирались, согласно значениям IC50 для каждой из исследуемых клеточных линий, концентрация сунитиниба варьировала в диапазоне от 0,1–10 мкМ.

Согласно полученным данным, добавление бортезомиба в нецитотоксической концентрации 5 нМ вызывает значительную гибель клеток ТНР линии MDA-MB-231 при нецитотоксических концентрациях сунитиниба 0,1–10 мкМ, в случае линии SKBR-3 потенцирование цитотоксического действия сунитиниба было менее выраженным. Увеличение концентрации бортезомиба до 7,5 нМ усиливает цитотоксичность сунитиниба для линии SK-BR-3. В тоже время, бортезомиб в более низких концентрациях 1–2,5 нМ не вызывает выраженного изменения цитотоксичности сунитиниба на обеих клеточных линиях РМЖ. Следует отметить, что концентрации бортезомиба 5–7,5 нМ, не проявляющие токсичность, вызывают гибель клеток при комбинировании с сунитинибом. Таким образом, бортезомиб является более сильным цитотоксическим ингибитором, который может потенцировать действие сунитиниба, при применении в концентрации 5–7,5 нМ in vitro.

Имуноцитохимическое исследование показало, что обе линии РМЖ в достаточной степени экспрессируют рецепторные тирозинкиназы и имеют схожую высокую экспрессию VEGFR2, но линия MDA-MB-231 отличается более выраженной экспрессией рецепторов PDGFR α и c-Kit в сравнении с клеточной линией SKBR-3. Наименьшая экспрессия наблюдалась для рецептора PDGFR β на обеих линиях. Для анализа действия сунитиниба на рецепторы тирозинкиназ сунитиниб брали в концентрации 1 мкМ. Согласно полученным данным, под действием данного препарата значительно снижалась экспрессия маркеров VEGFR2, PDGFR α , а также c-Kit, экспрессия VEGFR1 незначительно снижалась на клеточной линии SKBR-3. Таким образом, сунитиниб в нецитотоксической концентрации вызывает снижение экспрессии рецепторных тирозинкиназ. Бортезомиб в концентрации 7,5нМ вызвал значительное снижение экспрессии всех исследуемых рецепторов, что может быть связано с ингибированием действия протеасомы 26S, регулирующей внутриклеточный обмен белков.

Заключение. Таким образом, наше исследование показало, что бортезомиб в нецитотоксических концентрациях потенцирует действие сунитиниба, причем клеточная линия MDA-MB-231 проявила большую чувствительность к комбинации бортезомиба и сунитиниба in vitro. Бортезомиб и сунитиниб вызывают снижение экспрессии рецепторных тирозинкиназ VEGFR1, VEGFR2, PDGFR α , PDGFR β и c-Kit. Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 14–15–00528).

Влияние протектора и блокатора тиоловых групп на регуляцию апоптоза опухолевых клеток при гипоксии

Орлов Д.С.¹, Рязанцева Н.В.^{2,3}, Степовая Е.А.¹, Носарева О.Л.¹, Шахристова Е.В.¹, Иванов В.В.¹

Место работы: ¹ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г.Томск; ²ФГАУ ВО Сибирский федеральный университет, г.Красноярск; ³ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф.Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск
e-mail: DOC_esperanzo@mail.ru

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

Согласно современным представлениям опухоль прогрессивна может быть связана с формированием гипоксии, приводящей к изменению редокс-статуса трансформированных клеток. Большое значение в поддержании редокс-статуса имеет система глутатиона, участвующая в регуляции внутриклеточной сигнализации, в том числе посредством глутатионилирования белков ион-транспортных систем.

Цель исследования. Изучение роли глутатионилирования белков в регуляции внутриклеточной концентрации ионов кальция и реализации апоптоза опухолевых клеток линии P19 при гипоксии и модуляции редокс-статуса блокатором и протектором тиоловых групп.

Материалы и методы. Материалом для исследования служили опухолевые клетки линии P19 (тератокарцинома мыши). Культивирование клеток осуществляли в полной питательной среде α -MEM в CO₂-инкубаторе при 37 °C в атмосфере 5% CO₂. Моделирование гипоксии проводили с помощью газовой смеси (5% O₂, 5% CO₂, 90% N₂) в камере «Hypoxia Incubator Chamber». В качестве модуляторов редокс-статуса использовали N-этилмалеимид (NEM), необратимо связывающий SH-группы белков, и 1,4-дитиозеритритол (DTE), восстанавливающий окисленные SH-группы белков. Методом проточной цитометрии оценивали количество клеток, вступивших в апоптоз, и определяли внутриклеточную концентрацию ионов кальция. Измерение концентрации белковосвязанного глутатиона проводили спектрофотометрическим методом. Результаты представляли в виде медианы (Me) и квартилей (Q1-Q3). Достоверность различий оценивали с помощью непараметрических критериев Краскала-Уолиса и Манна-Уитни при $p < 0,05$.

Результаты. В условиях гипоксии отмечалось усиление глутатионилирования белков в 3,5 раза по сравнению с нормоксией ($p < 0,05$), что сопровождалось повышением внутриклеточной концентрации Ca²⁺ в 1,3 раза ($p < 0,05$) и увеличением количества клеток, вступивших в апоптоз в 4,1 раза ($p < 0,05$). Образование смешанных дисульфидов между глутатионом и SH-группами остатков цистеина белковых молекул защищает последние от необратимого окисления и, согласно результатам ранее проведенных исследований, принимает участие в регуляции их активности, как один из механизмов посттрансляционной модификации. Добавление протектора тиоловых групп (DTE) при гипоксии приводило к снижению концентрации белковосвязанного глутатиона в 1,4 раза ($p < 0,05$), что сопровождалось снижением содержания ионов кальция в цитоплазме опухолевых клеток линии P19 в 1,1 раза ($p < 0,05$). Воздействие блокатора тиоловых групп (NEM) не приводило к значимым изменениям в уровне глутатионилирования белковых молекул при гипоксии ($p > 0,05$), что, по-видимому, определяется его способностью связываться только со свободными SH-группами пептидов и белков. Однако, в этом случае значительно повышалась внутриклеточная концентрация Ca²⁺ (в 3,0 раза ($p < 0,05$)) и количество опухолевых клеток линии P19, вступивших в апоптоз (в 9,1 раза ($p < 0,05$)).

Заключение. Таким образом, редокс-опосредованное воздействие на ионтранспортные комплексы сопровождается изменением работы внутриклеточных сигнальных систем, в том числе с участием ионов кальция. Дисрегуляция кальциевого гомеостаза, в свою очередь, приводит к запуску запрограммированной гибели опухолевых клеток. Полученные результаты могут быть использованы в дальнейшем для разработки новых подходов в таргетной терапии опухолей.

Влияние медикаментозно индуцированного гипотиреоза в сочетании с внутрибрюшинным введением цисплатина на течение диссеминированного рака яичника в эксперименте

Соболев И.В.¹, Семенов А.Л.², Глушаков Р.И.³, Тапильская Н.И.⁴

Место работы: ¹ГБУЗ «Санкт-Петербургский научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург; ²ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург; ³ФГБВОУВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург; ⁴ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург
e-mail: glushakovruslan@gmail.com

Тиреоидные гормоны (ТГ) за счет совокупности геномных и негеномных эффектов поддерживают уровень фонового ангиогенеза, интенсивность которого, в свою очередь, является одним из патогенетических звеньев опухолевой прогрессии. Имеющиеся данные по индукции пропилтиоурацилового (ПТУ) гипотиреоза в качестве дополнения к стандартному противоопухолевому лечению в паллиативном режиме у пациентов с мультиформной глиобластомой демонстрируют трехкратное увеличение общей выживаемости у данных пациентов. Также имеются данные, что индукция противоопухолевыми и иммунопрепаратами (интерлейкин 2 типа, интерферон, сорафениб, сунитиниб) аутоиммунного тиреоидита с исходом в гипотиреоз коррелирует с лучшей выживаемостью и большей долей объективных ответов.

Цель. В эксперименте установить влияние индуцированного ПТУ гипотиреоза в сочетании с внутрибрюшинным введением цисплатина на течение опухолевого процесса на модели перевиваемого рака яичника (РЯ).

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проведено на 60 половозрелых лабораторных самках белых-беспородных крыс (возраст 40±5 дней, масса 185–210 г) с перевитыми клетками асцитной опухоли 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 4 равные группы: 1 и 2 группы получали ПТУ в дозе 25 мг/1 кг массы тела 1 раз в сутки, 2 и 3 группы вне зависимости от введения ПТУ получали внутрибрюшинно цисплатин в дозе 10 мг/кг массы тела двукратно через 24 и 48 часов после инокуляции опухолевых клеток. Субстанция ПТУ, растворенная в индифферентном пищевом геле, вводилась внутривентрикулярно через атравматичный полипропиленовый зонд ежедневно, начиная за 3 дня до инокуляции опухолевых клеток. Культуру опухолевых клеток РЯ разводили в стерильном растворе Хенкса до концентрации 3,5×10⁶ клеток в 0,1 мл, далее вводили крысам внутрибрюшинно в стерильном физиологическом растворе. Для оценки течения опухолевого процесса оценивались средняя продолжительность жизни, увеличение продолжительности жизни (%). Для сравнения продолжительности жизни крыс использовали среднее значение признака со стандартной ошибкой среднего. Сравнение между группами проводили с помощью t-критерия Стьюдента (различия достоверны при $t > 1,99$).

Результаты. Средняя продолжительность жизни лабораторных животных составила 17,2±2,4, 24,9±2,8, 17,8±2,9

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

и $9,2 \pm 1,8$ дней для I (ПТУ), II (ПТУ+цисплатин), III (цисплатин) и IV (контроль) групп соответственно ($p < 0,05$ в сравнении с контролем для всех остальных экспериментальных групп). Увеличение продолжительности жизни в сравнении с контролем составило (+86,9%), (+170,7%) и (+93,5%) для I (ПТУ), II (ПТУ+цисплатин), III (цисплатин) групп соответственно.

Заключение. Таким образом, медикаментозно индуцированный гипотиреоз степени в монорежиме и в сочетании с цитостатиком (цисплатин) у лабораторных животных с перевитой асцитной опухолью яичника приводит к статистически достоверному торможению роста опухоли.

Молекулы межклеточных контактов как возможные мишени для диагностики и терапии опухолей предстательной железы человека

Суховских А. В.^{1,2}; Григорьева Э. В.^{1,2}

Место работы: ¹Институт молекулярной биологии и биофизики, г. Новосибирск, Россия; ²Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск, Россия

e-mail: anastasia-suhovskih@mail.ru

Рак предстательной железы является одной из самых распространенных причин смертности от онкологических заболеваний у мужчин, что часто связано с крайне агрессивным течением заболевания и быстрым метастазированием опухоли. В связи с этим поиск молекулярных маркеров рака предстательной железы является актуальной задачей. В последние годы все более очевидной становится роль микроокружения опухоли, молекулярные компоненты которого могут служить как диагностическими или прогностическими маркерами, так и мишенями для таргетной терапии.

