

ТЕЗИСЫ

СОДЕРЖАНИЕ

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	74
РАК ЛЕГКОГО	83
ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ	90
ОНКОУРОЛОГИЯ.....	96
ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ	103
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	106
ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ.....	111
НЕЙРООНКОЛОГИЯ	112
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ	114
ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА	134
МЕЛАНОМА	151
ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ	158
ИНФЕКЦИИ.....	170
СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ.....	171
ОПУХОЛИ КОСТЕЙ	175
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОНКОЛОГИИ ...	176

Сравнительные особенности экспрессии рецепторов стероидных гормонов и белка HER2/neu в синхронных метастазах рака молочной железы в лимфатических узлах

А.А. Должиков¹, С.Л. Луговской², Т.С. Мухина²

Место работы: ¹Белгородский государственный национальный исследовательский университет; ²ОГКУЗ Белгородское патологоанатомическое бюро
e-mail: ihcdaa@mail.ru

Цель. Сравнительное исследование рецепторного и Her2/neu статуса первичных карцином молочной железы и их синхронных метастазов в лимфатических узлах.

Материалы и методы. Исследован материал 127 первичных карцином молочной железы и их синхронных метастазов в подмышечных лимфоузлах. По стандартным протоколам выполнено иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов эстрогенов (ЭР), прогестерона (ПР) и онкобелка Her2/neu. Оценка рецепторного статуса проведена по шкале Allred, экспрессии Her2/neu по % клеток с позитивной мембранной реакцией в соответствии с современными рекомендациями. Проведена статистическая обработка данных.

Результаты. В общей выборке без учета уровня экспрессии ЭР+ первичные опухоли составили 72,4%, ПР+ 60,7%. Рецептор-позитивные метастазы со статистически недостоверными отличиями выявлены с меньшей частотой: ЭР+ — 69,3%, ПР+ — 58,2%. ЭР негативные метастазы при рецептор-позитивных первичных опухолях составили 16,3%, ПР негативные метастазы — в 18,2%. При условной градации уровней экспрессии на 3 категории: низкий (3—4 балла по Allred), средний (5—6 баллов), высокий (7—8 баллов) выявлено следующее. При рецептор-негативных первичных опухолях такой же статус метастазов был выявлен в 68,6%, в 25,7% он был позитивным на низком уровне, в 5,7% — средним. При низком уровне экспрессии ЭР в первичной опухоли рецептор-позитивные метастазы составили 76,9%, при среднем — 76,5%, при высоком — 96,9%.

Сходной была картина ПР-статуса. Частота ПР-позитивных метастазов коррелировалась с рецепторным статусом первичной опухоли, составив 65,4, 88,6 и 93,8% соответственно при низком, среднем и высоком уровнях экспрессии ПР в первичных опухолях. Her2/neu статус в метастазах ожидаемо практически не изменялся. В 66,7% при гиперэкспрессии в первичной опухоли сохранился 3+ статус, в 33,7% результат изменился на 2+. При первичных опухолях, относящихся по молекулярно-генетической классификации к люминальному типу А, в 9,1% диагностированы метастазы с тройным негативным иммунофенотипом.

Заключение. Полученные результаты дают основания для постановки вопроса о необходимости иммунофенотипирования не только первичной опухоли, но и метастазов в регионарных лимфоузлах, представляющих собой наиболее агрессивный клон опухолевых клеток, на который должна быть направлена адъювантная терапия. Исследование хотя бы части пораженных лимфоузлов в первую очередь целесообразно при рецептор-негативном статусе первичной опухоли.

Оценка кардиотоксичности антрациклинов в комплексном лечении больных раком молочной железы

Н.К. Гуськова¹, Л.Ю. Владимирова¹, Н.М. Тихановская¹, Е.А. Сычева¹, А.А. Лянова¹, Л.А. Рядинская¹, Н.А. Абрамова¹, А.Э. Сторожакова¹, С.В. Абакумова¹

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

e-mail: guskova.nailya@mail.ru

Цель. Оценка кардиотоксичности антрациклинов в комплексном лечении больных раком молочной железы.

Материалы и методы. Обследованы 20 больных раком молочной железы II-III стадии, получающих неoadъювантную и адъювантную химиотерапию. Исследованы N-термальный мозговой натрийуретический пропептид (NT-proBNP), тропонин I (Т1), креатинкиназа (КК), креатинин, мочевины (Vitros 5 600, США) в сыворотке крови до и после введения антрациклинов (2-й день), на 4—5 день