Цель. Целью данной работы являлось изучение роли молекул межклеточных контактов во взаимодействии опухолевых клеток предстательной железы человека с фибробластами в экспериментальной системе *in vitro*.

Материалы и методы. В работе были использованы иммортализованные фибробласты человека, нормальные эпителиальные клетки предстательной железы человека PNT2 и гормон-независимые метастазирующие опухолевые клетки PC3. Уровень экспрессии 84 генов, вовлеченных в различные типы межклеточных контактов (фокальные контакты, плотные контакты, щелевые контакты, адгезивные контакты, десмосомы, полудесмосомы) был определен в нормальных и опухолевых клетках предстательной железы и фибробластах до и после совместного культивирования с помощью Human Cell Junction Pathway.

Результаты. Было показано, что совместное культивирование нормальных клеток предстательной железы PNT2 с фибробластами не приводит к значительным изменениям транскрипционной активности генов межклеточных контактов в PNT2 клетках, что согласуется с визуальным отсутствием конфронтации между этими типами клеток. Однако в клетках PC3 после совместного культивирования с фибробластами происходит увеличение экспрессии генов, отвечающих за различные типы межклеточных контактов, в особенности фокальные контакты (ITGA5, ITGA6, ITGB6), плотные контакты (Cldn1, Cldn3, Cldn5) и адгезивные контакты (CDH1, PVRL1, PVRL2). В свою очередь, нормальные и опухолевые эпителиальные клетки предстательной железы оказывали значительное влияние на фибробласты в плане транскрипционной активности генов, вовлеченных в поддержание межклеточных контактов, и это воздействие было прямо противоположным. После культивирования с нормальными клетками PNT2 в фибробластах наблюдается повышение уровня

экспрессии генов, вовлеченных в фокальные контакты (CAV1, ITGA5, ITGB1, ITGB5), адгезивные контакты (CDH1, CDH2, Notch2, PVRL2, PVRL4) и, в наибольшей степени, плотные контакты (Cldn1, Cldn4, Cldn12, F11R). В противоположность этому, совместное культивирование с опухолевыми клетками PC3 приводило в фибробластах к селективному подавлению экспрессии генов, участвующих в фокальных, адгезивных и плотных контактах (CAV1, ITGB1, Notch2, PVRL4).

Заключение. Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что опухолевые клетки предстательной железы человека способны значительно подавлять транскрипционную активность генов, вовлеченных в поддержание межклеточных контактов, в прилегающих фибробластах, что может приводить к нарушению контактного торможения и способствовать ускоренной пролиферации опухолевых клеток. Такое снижение экспрессии ключевых молекул межклеточных контактов в клетках опухолевого микроокружения может быть использовано в качестве потенциального диагностического и/или прогностического биомаркера для диагностики и таргетной терапии данного типа рака.

Работа выполнена при финансовой поддержке стипендии Президента Российской Федерации для молодых ученых и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики (Суховских А. В., 2015–2017).

Антикахексическая и противоопухолевая активность флавоноидсодержащего экстракта бессмертника песчаного (*Helichrysum arenarium*) при пероральном введении крысам с перевитой саркомой-45

Наволокин Н. А., Мудрак Д. А., Полуконова Н. В., Тычина С. А., Канаева Т. В., Бучарская А. Б., Маслякова Г. Н.

Место работы: ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов

e-mail: nik-navolokin@yandex.ru

Введение. Кахексия – одно из наиболее тяжелых проявлений злокачественных новообразований. Прогрессирование опухолевой кахексии, может продолжаться даже при эффективном лечении противоопухолевыми препаратами, что обусловлено его побочным действием, в т. ч. и его миелотоксичности. Кроме того, кахексия может явиться противопоказанием к назначению радио- и химиотерапии, а также влиять на эффективность их проведения.

Долгое время считалось, что биофлавоноиды не слишком перспективны в плане противоопухолевой активности. Однако открытие в 2011 году способности растительного флавоноида Вагонина к активации апоптоза в опухолевых клетках сделало актуальным поиск и других биофлавоноидов с противоопухолевой активностью. На сегодняшний день флавоноиды – одна из самых перспективных групп из веществ растительного происхождения для борьбы с онкологическими заболеваниями, т. к. обладают очень широким спектром биологической активностью и безопасны в применении.

Бессмертник песчаный (*Helichrysum arenarium* (L.) Moench) – многолетнее травянистое растение, семейства Сложноцветные. Естественный ареал – практически вся территория Европы и Средняя Азия. В России встречается в Европейской части, Западной Сибири, на Кавказе. Бессмертник применяют при гастритах, запорах, колитах, используют как печёночное средство, для регуляции желчеобразования и желчевыделения, назначение препаратов на основе экс-

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

трактов бессмертника оправдано при начальных стадиях желчнокаменной болезни. Ранее нами было установлено, что экстракт бессмертника, содержащий флавоноиды, обладает противотуберкулезной, противоопухолевой активностями и не обладает выраженной миелотоксичностью. Антикахексический эффект и эффективность действия данного экстракта ранее никем не исследовались.

Цель исследования. Исследовать антикахексическую и противоопухолевую активность флавоноидсодержащего экстракта бессмертника песчаного (*Helichrysum arenarium*) при пероральном введении крысам с перевитой саркомой-45.

Материалы и методы. Материалом исследования послужил экстракт бессмертника песчаного (*Helichrysum arenarium* (L.)), полученный авторским запатентованным способом. В экстракте содержатся: нарингин и его растворимый агрегат, прунин, кверцетин, апигенин и нарингенин, а также 5-О-глюкозид апигенина и изосалипурпозид. Методом молекулярной абсорбционной спектроскопии установлено, что экстракт содержит 73.48 мг флавоноидов в пересчете на рутин или 17.94 мг в пересчете на кверцетин на 1 г сухой массы экстракта, что составляет 20.99% и 5.13%, соответственно.

Эксперимент проводили согласно руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Работу с животными осуществляли согласно протоколу исследований, не противоречащих Хельсинской декларации. Тема и описания экспериментов одобрены этической комиссией ГБОУ ВПО СГМУ им. В. И. Разумовского Минздрава РФ (протокол № 13 от 3 мая 2011 г.). Использовано 20 самцов белых лабораторных крыс массой 150 ± 50 гр, которым подкожно, в область лопатки, имплантировали по 0,5 мл 25% опухолевой взвеси в растворе Хэнкса саркомы-45, полученной из банка опухолевых штаммов ГУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. Методом случайной выборки животные с перевиваемой саркомой были разделены на две группы по 10 крыс. Животные первой опытной группы получали водный раствор сухого экстракта перорально в дозировке 1 г/кг ежедневно, в течение двух недель, начиная через 78 часов после трансплантации опухоли. Вторую группу сравнения представляли животные с перевиваемой опухолью, но без воздействия.

Динамику роста опухоли оценивали по изменению ее объема по формуле: $V = Ax \cdot Bx \cdot C / 1000$ (мм [($V_{\text{контр}} - V_{\text{опыт}}$) / $V_{\text{контр}}$] * 100%, где $V_{\text{контр}}$ – средний бъем опухоли в группе контроль, а $V_{\text{опыт}}$ – опытной группы.

Для оценки динамики массы тела каждый день животных взвешивали. Для более объективного анализа результатов высчитывали истинную массу животных (с вычетом теоретической массы опухоли): $M_{\text{истинная}} = M_{\text{животного}} - M_{\text{опухоли}}(V_p)$, где M – масса при взвешивании, V – объем опухоли, ρ – плотность прививаемой саркомы (0,83г/см³).

По окончании опыта (через 2 недели) крыс выводили из эксперимента и для дальнейшего исследования производили забор опухоли и органов. Гистологические препараты делали по стандартным методикам.

Весь статистический анализ выполнен при помощи программного обеспечения STATISTICA 10.0 Interprise.

Результаты. Противоопухолевая активность экстракта. При пероральном ведении экстракта наблюдали замедление темпов роста опухоли по сравнению с группой сравнения, начиная с девятого дня эксперимента. На момент окончания эксперимента объем опухоли в исследуемой группе был на 64,5% меньше объема опухоли группы сравнения. ИТРО по объему опухоли составил 63,5%.

Морфометрический анализ микропрепаратов саркомы показал: уменьшение диаметра ядра и диаметра самих клеток,

а также снижение количества самих клеток в поле зрения за счет увеличения количества клеток в состоянии некробиоза. Влияние экстракта на массу тела животных с перевитой саркомой 45. При оценке динамики дельты истинной массы тела животных в группе сравнения отмечали тенденцию к развитию опухолевой кахексии: в ходе эксперимента животные похудели на 18%. При введении экстракта наблюдали стабильность массы и даже небольшое ее увеличение по ходу всего эксперимента. На конец эксперимента были получены следующие Результаты.

Результаты. Истинная масса тела животных в экспериментальной группе увеличивалась относительно массы на момент начала эксперимента.

Заключение. Экстракт бессмертника песчаного при пероральном введении обладает выраженным противоопухолевым и антикахексическим действиями и его целесообразно исследовать как перспективное средство для лечения опухолевой кахексии, вызванной саркомой.

Влияние экспериментальной терапии наночастицами металлов на иммунный статус крыс с перевиваемой опухолью

Качесова П. С., Горошинская И. А., Новикова И. А., Бахтин А. В., Аушева Т. В., Андрейко Е. А.

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

e-mail: vnp.kachesova@gmail.com

Цель. В связи с растущим интересом к применению наночастиц биогенных металлов и их оксидов в противоопухолевом лечении, актуальным становится вопрос их биологического действия на организм при опухолевом росте. Целью данной работы являлась оценка состояния клеточного звена иммунитета у крыс с лимфосаркомой при экспериментальной терапии наночастицами металлов.

Материалы и методы. Исследование проводилось на половозрелых крысах-самцах линии Вистар весом 150–160 г. Трансплантацию лимфосаркомы Плисса осуществляли путем подкожной инъекции взвеси опухолевых клеток в физиологическом растворе в область спины по стандартной методике. Случайным образом животные были разделены на две опытные и одну контрольную группы.

При достижении опухоли размеров $1,0 \pm 0,13$ см³ животным опытных групп начинали введение суспензии наночастиц, для приготовления которой использовали ультрадисперсный порошок цинка (18–20 нм) или меди (70–80 нм). Наночастицы (Нч) диспергировали в физиологическом растворе непосредственно перед использованием и вводили локально в опухоль 4 раза в неделю, в течение двух недель (суммарная доза составила 10 мг/кг массы). Животным контрольной группы (n=6) вводили физиологический раствор (по 0,3 мл). Образцы крови получали путем пункции хвостовой вены на 3 день после окончания воздействия.

Популяции и субпопуляции лимфоцитов определяли методом проточной цитометрии (FACS Canto II) у крыс без эффекта (с ростом опухоли) после введения наночастиц цинка (n=4) или меди (n=5), а также в случаях регрессии лимфосаркомы (на 85–100%) после введения наночастиц цинка (n=6) или меди (n=5).

Данные, полученные в экспериментальных группах, были сопоставлены с данными крыс без опухоли (n=6). Оценку различий переменных между выборками проводили с применением критерия Манна-Уитни.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Результаты. У животных контрольной группы наблюдалось снижение общего количества лимфоцитов в 5 раз ($p < 0,001$) по сравнению со значением в группе интактных животных ($7,5 \pm 0,4 \times 10^9/\text{л}$). В то же время у крыс, получавших наночастицы, снижение данного показателя было менее выраженным: в случаях роста опухоли количество лимфоцитов снизилось в 2,5–2,7 раза ($p < 0,01$), а при регрессии – в 1,4–1,6 раза ($p < 0,05$). Относительное содержание Т-клеток в контрольной и основных группах значимо не отличалось от уровня нормативных значений ($67,4 \pm 2,0\%$).

При этом было отмечено увеличение содержания CD3+CD8+ клеток в контроле и у животных с регрессией опухоли – в 1,5–1,8 раза ($p < 0,05$) по сравнению со здоровыми крысами ($17,7 \pm 2,4\%$). Уровень CD3+CD4+ снижался у большинства экспериментальных животных на 20–30%, за исключением крыс с ростом опухоли после введения наночастиц меди ($55,4 \pm 3,2$ против $48,3 \pm 1,2\%$ у интактных крыс; $p < 0,05$).

Также отмечалось значительное увеличение активированных Т-лимфоцитов у всех крыс, получавших Нч цинка. Содержание В-клеток изменялось у крыс с регрессией опухоли. Так в случае введения Нч цинка, количество В-клеток снижалось (на 40%; $p < 0,01$), а в случае введения Нч меди – повышалось (на 38%; $p < 0,05$) по сравнению со значениями в группе интактных животных ($25,6 \pm 2,4$).

Заключение. Таким образом, наночастицы цинка и меди могут оказывать иммуномодулирующее действие, влияя на состояние клеточного звена иммунитета крыс с лимфосаркомой. Очевидно, что изменения показателей клеточного иммунитета зависят не только от химического состава наночастиц, но также от наличия противоопухолевого эффекта.

Стимуляция метастатической активности клеток рака молочной железы экзосомами плазмы

Самсонов Р.Б.^{1,2}, Коваленко И.М.¹, Васильев Д.А.¹, Цырлина Е.В.¹, Дашян Г.А.¹, Берштейн Л.М.¹, Лютынский В.В.³, Малек А.В.^{1,2}.

Место работы: ¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация; ²ООО «Онкосистема», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация; ³ООО «Компания Альгимед», г. Минск, Беларусь
e-mail: ira_dv@mail.ru

Цель исследования. Злокачественный фенотип опухолевых клеток и метастатический потенциал опухоли определяются генетическими факторами. В дополнении к ним значимую роль в регуляции структурных и функциональных характеристик злокачественных клеток играют компоненты нормальной биологической среды, в том числе и наноразмерные везикулы, или экзосомы. Этим определяется необходимость изучения механизмов и оценка эффекта влияния экзосом плазмы на клетки рака молочной железы.

Материалы и методы. В исследовании использованы культура клеток рака молочной железы MDA-MB-231, полученная из опухолевых клеток плеврального экссудата, и экзосомы, выделенные из плазмы или культуральной среды. Для анализа экзосом применялись методы корреляционной спектроскопии, вестерн-блоттинг. Функциональные эффекты экзосом оценивались в экспериментах *in vitro* и *in vivo*.

Результаты. В представленной работе показано, что экзосомы плазмы стимулируют адгезивную и двигательную активность клеток рака молочной железы. В присутствии экзосом клетки образовывали многоклеточные конгломераты в течении 3–4 ч культивации. Взаимодействие опухолевых клеток и экзосом межклеточной среды и плазмы потенцирует процесс метастатической диссеминации. Медиатором такого

контактного взаимодействия может служить экзосомальный фибронектин. В результате активизируется сигнальный каскад. Ключевой молекулой, контролирующей работу этих сигнальных путей, является FAK.

Результаты исследования позволяют предположить, что для реализации стимулирующего эффекта экзосом достаточно контактного взаимодействия, которое опосредовано фибронектином на их поверхности и цитоплазматическим сигнальным каскадом, зависимым от рецепторной молекулы на поверхности клеток – киназы фокальной адгезии.

Выводы. Циркулирующие нановезикулы являются важным физиологическим фактором, значимо вовлеченным не только в патогенез онкологического заболевания, но и прямо определяющим метастатический потенциал опухоли.

Углубленное изучение роли экзосом плазмы или межклеточной жидкости в формировании и регуляции злокачественного потенциала клеток опухоли может быть основой для нового подхода к терапии рака, включая рака молочной железы с различным рецепторным фенотипом и, соответственно, различной чувствительностью к гормональным сигналам.

Стереотаксическая лучевая терапия (SBRT) в самостоятельном и комбинированном лечении метастазов в позвоночник

Миронова Ю.А., Бенцион Д.Л., Баянкин С.Н., Дубских А.О., Чудиновских В.А., Шахнович М.В., Чаковский Г.Н.

Место работы: ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»

e-mail: ymironova2@mail.ru

Цель. Современные технологии лучевой терапии широко используются в лечении пациентов с метастазами в позвоночник. Исследования показали эффективность SBRT в плане контроля болевого синдрома, локального контроля, а также улучшения качества жизни пациентов.

Материалы и методы. За период 2013–2016 гг. пролечено 32 пациента с метастазами в позвоночник (20-первичные, 12-повторные), всего 44 зоны поражения. Критерии включения: состояние по ECOG 1–2, метастазы в позвоночник, подтвержденные по МРТ, количество очагов поражения не более 3, адекватный контроль первичного очага. Возраст 55,8 лет (47–72 года); мужчин – 12, женщин – 20. По типу первичной опухоли – рак молочной железы-10(31,2%), рак легкого- 5(15,6%), рак простаты-2(6,2%), опухоли ЖКТ-6(18,8%), почка – 3 (9,4%), другие –6(18,8%). В самостоятельном плане SBRT проведена 23 пациентам, после оперативного лечения – 9 пациентам.

Предписанная доза на очаг при первичном лечении составила 12–24 Гр за 1–3 фракции. Для повторного облучения установлены ограничения: BED (биологическая эквивалентная доза) от каждого курса не более 98 Гр, суммарная BED менее 135,5 Гр, интервал между этапами лечения – более 6 мес. Использовался режим облучения: 20 Гр за 5 фракций. Объем очага облучения составил 20–72 см³. План лечения считался приемлемым, если V 100%PD > 95%. Допустимая доза облучения спинного мозга – не более 10 Гр для 10% объема.

Процедура проводилась на линейном ускорителе Elekta Synergy S, использовалась технология VMAT (модулированная по объему ротационная терапия). Продолжительность сеансов облучения составила – 20–45 минут.

Последующий контроль осуществлялся 1 раз в 3 месяца. Мы оценивали интенсивность болевого синдрома (шкала ВАШ),

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

изменение в приеме анальгетиков, дальнейшее противоопухолевое лечение, выполнялся МРТ. Сроки наблюдения составили от 2–24 мес.

Заключение. Оценивалась ранняя гематологическая и гастро-интестинальная токсичность по шкале токсичности противоопухолевой терапии СТС АЕ (в. 4.03). Тошнота 1 ст. отмечена у 3(9,4%) при облучении грудного и поясничного отдела позвоночника. Рвота 1 ст. у 1(3,1%) – при облучении нижнегрудного отдела позвоночника. Гематологической токсичности за период наблюдения не выявлено. В целом переносимость SBRT была удовлетворительной, не наблюдалось выраженных токсических проявлений (3–4 степени), не было перерывов в лечении.

В сроки 3 недели после облучения все пациенты отмечали регресс болевого синдрома с умеренного (4–6 баллов по ВАШ) до минимального (1–3 балла). Общий ответ на лечение (купирование болевого синдрома, локальный контроль по МРТ) составил 90,6%, из них полный ответ – 8(25%) пациентов, стабилизация – 21(65,6%), отсутствие ответа на лечение – 3(9,4%). У 1 пациентки произошел патологический компрессионный перелом тела позвонка через 4 месяца после облучения, сопровождавшийся усилением болевого синдрома и нарастанием неврологического дефицита, что потребовало проведения оперативного вмешательства с установкой фиксирующей системы. У 1 пациентки проведена декомпрессивная операция в связи с сохраняющимся болевым синдромом. У 1 пациентки зафиксировано по данным МРТ – прогрессирующее мягкотканое компонента опухоли, сопровождающееся болевым синдромом и неврологическим дефицитом.

Выводы. Методика SBRT позволяет добиться хорошего паллиативного эффекта при болевом синдроме, при этом удовлетворительно переносится и не требует длительной госпитализации. Мы проводим дальнейшую работу по оценке эффективности и токсичности лечения, выработке критериев отбора пациентов и режимов облучения.

Оценка эффективности применения стронция⁸⁹ хлорида в лечении костных метастазов

Семикоз Н.Г.^{1,2}, Кузьменко Я.В.², Куква Н.Г.², Никулина Н.В.², Личман Н.А.², Бондарь А.В.^{1,2}

Место работы: ¹Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, ²Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря, г. Донецк
e-mail: balaban-med2@mail.ru

Больные с метастатическим поражением костей составляют значительную группу пациентов, получающих лечение у онколога. Главными целями паллиативной лучевой терапии являются облегчение симптомов и поддержание качества жизни. Для системной радионуклидной терапии применяется стронций ⁸⁹Sr.

Цель. Анализ эффекта радионуклидной терапии стронция ⁸⁹ при множественном метастатическом поражении костей скелета.

Методы исследования. Наш клинический опыт основывается на наблюдении за 91 больным со злокачественными новообразованиями различных локализаций, имеющих метастатическое поражение костной ткани. Из них женщин – 49 (53,8%), мужчин – 42 (46,1%), в возрасте от 38 до 79 лет. Локализация первичной опухоли: в молочной железе – 43 (47,2%), в предстательной железе – 38 (41,7%), в легком – 1 (1%), в почке – 2 (2,1%), в щитовидной железе – 2 (2,1%), mts без выявленного первичного очага – 5 (5,5%) Перед назначением стронция отменялись кальциевые препараты и бисфосфонаты. Препарат, в соответствии с инструкцией, вводили в объеме 4мл

с активностью 150МБк. Для выявления изменений метастазов в кости, их количества проводили остеосцинтиграфию, рентгенологическое исследование, компьютерную томографию, МРТ. Были приняты следующие критерии оценки эффективности лечения стронцием: полное исчезновение болей, значительное уменьшение болей, умеренное уменьшение болей, незначительное уменьшение болей, отсутствие эффекта.

Результаты. Лечение стронцием было проведено одновременно с паллиативной дистанционной лучевой терапией 17 (18,6%) больным с интенсивным болевым синдромом.

Повторное лечение стронцием хлорида получили 13 (14,3%) больных, по 2 курса – 12 (13,1%) больных, по 3 курса – 7 (7,7%) больных;

Полный противоболевой эффект – у 22(24,1%) больных;

Значительное уменьшение болей – у 41(45%)больных;

Умеренное уменьшение болей – у 17 – (18,6%)больных;

Незначительное уменьшение болей – у 6 (6,5%)больных;

Отсутствие эффекта – у 5 (5,4%)больных.

Показанием для проведения повторного курса было появление болей и отрицательная динамика по данным остеосцинтиграфии. Повторные введения стронция проводились не раньше 6–8 месяцев после проведения предыдущего курса.

Заключение. Обезболивающий эффект сопровождался уменьшением интенсивности боли и нормализацией накопления остеотропного препарата при проведении контрольных остеосцинтиграфий у 63 (69,2%) больных. При скнтиграфии отмечалось уменьшение количества остеобластических очагов. В результате проведенного лечения стронцием доказана эффективность метода. Противоболевой эффект сохранялся в течении 4–6 месяцев у 73 (80,2%) пациентов. По данным остеосцинтиграфии применение стронция хлорида приводит к уменьшению активности процесса в костях и уменьшению количества метастазов, замедляет прогрессирование костных метастазов, стабилизирует имеющиеся изменения и, в ряде случаев, способствует развитию в них остеосклеротических изменений. Лечение стронцием хлорида онкологических больных с метастазами в кости уменьшает болевой синдром и улучшает качество жизни пациентов.

Проведение исследований по безопасности и эффективности брахитерапии рака предстательной железы микроисточниками с йодом-125, производства АО «ГНЦ РФ – ФЭИ»

Бирюков В.А.¹, Иванов С.А.¹, Власова О.П.², Корякин А.В.¹, Поляков В.А.¹, Черниченко А.В.¹, Обухов А.А.¹, Лепулина О.Г.¹, Нерозин Н.А.², Ковальчук Т.И.²

Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИРЦ Минздрава России)
e-mail: ovlasova@ippe.ru

Цель. оценка безопасности медицинского применения и эффективности медицинского изделия «Комплект микроисточников на основе радионуклида йод-125», при использовании его для проведения контактной лучевой терапии (брахитерапии) рака предстательной железы.

Материалы и методы. В период с 09 октября 2015 г. по 29 февраля 2016 г. в трех филиалах ФГБУ «НМИРЦ Минздрава России (МРНЦ им. А.Ф. Цыба, НИИ Урологии им. Н.А. Лопаткина, ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена») проведена оценка результатов клинического исследования в форме проведения испытаний с участием человека «Комплектов

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

микроисточников на основе радионуклида йод-125» по ТУ 9444-027-08624390–2011.

Комплект микроисточников на основе радионуклида йод-125 (далее по тексту – КМИ) предназначен для применения в медицинских учреждениях при проведении контактной лучевой терапии («брахитерапии») рака предстательной железы. В состав КМИ входят:

1. Стренд, полученный последовательным оплетением 10 микроисточников хирургической рассасывающейся нитью по ТУ 9393-001-05748513-2002. Шаг микроисточников в стренде равен 10 мм;
2. Контейнер для стренда;
3. Пакет для стерилизации контейнера со стрендом.

Отдельный микроисточник представляет собой капсулу из титанового сплава (титан марок ВТ 1–00, ВТ 1–0, ПТ-7М по ГОСТ 19807-91), герметизированную лазерной сваркой, внутри которой находится сердечник в виде серебряной трубки с равномерно нанесенным на его поверхность радионуклидом йод-125 без носителя в виде соединения йодида серебра. КМИ герметичен и стерилен. Радиационное загрязнение КМИ не допускается.

Всего в клинических испытаниях приняли участие 36 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом рака предстательной железы Т 1 – Т 2 стадии, без наличия метастазов (Т 1–2N0M0). Из 36 пациентов 83,3% (30 человек) составили больные низкого онкологического риска (группа благоприятного прогноза по классификации D'Amico) и 16,7% (6 человек) с умеренным онкологическим риском (группа промежуточного прогноза по классификации D'Amico). Возраст пациентов варьировал от 54 до 79 лет, в среднем – 64,6 года. Уровень простатспецифического антигена (ПСА) составил от 2,3 нг/мл до 18 нг/мл, средний – 8 нг/мл. Объем предстательной железы, измеренный перед началом испытаний, колебался от 15 см³ до 60 см³, в среднем 35 см³. Максимальная скорость потока мочи, определяемая при урофлоуметрии до начала исследования, составила от 10 мл/с до 31 мл/с, средняя – 15,8 мл/с. Все пациенты перед включением в исследование прошли процедуру подписания информированного согласия. Больные были подробно проинформированы относительно методики проведения брахитерапии, возможных побочных реакций и мерах по их предупреждению.

Всем 36 пациентам выполнена контактная лучевая терапия с помощью имплантации микроисточников с радионуклидом йод-125, производства ГНЦ РФ – ФЭИ. Для проведения клинических испытаний АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» изготовило и поставило в филиалы ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России 2433 микроисточника требуемой активности в стрендах.

Контактная лучевая терапия микроисточниками на основе радионуклида йод-125 проводилась в условиях специализированной операционной под спинальной анестезией при участии операционной бригады в составе: хирурга-онколога, медицинского физика, врача-анестезиолога операционной сестры и сестры-анестезистки.

При проведении статистической обработки результатов клинического исследования рассматривалось 2 группы (выборки) пациентов: группа № 1–36 пациентов, брахитерапия которым проводилась с использованием микроисточников производства АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» и группа № 2–36 безрецидивных пациентов, брахитерапия которым проводилась с использованием микроисточников IsoCord производства Eckert&ZieglerBEBIGGmbH в 2013–2014 гг. В качестве признака, по которому исследовались обе группы, рассматривалось изменение значения уровня простатического специфического антигена (ПСА) до операции и через несколько месяцев после операции.

Результаты. Время имплантации микроисточников с йодом-125, производства АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» в среднем составило 85 минут. Суммарная очаговая доза (СОД) при проведении брахитерапии составила 145 Гр. Количество имплантируемых микроисточников зависело от объема предстательной железы и используемой активности, и варьировало от 37 до 86 микроисточников (в среднем 57 МИ).

На следующий день после проведения процедуры брахитерапии всем пациентам выполняли постимплантационный дозиметрический анализ для оценки качества установки микроисточников с йодом-125. Повторный дозиметрический анализ проводили через 5 недель после процедуры брахитерапии. По данным дозиметрического анализа дефектов имплантации микроисточников выявлено не было.

Через 3 месяца после имплантации у всех пациентов выявлено снижение уровня ПСА (в среднем на 87% от исходного). Зарегистрированные в ходе исследования побочные реакции проявлялись в ожидаемых явлениях дизурии 1 степени по классификации RTOG/EORTC. Только у одного из 36 пациентов (2,7%) через месяц после брахитерапии возникла острая задержка мочи, потребовавшая катетеризации мочевого пузыря. В последующем консервативными методами удалось полностью восстановить акт мочеиспускания у данного больного. Проявлений гастроинтестинальной токсичности в группе пролеченных пациентов отмечено не было.

Для улучшения состояния в послеимплантационном периоде пациентам стандартно назначалась антибактериальная терапия, альфа-адреноблокаторы, местное противовоспалительное лечение. Дополнительных методов лечения в ходе проведения исследования не потребовалось.

Результаты статистической обработки измерений уровня ПСА до и через 3 месяца после проведения брахитерапии позволяют утверждать о равноэффективности для брахитерапии микроисточников производства АО «ГНЦ РФ-ФЭИ» и IsoCord производства Eckert&ZieglerBEBIG GmbH (Германия).

Заключение. Полученные в ходе исследования непосредственные результаты показывают ожидаемую клиническую эффективность, безопасность и соответствие международным стандартам отечественных микроисточников I-125 производства АО «ГНЦ РФ – ФЭИ». Отмеченные побочные реакции не превышают результаты данных отечественных и зарубежных специалистов. Недостатков конструкции и качества медицинского изделия в ходе испытаний не выявлено.

Медицинское изделие «Комплект микроисточников на основе радионуклида йод-125» по ТУ 9444-027-08624390-2011 производства АО «ГНЦ РФ-ФЭИ» может быть рекомендовано к использованию в специализированных медицинских учреждениях и клиниках для лечения рака предстательной железы на территории Российской Федерации.

В настоящее время продолжается дальнейшее наблюдение за группой пациентов для оценки отдаленных результатов проведенного лечения.

Создание отечественного программного обеспечения дозиметрического планирования брахитерапии с микроисточниками АО «ГНЦ РФ – ФЭИ»

Кураченко Ю.А.², Власова О.П.¹, Авдеенков А.В.¹, Лепилина О.Г.³

Место работы: ¹Акционерное общество «Государственный научный центр Российской Федерации – Физико-энергетический институт им. А. И. Лейпунского»
e-mail: ovlasova@ippe.ru

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

По данным российского Центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии (МНИОИ им. П. А. Герцена) в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России в 2014 году рак предстательной железы (РПЖ) стоял на втором месте (14,3%) и впервые был диагностирован у 37 186 человек, в то время как в 2004 году этот показатель составлял всего 15 238 человек. Примерно половина всех впервые диагностированных случаев РПЖ в России относятся к 1 и 2 стадии заболевания, для которых возможно проведение брахитерапии с применением микроисточников (МИ) с йодом-125.

На площадке АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» создано опытное производство отечественных микроисточников с йодом-125, мощностью 50 тыс. МИ в год, рыночная стоимость которых позволит оказывать высокотехнологичную помощь пациентам по квотам.

Актуальность. При проведении брахитерапии РПЖ, клиникам необходимо использовать соответствующее программное обеспечение (ПО) по индивидуальному дозиметрическому планированию. В мире существуют фирмы, разрабатывающие такое ПО для зарубежных микроисточников, однако, во-первых его стоимость слишком высока и каждые 2–3 года клиники должны его обновлять, и во-вторых, отечественные микроисточники, разработанные по индивидуальному проекту ФЭИ, не прописаны ни в одном из них. Таким образом, возникает потребность в разработке отечественного ПО.

Цель. разработка отечественного программного обеспечения для индивидуального дозиметрического планирования при проведении брахитерапии рака предстательной железы микроисточниками с йодом-125.

Материалы и методы. Требования к ПО.

- Программный комплекс должен предоставлять пользователю (лечащему врачу) возможность выполнять планирование операции и осуществлять расчет дозовых нагрузок на органы и ткани пациента при брахитерапии в on-line режиме, при известных ограничениях по времени экспозиции и поглощенной дозе в близлежащих здоровых органах и тканях.
- Исходными данными для данной программы при планировании операции являются томографические снимки (УЗИ, КТ) пораженного органа, соседних с ним органов и заданные пользователем местоположения, активности и геометрические размеры источников ионизирующего излучения.
- В результате расчетов программы пользователь (медицинский физик/радиолог) получает информацию о поглощенной дозе, которую данный пациент приобретет в результате операции брахитерапии.
- ПО должно обеспечивать проведение оптимизационных расчетов для минимизации дозовых нагрузок на близлежащие к простате органы и ткани при создании лечебной дозы облучения в опухоли.
- Программное обеспечение и методика расчета доз должны обеспечить точность расчета и пользовательский интерфейс на уровне используемых систем для клинко-дозиметрического планирования PSID или VARISEED.

Обобщенная последовательность изготовления компонентов ПО, его тестирования и адаптации (создание «бета-версии» ПО) выглядит следующим образом:

1. Моделирование микроисточника ФЭИ и входного файла данных для использования в прецизионных расчетах дозных полей;
2. Изготовление базы данных (на основе прецизионных расчетов) для оперативного расчета доз при планировании облучения на предоперационном этапе;

3. Изготовление блока ПО, обеспечивающего интерактивную подготовку к операции на основе данных визуализации, планируемой конфигурации дозных терапевтических полей и базы данных;
4. Создание компонента ПО, обеспечивающего автоматическую «сборку» блока облучения и формирование входного файла для прецизионных расчетов в соответствии с выбранной на предоперационном этапе конфигурацией источников;
5. Создание компонента ПО для прецизионных расчетов реальных терапевтических нагрузок (с использованием данных постоперационной визуализации), а также нагрузок на критические органы и ткани пациента;
6. Создание компонента ПО для определения, на основе представительной совокупности типичных сценариев, для определения дозовых нагрузок на персонал при операции, а также нагрузок на окружающих после операции;
7. Всестороннее тестирование ПО на представительном наборе сценариев, имеющих исчерпывающее описание и позволяющих адекватную реконструкцию;
8. Адаптация бета-версии ПО к общим требованиям радиационной безопасности и конкретным рекомендациям медицинского физика/радиолога к режимам предоперационной подготовки, номенклатуре, полноте и формату представления информации на этапах использования ПО;
9. Обеспечение возможности «отчуждения» с последующим освоением ПО посредством обучения персонала;
10. Сопровождение и модернизация ПО.

Микроисточник с йодом-125 (ФЭИ) представляет собой герметично запаянный в титановую капсулу серебряный стержень, покрытый тонким слоем радиоактивного йода-125.

Параметры МИ: длина титановой трубки – 4,5 мм, длина серебряного стержня – 3 мм, диаметр серебряного стержня – 0,5 мм, диаметр трубки – 0,8 мм, толщина – 0,05 мм.

Период полураспада йода-125 равен 59.43 дням. В процессе распада йода-125 выделяется энергия 27.202 (0.406), 27.472(0.757), 30.98(0.202), 31.71(0.0439), 35.492(0.0668) кэВ (фотон на 1 распад). Толщина слоя нанесенной активности микроисточника составила $8 \cdot 10^{-3}$ мкм или 80 \AA слоя материала AgI, соответствующего значению нанесенной активности в 1 мКи.

Результаты. Была создана «База данных» двумерных массивов переменных (координата микроисточника, направления на мишень) для прецизионной модели простаты и проведены пробные расчеты с фактическим положением микроисточников для пациента, которому была проведена брахитерапия в МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, в рамках клинических испытаний.

Была создана математическая модель микроисточников производства АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» для расчетов с помощью программного комплекса MCNP и получены подробные распределения радиальной функции и функции анизотропии для микроисточника, в сравнение с данными NIST (tg43).

Для расчетов по коду MCNP была создана математическая модель решетки микроисточников для планирования брахитерапии РПЖ.

Заключение. Разрабатываемое отечественное ПО для дозиметрического планирования брахитерапии РПЖ обеспечит возможность проведения широкому кругу больных доступных операций с применением отечественных микроисточников с йодом-125.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Клинические испытания отечественного остеотропного радиофармпрепарата «Фосфорен, 188Re»: радиометрические и дозиметрические исследования

Александрова О.П.¹, Клёнов А.Н.¹, Смолярчук М.А.², Кураченко Ю.А.¹, Кочетова Т.Ю.², Крылов В.В.², Спиченкова О.Н.², Каныгин В.В.³, Давыдов Г.А.²

Место работы: ¹Обнинский институт атомной энергетики – филиал НИЯУ МИФИ; ²ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздрава РФ, г. Обнинск; ³Федеральное медико-биологическое агентство России
e-mail: oksana-dolya@mail.ru

Данная разработка представляет результаты комплексных экспериментальных гамма-эмиссионных (планарных и ОФЭКТ) и КТ-исследований больных с метастазами в кости и болевым синдромом, по результатам которых реконструирована динамика активностей нового отечественного остеотропного радиофармпрепарата (РФП) «Фосфорен, 188Re», и дана оценка поглощенных доз (ПД) облучения, формируемых излучением 188Re в ряде критических органах, тканях, и метастазах пациентов, в процессе проведения им (на стадии клинической апробации) паллиативной радионуклидной терапии (РНТ).

На фоне подтвержденного в последние годы ВОЗ неуклонного роста во всем мире числа онкологических больных (также зафиксированного и в России) отмечается прогрессирующая доля пациентов с отдаленными метастазами, причём, у [35–85]% из них диагностируются метастазы в кости. Практически все такие пациенты на сегодняшний день признаются неизлечимыми; важно отметить, что у 70% из них развивается болевой синдром, который характеризуется выраженной интенсивностью, неуклонным прогрессированием и резистентностью к проводимым видам традиционной терапии (химио-, и обезболивающей – медикаментозной). В аспекте преодоления традиционных трудностей терапии болевого синдрома при костных метастазах в мировой клинической практике в настоящее время возлагают основные надежды на радионуклидную терапию (РНТ). В настоящем это быстро развивающееся направление предоставляет одно из наиболее высокоэффективных и перспективных методов паллиативного лечения (болевого синдрома) больных с костными метастазами, основанного на использовании остеотропных радиофармпрепаратов (ОРФП), способных с заметным превышением (по сравнению со здоровой костью) накапливаться в костных метастатических образованиях и воздействовать на них своим излучением, в частности, β -излучением. В результате такого облучения, как правило, достигается устойчивый обезболивающий эффект, а во многих случаях – и прямой терапевтический эффект, заключающийся в частичном, или даже, – полном торможении прогрессирования метастазов, в ряде случаев удаётся достичь полной лучевой стерилизации части метастазов.

В мировой клинической практике активно используются различные ОРФП на основе β -излучателей: 89Sr, 153Sm, 186Re, 188Re, 117mSn; и – в последнее время весьма интенсивно – на основе α -излучателей 223Ra, и др. В настоящее время в РФ проходит клинические [1] и сертификационные испытания новый отечественный ОРФП 188Re – КОЭДФ (188Re-гидроксиэтилидендифосфонат; «Фосфорен, 188Re», производство Завод «Медрадиофармапрепарат», ФМБА Минздрав РФ), разработанный в Медицинском радиологическом научном центре им. А. Ф. Цыба (г. Обнинск, В. М. Петриев, В. Г. Скворцов, и соавт.). 188Re характеризуется достаточно жёстким спектром β -излучения (до 2,12 МэВ), что определяет его в качестве весьма эффективного радиотерапевтического агента РНТ; при этом, основная линия γ -из-

лучения 188Re (155 кэВ) позволяет обеспечить качественную регистрацию и визуализацию накопления РФП «Фосфорен, 188Re», используя гамма-камеры.

Цель исследований. Чрезвычайно важным компонентом планирования РНТ с ОРФП является корректное определение ПД в критических органах пациентов, что необходимо для предупреждения побочных эффектов (лучевых осложнений) при их лечении ОРФП, в частности, переоблучения красного костного мозга и крови. Наличие аккуратной методики идентификации накопления ОРФП в организме пациента позволяет обоснованно планировать его вводимые максимальные активности, обеспечивать дозиметрически корректное сопровождение и, даже, – корректную, радиобиологически выверенную, оценку эффективности проводимой РНТ. Апробация такой методики – цель настоящего исследования.

Материалы и методы. Для последующей оценки ПД в ряде критических и поражённых органов и тканей больных с метастазами в кости (11 чел.) было проведено комплексное экспериментальное изучение кинетики активностей ОРФП в их организме. С этой целью, на ОФЭКТ-камере «e.cam+ Signature Series (Siemens)» были проведены повременные (т. е., несколько точек измерений в течение 3–4 суток после введения ОРФП) планарные скintiграфические исследования больных, с введенными им терапевтическими активностями РФП «Фосфорен, 188Re» в величинах [2–3]Гбк. В то же время, этим больным было проведено одно гамма-эмиссионное томографическое (и одно КТ-) исследование на ОФЭКТ/КТ-камере «BrightViewХСТ (Philips)», в целях уточнения параметров объёмного распределения РФП в изучаемых органах и их метрологических характеристик. Процесс определения содержания РФП в изучаемых органах опирался на разработанную ранее, [2], В-воксельную методику моделирования объёмных областей интереса, в рамках там же предложенной планарной технологии идентификации по-В-воксельных значений активностей [2]. Необходимый здесь параметрический набор по-В-воксельных факторов поглощения-рассеяния гамма-линии 188Re на скintiграфическом изображении был получен посредством серии фантомных экспериментов, реализованных на обеих ОФЭКТ-сканерах; при этом был использован стандартный тканеэквивалентный фантом из материала RW3. Расчёт ПД в критических органах и костных метастазах пациентов производился в соответствии с MIRD-технологией (в части дозиметрии ОРНТ).

Результаты. Путём представленной технологии обработки [2] срезов совмещённых ОФЭКТ/КТ-изображений областей интереса были определены данные повременной кинетики ОРФП пациентов в областях: здоровой и поражённой метастазами кости, почеч, мочевого пузыря, мягкой ткани. Типичный уровень ПД, реализуемых в метастазах и критических органах пациентов, иллюстрируют результаты, полученные для пациента Л.А.П., и представленные в таблице.

Таблица. Поглощённые дозы в критических органах и метастазах пациента Л.А.П. (Гр)

Кровь	Метастаз в бедренной кости	Метастаз в поясничном позвонке (L-3),	Здоровая кость	
			Красный костный мозг	Эндостальный слой трабекулярной кости
1.9	10.4	4.2	0.26	0.19

Т.о., ПД в критических органах не превышают допустимых значений: ПД в красном костном мозге меньше предельно допустимой (ПДПД=2.5 Гр) в 10 раз, в эндостальном слое костной

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

поверхности – в 40 раз (ПДПД=7.5 Гр); ПД в крови составила 1.9 Гр, что меньше ПДПД = [(2–2,5) Гр по разным данным].

Литература:

1. Крылов В. В., Кочетова Т. Ю. Радионуклидная терапия ¹⁸⁸Re-гидроксиэтилендифосфонатом в лечении больных с метастазами в кости/мед. радиология и радиационная безопасность, т. 59, № 6, 2014. с. 54–62.
2. Александрова О. П. «Методы идентификации активностей и определение поглощенных доз при проведении радионуклидной терапии костных метастазов с РФП на основе ¹⁵³Sm» / Дис. к. ф. – м. н., 2011, – 157 с.

Мутации в гене TP53 – независимый прогностический фактор высоко агрессивной В-клеточной лимфомы («high grade B-cell lymphoma»)

Мисюрин А.Е.^{1,2}, Мисюрин В.А.^{2,3}, Мисюрин А.В.^{2,3}, Ковригина А.М.¹, Кравченко С.К.¹, Барях Е.А.⁴, Магомедова А.У., Пушкова Е.Н.², Финашутин Ю.П.²

Место работы: ¹ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, г. Москва; ²ООО «Генотехнология», г. Москва; ³ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, г. Москва; ⁴ГКБ № 52, г. Москва

e-mail: anna.lukina1@gmail.com

Введение. Мутации в гене TP53 приводят к блокированию апоптоза в клетках и возникновению в них дополнительных онкогенных событий. Доказано, что мутации в гене TP53 оказывают негативное влияние на прогноз больных как с соматическими опухолями, так и больных лимфомами, в частности В-клеточным хроническим лимфолейкозом, диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Тем не менее, не ясна роль мутаций в гене TP53 при высоко агрессивных В-клеточных лимфомах («high grade B-cell lymphoma») в сочетании с другими генетическими нарушениями.

Материалы и методы. За период наблюдения (медиана наблюдения 29,1 мес (6,3–99,8)) в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ получали лечение 23 пациента с установленным диагнозом высоко агрессивной В-клеточной лимфомы; соотношение мужчин и женщин составило 1:2,3. Медиана возраста – 49 (30–76) лет. В данной группе пациентов реаранжировка гена с-MYC выявлена у 17 (74%) больных. У 7 пациентов был диагностирован double-hit вариант лимфомы (DHL); у 5 выявлена транслокация с участием локуса гена с-MYC и транслокация с участием локуса гена BCL2 (MYC+/BCL2+), у двух больных – MYC+/BCL6+. 11/23 (48%) больных имели double-expressor (DE) вариант лимфомы (коэкспрессия MYC≥40% и BCL2≥50%). 19 (82%) пациентов относились к группе высокого и промежуточно высокого риска согласно международному прогностическому индексу (МПИ). 16 пациентов проходили лечение по протоколу ЛБ-М-04 с ритуксимабом, 5 – R-(DA)-EPOCH, два – R-CHOP-21. В 5 случаях была выполнена трансплантация аутологичных стволовых клеток крови.

Секвенирование методом Сэнгера проводилось для выявления мутаций в экзонах 5–8, кодирующих ДНК-связывающий домен гена TP53 на материале ДНК, выделенной из парафиновых блоков биоптатов опухоли («Extra DNA» kit, ООО «Генотехнология»). Праймеры к гену TP53 были синтезированы «Evrogen» на основании данных о нуклеотидных последовательностях, доступных онлайн (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>). Для оценки влияния на общую выживаемость (ОВ) и время до прогрессирования заболевания (time to progression, ТТР) таких факторов, как наличие мутации в гене TP53 (TP53mut), транслокация с участием локуса гена с-MYC (MYC-R), DHL,

DE-лимфома, пол, вариант терапии проведен однофакторный событийный анализ (критерий Каплана-Мейера, логранговый тест) и многофакторный дисперсионный и Кокс-регрессионный анализ (STATISTICA 10).

Результаты. Мутации в гене TP53 выявлены в 8 (35%) случаях: с.535C>T 45,6% p.H179Y, с.524G>C 15,6% p.R175P, с.743G>A 75,6% p.R247Q, с.487T>A 25,2% p.Y163N, с.824G>A 75% p.C275Y, с.713G>A 87,7% p.C238Y, с.745A>G 31,9% p.R249G, с.639A>G 41,8% p.R213R. При однофакторном (рис. № 1) и многофакторном анализе пациенты с TP53mut имели худшие результаты лечения в сравнении с пациентами без мутаций TP53: медиана ОВ больных с TP53mut составила 6,2 мес (0,7–9,5) против 25,5 мес (0,7–99,8) у больных без мутаций TP53, p=0,004. Больные с TP53mut имели более короткое время до прогрессирования заболевания в сравнении с пациентами без мутаций TP53: медиана ТТР составила 3,5 мес (0,7–9,5) против 23,1 мес (0,7–99,8), соответственно, p=0,027.

При многофакторном анализе double-hit статус также оказывал негативное влияние на ОВ (p=0,022), но с меньшей статистической значимостью, чем фактор TP53mut. Выявление реаранжировки гена с-MYC, DE-лимфома и вариант терапии не оказывали статистически значимого влияния на показатели ОВ и ТТР при многофакторном анализе. Негативный эффект TP53mut, вероятнее всего, реализуется при наличии дополнительного фактора – транслокации с участием гена с-MYC (7/8 пациентов с TP53mut имели MYC-R, 2 из 8 – DHL). **Заключение.** Определение мутаций в ДНК-связывающем домене гена TP53 является важным и необходимым этапом диагностики высоко агрессивных В-клеточных лимфом наряду с определением реаранжировок генов с-MYC, BCL2, BCL6. Мутации в гене TP53 – значимый фактор прогноза у больных высоко агрессивными В-клеточными лимфомами, оказывающий негативное влияние на ОВ и вероятность прогрессирования заболевания.

Прогностическое значение позитронно-эмиссионной терапии на различных этапах лечения лимфомы Ходжкина

Медведевская Е.Г.¹, Леонтьева Е.А.¹, Тумян Г.С.¹, Демина Е.А.¹, Рябухина Ю.Е.¹, Профатило И.В.², Няшин В.Е.², Строяковский Д.Л.², Трофимова О.П.¹, Сотников В.М.³, Оджарова А.А.¹, Долгушин М.Б.¹, Мухортова О.В.⁴, Асланиди И.П.⁴, Османов Е.А.¹

Место работы: ¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва; ²Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ; ³ФГБУ РНЦПР Минздрава России, г. Москва; ⁴ФГБУ НЦССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России, г. Москва

e-mail: gaytum@mail.ru

Цель. В целом ряде исследований, проведенных в последнее десятилетие, было показано прогностическое значение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), выполненной у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) в процессе лечения с использованием «золотого стандарта» – программы ABVD, или по его окончании. Целью этой работы было изучение прогностического значения ПЭТ на различных этапах лечения больных с распространенными стадиями ЛХ с использованием интенсивной программы химиотерапии EA(50)COPP-14. **Материалы и методы.** В 2009–2016 гг. 158 больных с распространенными стадиями ЛХ получили лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ и в Московской городской онкологической больнице № 62 ДЗМ по протоколу ЛХМо-

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

сква 1–3: 6 циклов интенсивной полихимиотерапии по схеме EA(50)СОРР-14 + лучевая терапия (ЛТ) на остаточные конгломераты лимфатических узлов более 2,5 см. Мужчин было 44%, женщин 56%, медиана возраста 29 лет (от 15 до 57 лет). Медиана наблюдения 31 месяц (4–84 мес). В соответствии с критериями протокола ЛТ проведена 113 больным (72%). Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) до лечения выполнена 85 больным (54%), промежуточная ПЭТ после 2 или 3 циклов (ПЭТ 2) – у 70 больных (44%), после 6 цикла (ПЭТ 6) – у 59 (37%) больных.

Результаты. Эффективность программы ЛХМосква 1–3 во всей группе больных оказалась очень высокой: 3-летняя выживаемость до прогрессирования (3-ВВП) составила 89%, общая выживаемость (ОВ) – 96%. Позитивные результаты ПЭТ имели важное прогностическое значение на всех этапах лечения и позволили выделить группу больных с неблагоприятным течением ЛХ.

По данным ПЭТ признаки метаболической активности опухоли после 2 циклов химиотерапии (ПЭТ 2-поз) выявлены у 8 из 70 (11%) больных, результаты ПЭТ 2 были негативными (ПЭТ 2-нег) у 62 (89%) больных. Независимо от результатов ПЭТ 2 всем больным было продолжено лечение интенсивными циклами EA(50)СОРР-14 в запланированном объеме. В группе ПЭТ 2-поз больных 3-ВВП составила 75%, а в группе ПЭТ 2-нег оказалась статистически значимо выше – 93% ($p=0,03$). В группе больных ПЭТ 2-нег консолидирующая ЛТ проведена 47 больным и не проводилась у 15, при этом отдаленные результаты терапии не различались: 3-ВВП 97% и 92% соответственно ($p=0,4$). В группе ПЭТ 2-поз ЛТ проведена всем больным, но 3-ВВП оказалась значимо хуже и составила 75%. Позитивные результаты ПЭТ 6 также имели важное неблагоприятное прогностическое значение – патологическое накопление радиофармпрепарата в остаточной опухоли после 6 циклов химиотерапии сохранилось у 5 из 59 (8%) больных, и 3-ВВП в этой группе не превышала 27% (медиана 12 месяцев). В то же время негативные результаты ПЭТ констатированы у 54 больных, 3-ВВП составила 85% (медиана не достигнута при длительности наблюдения до 84 мес), $p<0,0001$. Таким образом, выполнение ПЭТ после окончания химиотерапевтического этапа у больных с распространенными стадиями ЛХ позволило выделить группу больных с крайне неблагоприятным прогнозом. В группе ПЭТ 6-нег ЛТ проведена 38 больным и 17 больным – не проводилась, 3-ВВП составила 83% и 55%, соответственно ($p=0,002$).

Заключение. Использование программы 6 циклов EA(50)СОРР-14+ЛТ демонстрирует высокую эффективность у больных с распространенными стадиями ЛХ.

Прогностическое значение ПЭТ сохраняется на всех этапах лечения заболевания. Позитивные результаты как ПЭТ 2, так и ПЭТ 6 являются неблагоприятным фактором риска даже у больных, получивших лучевую консолидацию. В то же время, ценность негативных данных ПЭТ 2 выше, чем ПЭТ 6. Отказ от ЛТ по результатам ПЭТ 2-нег не отражается на течении заболевания, в то время, как отдаленные результаты терапии хуже, если облучение не проводится у ПЭТ 6-нег больных. Учитывая молодой возраст больных, хорошие перспективы отдаленной выживаемости наиболее острым становится вопрос снижения поздней токсичности лечения, и в частности, определения группы больных, у которых отказ от ЛТ не приведет к снижению общей эффективности лечения. Критерием для выбора этой группы больных при распространенных стадиях ЛХ могут стать негативные результаты ПЭТ 2.

Сохранение метаболической активности опухоли после завершения лекарственного этапа терапии (ПЭТ 6-поз) ассоциируется с крайне неблагоприятным течением заболевания.

Опыт лечения больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой (ПМВКЛ)

Терехова А. Ю., Павлов В. В.

Место работы: МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, г. Обнинск, Россия

e-mail: aterekhova2014@yandex.ru

В связи с относительной редкостью ПМВКЛ терапевтические подходы, позволяющие добиться полного излечения большинства больных, изучены недостаточно. Отсутствует единое мнение относительно преимуществ использования определенных схем химиотерапии. В целях улучшения результатов лечения обсуждается вопрос о возможности интенсификации режимов химиотерапии на этапе индукции, использовании таргетной терапии, необходимости применения лучевой терапии на консолидирующем этапе лечения.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и переносимости различных режимов химиотерапии на этапе индукции в схеме комбинированного лечения больных ПМВКЛ.

Материалы и методы. В работе проанализированы клинические данные 21 пациента с диагнозом ПМВКЛ получивших лечение в МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ в период с 2007 по 2016 год. В исследование было включено 12 (57%) женщин и 9 (43%) мужчин. Возраст больных колебался от 16 до 52 лет, медиана составила 31 год. Диагноз во всех случаях был установлен на основании гистологического и иммуногистохимического исследований. Стадирование проводилось в соответствии с классификацией Ann-Arbor. С целью установления распространенности опухолевого процесса перед началом лечения и оценки ответа все пациенты проходили обследование включающее: ультразвуковое исследование, компьютерную томографию, трепанобиопсию подвздошных костей. Ведущим клиническим проявлением заболевания был синдром сдавления верхней полой вены, который определялся у 7 пациентов (34%). Распределение по стадиям было следующим: у 3 (14%) была установлена I стадия болезни, у 13 (62%) – II, с III стадией 2 пациента (10%), с IV стадией было 3 пациента (14%). Инфильтрация легких по прилежанию была выявлена у 17 пациентов, прорастание перикарда диагностировано у 13 больных, плевры – у 15, магистральных сосудов – у 9. Тромбоз сосудов системы верхней полой вены был обнаружен – у 3, прорастание мягких тканей грудной стенки – у 4 пациентов, поражение селезенки – у 2, печени – у 1. На момент установления диагноза у 12 в средостении определялось массивное (bulky) опухолевое образование. 9 пациентов получили лечение по программе R-NHL-BFM 90 (проведено от 1 до 6 курсов, медиана 4 курса); 10 пациентов по программе R-SNOP количество проведенных курсов от 1 до 8 (медиана 6 курсов); 2 пациентам было начато лечение по схеме СНОР без введения ритуксимаба (всего 1 курс). Больным с первично-резистентным течением заболевания, проводилась ХТ 2-й линии по различным программам. В зависимости от ответа на химиотерапию количество курсов составило от 1 до 6. Всем пациентам через 3–4 недели после завершения химиотерапевтического этапа лечения при достижении полного или частичного ответа ($n=16$), осуществлялась консолидирующая лучевая терапия на резидуальные опухолевые очаги. Разовая очаговая доза облучения составила 2Гр, суммарная очаговая доза от 30 до 36 Гр.

Результаты. Из 9 пациентов, получивших химиотерапию по схеме R-NHL-BFM 90, после ее завершения полный/частичный ответ был достигнут у 7 пациентов. В 2 случаях констатировано прогрессирование заболевания; у одного пациента после 1 блока (из-за развития токсичности дозы

МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ

химиопрепаратов были редуцированы), у второго пациента прогрессирование было установлено после двух блоков, оба погибли: один от прогрессирования, второй от гнойного менингита на фоне прогрессирования заболевания. Таким образом, частота объективного ответа на терапию R-NHL-BFM 90 составила 78% (7 из 9 больных). После курса R-CHOP, достигнут полный/частичный ответ у 9 человек из 10, у 1 пациента зафиксировано прогрессирование после 6 циклов, в настоящий момент проводится терапия 2 линии. Одна пациентка выбыла из-под наблюдения после завершения химиотерапевтического этапа лечения. Частота объективного ответа на терапию R-CHOP составила 90% (9 из 10 больных). У 2 пациентов, после одного курса по схеме CHOP было установлено прогрессирование. У одного пациента удалось достичь ремиссии на терапии 2 линии (схема R-NHL-BFM 90), другому проводится терапия 2 линии. На завершающем этапе лечения 16 пациентам осуществлялась консолидирующая лучевая терапия на очаги поражения. Таким образом, по окончании всей программы лечения из 21 пациента, включенного в исследование, ремиссия была достигнута у 16 (76%). После завершения полной программы лечения, рецидивы зафиксированы у трех пациентов. В одном случае рецидив развился в ближайшие сроки (6 месяцев), после завершения программы R-NHL-BFM 90, пациентка погибла от прогрессирования; 2 рецидив развился ч/з 31 месяц после завершения лечения по программе R-CHOP, третий ч/з 13 месяцев после завершения 2 линии химиотерапии NHL-BFM 90. На момент анализа при медиане наблюдения 34 месяца под наблюдением остаются 17 пациентов. Общая трехлетняя выживаемость 86%. Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 82%. Бессобытийная выживаемость 67%.

Заключение. Таким образом, при использовании в качестве терапии первой линии при ПМВККЛ режимов R-CHOP /R- NHL-BFM, полная/частичная ремиссия достигнута у 76% больных. В нашем исследовании не показано преимущества более токсичной схемы химиотерапии R-NHL-BFM 90 перед схемой R-CHOP.

Регуляция аутофагии увеличивает цитотоксичность темозоломида и индуцирует арест клеточного цикла на клеточных линиях меланомы *in vitro*

Рябая О.О.^{1,2}, Иншаков А.Н.¹, Хоченкова Ю.А.¹, Хоченков Д.А.¹
Место работы: ¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва; ²ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва
e-mail: oxa2601@yandex.ru

Цель. Аутофагия – процесс утилизации клетками собственных органелл для сохранения жизнедеятельности – активирована во многих линиях меланомы человека. Ингибирование аутофагии является одним из перспективных направлений для повышения эффективности противоопухолевой химиотерапии больных меланомой. Целью нашей работы было изучение влияния ингибиторов аутофагии – хлорокина (CQ) и LY-294002 (LY) – на цитотоксическое действие темозоломида (TMZ), на клеточных линиях меланомы человека и исследование роли статуса гена B-RAF в клетках в эффективности комбинации TMZ с ингибиторами аутофагии.

Материалы и методы. Все эксперименты были проведены на клеточных линиях меланомы Mel MTP, Mel Z,

Mel IL, полученных от пациентов РОНЦ им. Н.Н. Блохина, с разным исходным статусом гена B-RAF. Эффективность совместного действия TMZ с CQ или LY определяли МТТ тестом. Количественным критерием цитотоксичности служил индекс IC50. Изменение экспрессии аутофагии под действием комбинированной терапии исследовали иммуноцитохимически и методом вестерн-блоттинга с использованием антител к маркеру аутофагии LC3B. Количество апоптотических клеток оценивали методом двойного окрашивания Аннексином V/7-ADD на клеточном анализаторе Muse Cell Analyzer (Merck Millipore). Клеточный цикл анализировали методом проточной цитометрии. Статистическая обработка результатов 3 независимых экспериментов проводилась с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 5.0. Статистически достоверным считались результаты с $p < 0.05$.

Результаты. Из 3 исследованных клеточных линий меланомы 2 имели мутацию B-RAFV600 (Mel Z, Mel IL), а 1 была B-RAFWT (Mel MTP). В предварительных экспериментах была определена величина IC50 препаратов TMZ, CQ и LY для всех линий меланомы. Влияние ингибиторов аутофагии на цитотоксичность TMZ исследовали в условиях преинкубации клеток в течение 1 часа с максимально нетоксическими дозами CQ (20 мкМ) и LY (5 мкМ), выбрав нетоксическую концентрацию TMZ (100 мкМ). Показано, что оба ингибитора аутофагии усиливают действие TMZ, приводя к увеличению гибели меланомных клеток в среднем на 20% в равной степени как в случае наличия мутации B-RAFV600, так и при B-RAFWT. Исследование клеточной гибели показало, что в присутствии CQ количество апоптотических клеток увеличивалось лишь в случае B-RAFWT линии (6.2% vs 13.6%), но не изменялось для линий B-RAFV600 по сравнению с монотерапией TMZ. LY не влиял на апоптотическую гибель клеток. CQ синергично увеличивал TMZ-зависимый арест клеточного цикла, приводя к увеличению популяции G0/G1 в B-RAFV600 линиях, но не влиял на линию с диким типом гена. При ко-инкубации клеток с TMZ и LY, ингибитором PI3K, был показан аналогичный эффект. Было показано, что комбинированное действие TMZ и CQ или LY приводит к увеличению пунктата белка LC3B на аутофагосомах и повышенной экспрессии этого же маркера по сравнению препаратами в монорежимах.

Заключение. Мы изучили комбинационный эффект TMZ и LY или CQ. Преинкубация клеток меланомы с CQ или LY приводила к усилению их химиочувствительности к TMZ на клеточных линиях как B-RAFWT, так и B-RAFV600. Добавление LY и CQ в равной степени увеличивало G0/G1 популяцию в мутантных клетках, но не влияло на дикий тип. Поскольку уровень апоптотических клеток не изменялся, мы предположили, что клеточная гибель идет по пути аутофагии. Анализ активации аутофагии показал повышенную экспрессию маркеров аутофагии под действием комбинированной терапии клеток. Таким образом, аутофагия вовлечена в увеличение цитотоксичности TMZ при комбинации с CQ или LY. Процесс аутофагии является необходимым для поддержания клетками энергетического баланса и его инактивация на различных этапах может быть новой перспективной мишенью в борьбе с меланомой. Работа поддержана грантом РФФ № 14–35–00107 от 17.09.2014

МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ

Исследование экзосомальных микроРНК в плазме крови у пациентов с меланомой, в том числе находящихся в стойкой ремиссии

Чебанов Д. К.¹, Абрамов А. А.¹, Михайлова И. Н.²

Место работы: ¹ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; ²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

e-mail: chebanov.dk@gmail.com

Цель. поиск эпигенетических маркеров, предназначенных для раннего выявления меланомы, прогноза злокачественного перерождения невусов, определения риска инвазии меланомы, мониторинга эффекта проводимой терапии с целью подбора оптимальной схемы лечения. Для этого исследовались профили микроРНК, содержащихся в экзосомах, выделенных из плазмы крови.

МикроРНК – это регуляторные РНК длиной около 20 нуклеотидов, регулирующие до 80% генов, при этом обладающие тканеспецифичностью. Уровень микроРНК при патологических процессах в клетках изменяется, а сами микроРНК можно обнаруживать в плазме крови. При онкологических заболеваниях уровень специфичных микроРНК может коррелировать с эффективностью лечения и течением заболевания, а присутствие ряда микроРНК в плазме крови делает их потенциальными маркерами мониторинга заболевания и его прогноза, а в перспективе – подбора адекватной терапии. Тем не менее, как показано в современной литературе, при онкологическом заболевании имеет место значительное увеличение количество экзосом в крови. Это может косвенно говорить о том, что с помощью экзосом происходит как злокачественная трансформация клеток, так и последующая регуляция экспрессии генов в клетках опухоли. Поэтому микроРНК, переносимые экзосомами, могут оказаться значительно более специфичными применительно к исследованию закономерностей онкологических заболеваний.

Экзосомы – это частицы (30–100 нм), состоящие из билипидной оболочки и со- держащие внутри мРНК, микроРНК и белки, которые выполняют, таким образом, функции информационного межклеточного взаимодействия за счет адресной доставки информации и веществ к лизосомам и плазматическим мембранам других клеток. Экзосомы выделяются при экзоцитозе поздних эндосом всеми клетками организма. Конкретный состав экзосом уникален и зависит от типа клеток, в которых они образуются.

В результате анализа данных литературы были подобраны следующие 17 микроРНК: hsa-miR-214-3p, hsa-miR-199a-3p, hsa-miR-155-5p, hsa-miR-19a-3p, hsa-miR-149-5p, hsa-miR-221-3p, hsa-miR-222-3p, hsa-let-7a-5p, hsa-let-7b-5p, hsa-miR-24-3p, hsa-miR-106a-5p, hsa-miR-211-5p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-137, hsa-miR-145-5p, hsa-miR-34a, hsa-miR-17-5p, специфичные для меланомы. В перечень исследуемых микроРНК включались как тотальные микроРНК (выделяемые из плазмы крови напрямую), так и экзосомальные, содержащиеся в экзосомах и выделяемые из них. Задачей нашей работы было провести выделение перечисленных микроРНК из плазмы крови и из экзосом, и, оценив уровни и найдя корреляции с клиническими проявлениями заболевания, сформировать панель маркеров.

Материалы и методы. В работу взяли 40 образцов крови, из которых 20 от пациентов с меланомой, получающих курс лечения, 14 от людей, которым был поставлен диагноз «меланомы», но признаки заболевания отсутствуют длительное количество времени (от 5 до 15 лет), а также 6 – от здоровых людей (контрольная группа). Кровь брали в объеме 2,5 мл в пробирку с ЭДТА, после чего проводили центрифугирование

при 5 000 оборотах в течение 10 минут на центрифуге. Выделение экзосом проводили при помощи наборов miRCURY Exosome Isolation Kit. Выделение микроРНК из плазмы крови проводили по стандартному протоколу на наборе miRCURY RNA Isolation Kit – Biofluids, выделенную тотальную микроРНК сразу же подвергали обратной транскрипции на наборе Universal cDNA Synthesis Kit II. Полученный материал замораживали на –20 С или брали для проведения ПЦР в реальном времени на наборе ExiLENT SYBR Green Master Mix Kit с праймерами на специфические микроРНК.

Результаты. В результате исследования, уровень большинства взятых в работу микроРНК удалось опередить у всех образцов. По итогам сопоставления с историей болезни выявлен ряд строгих закономерностей, по которым можно сделать вывод о специфичности ряда экзосомальных и тотальных микроРНК по отношению к агрессивности протекания заболевания, успешности тактики лечения, и характеру иммунного ответа организма.

Заключение. Показана принципиальная возможность выделения и анализа микроРНК из экзосом и плазмы крови у пациентов с меланомой. Сформирована панель эпигенетических маркеров, которая после дополнительных исследований может применяться для подбора терапии и контроля ее эффективности, а также прогноза злокачественных трансформаций.

Для дальнейшей работы и возможности применения тест-системы в клинической практике необходим набор дополнительного биологического материала. Исследования продолжаются.

Подногтевая меланомы: самая опасная форма меланомы

Мяснянкин М.Ю.

Место работы: ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации
e-mail: oncologmisha@gmail.com

Подногтевая меланомы (ПМ) – редко встречающееся заболевание, которое по данным литературы практически не изучалось в России, а зарубежом представлено ограниченным числом публикаций и не обнаружено ни одного рандомизированного исследования по этой проблеме. Диагноз ПМ на поздних стадиях устанавливается без особого труда. Диагностика на ранних стадиях весьма затруднена. ПМ необходимо дифференцировать в большинстве случаев с грибковым поражением ногтевого ложа (онихомикозом), панарицием, подногтевой и подэпидермальной гематомой, бородавкой, кавернозной тромбированной гемангиомой, невусом. Таким образом, все аспекты, касающиеся как своевременной диагностики, так и клинического течения, прогноза и эффективности лечения ПМ представляются актуальными для проведения комплексного исследования с целью оптимизации лечения больных ПМ.

Цель. Выявление клинических и морфологических особенностей подногтевой меланомы, позволяющих оптимизировать диагностику, лечение и прогнозирование заболевания.

Материалы и методы. В настоящем исследовании проанализирована база данных НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, включающая информацию о 2500 больных ЗМК, прошедших лечение в период с 1991 по 2015 гг. Исследован архивный материал лаборатории патологической анатомии НИИО. В соответствии с целью и для решения поставленных задач в данное исследование и анализ включены 445 больных меланомой кожи верхней и нижней конечностей. Из них 40 радикально прооперированных с морфологически под-

МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ

твержденным диагнозом «подногтевая меланома». Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения проведен с группой из 405 больных первичной меланомой кожи конечностей, а так же с группой из 46 пациентов с локализацией меланомы только на коже кистей, пальцев рук, стоп, пятке и пальцев ног. Распределение больных по половозрастному составу, морфологическим характеристикам опухоли и стадии были идентичными.

Результаты. Удельный вес оперированных больных ПМ за период с 1991 по 2015 г. составил 1,6% (40 из 2500 больных). Наиболее важными клиничко-морфологическими особенностями, характеризующими ПМ, являются значительная длительность анамнеза (у большинства пациентов от 1 до 3 лет), появление опухоли de novo (80%), патогномоничный признак Хатчинсона (32,5%), локализация новообразования преимущественно на пальцах нижних конечностей (75,5%), преимущественное поражение ногтевой фаланги больших пальцев (72,5%), преобладание акрально-лентицинозного типа (67,5%) и беспигментных форм (42,5%) опухоли, IV уровень инвазии по Кларку (57,5%) и средняя толщина опухоли по Бреслоу 5,5 мм. Основными факторами прогноза заболевания являются возраст пациентов, уровень инвазии опухоли по Кларку, изъязвление эпителия, поражение опухолью кости фаланги, любое прогрессирование заболевания. Алгоритм своевременной диагностики должен быть основан на комплексной оценке анамнестических, клинических данных и на результатах морфологического исследования. Общий показатель 5-летней выживаемости после хирургического лечения больных ПМ составил 47%, 10-летней выживаемости – 20%. Показатель 5-летней опухоль-специфической выживаемости больных ПМ безотносительно стадии составил 37%, при этом 10-летний рубеж пережили 18% больных. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости больных ПМ безотносительно стадии составил 40%.

Сравнительный анализ результатов 5-летней выживаемости пациентов при выполнении ампутации на уровне средней трети средней фаланги пальца или при выполнении экзартикуляции всего пальца в плюсне- (пястно) фаланговом суставе статистически достоверные различия не показал (52% (медиана 72±20 мес.) против 29% (медиана 41±4 мес.), $p=0,4$). Этот факт дает нам основания рекомендовать ампутацию на уровне средней трети средней фаланги пальца как операцию выбора при ПМ.

Заключение.

1. У больных ПМ имеет место худший прогноз заболевания по сравнению с больными меланомой кожи верхних и нижних конечностей ($p=0,0001$).
2. Операцией выбора при локализованной ПМ является ампутация на уровне средней трети средней фаланги пальца. Выполнение этой операции максимизирует функциональную способность конечности и улучшает тем самым качество жизни пациента.
3. Если в течение двух месяцев клинически нельзя исключить ПМ, то должна быть выполнена биопсия измененного участка вплоть до краевой резекции ногтевой пластины с матриксэктомией.
4. Наиболее важными прогностическими факторами прогноза при хирургическом лечении ПМ являются: возраст, уровень инвазии опухоли по Кларку, изъязвления эпителия, поражение опухолью кости фаланги, прогрессирование ПМ.
5. Первичные опухоли, соответствующие по своим характеристикам ПМ, обладают высокой биологической агрессивностью, которая проявляется в прогрессировании заболевания. Это определяет более тщательное и углубленное наблюдение пациентов.

Минимальная остаточная болезнь при увеальной меланоме: исследование прогностической значимости

Зарецкий А.Р.

Место работы: ИБХ им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН

e-mail: a-zaretsky@yandex.ru

Цель исследования. Разработать технологию оценки остаточной болезни в биологических жидкостях пациентов с локализованной увеальной меланомой и оценить информативность теста на остаточную болезнь в качестве фактора прогноза.

Материалы и методы. На первом этапе исследования разрабатывали методику детекции небольших фракций ДНК с мутациями в «горячих точках» генов GNAQ и GNA11 на фоне избытка ДНК без мутаций. В качестве контрольных образцов использовали референсные панели ДНК фирмы Horizon Dx (США), а также образцы опухолевой ткани с верифицированными мутациями в этих генах. На втором, ретроспективно-проспективном этапе проверяли пригодность разработанной методики для детекции соответствующих мутаций в циркулирующей ДНК плазмы крови пациентов с метастатической увеальной меланомой. На третьем, проспективном этапе исследования проводили поиск мутаций в циркулирующей ДНК плазмы крови у пациентов с локальными стадиями увеальной меланомы до и после условно радикального хирургического лечения. Циркулирующую ДНК консервировали в цельной крови с помощью набора «ПлазмаПротект ДНК» (ООО «Номотек», Россия) и выделяли с помощью набора «QiaAmp Circulating Nucleic Acids Kit» (Qiagen, Германия). Опухолевую ткань пациентов тестировали на мутации в «горячих точках» генов GNAQ и GNA11 по стандартным протоколам, после чего образцы циркулирующей ДНК каждого пациента тестировали именно на мутацию, выявленную в его опухоли. Параллельно оценивали молекулярные факторы прогноза, а именно мутации в «горячих точках» генов SF3B1 и EIF1AX, экспрессию белка VAP1 и патогенные варианты в промоторной области гена TERT.

Результаты. Нами был успешно разработан метод детекции 4 основных мутаций в «горячих точках» генов GNAQ и GNA11, соответствующих аминокислотным заменам p. Gln209Pro и p. Gln209Leu. Чувствительность метода составила 3–5 копий, избирательность – 0,1%-0,05% в зависимости от типа мутации, что не уступает показателям метода цифровой ПЦР, считающегося «золотым стандартом» для подобных задач. Пилотное тестирование на образцах 5 пациентов показало возможность детекции мутаций опухолевого происхождения в циркулирующей ДНК плазмы крови пациентов как с метастатической, так и с локализованной увеальной меланомой. Второй и третий этапы исследования продолжаются. В докладе будут показаны результаты второго этапа и подведены промежуточные итоги по третьему этапу.

Выводы. Мутации опухолевого происхождения в плазме крови пациентов с увеальной меланомой могут быть использованы как маркер минимальной остаточной болезни. Опухолевая ДНК может быть обнаружена в крови пациентов с локальными стадиями увеальной меланомы, что говорит о нарушении гематоофтальмического барьера и, возможно, о начальном этапе гематогенной диссеминации опухоли. Прогностическая значимость этого явления будет установлена в ходе проводимого нами проспективного исследования.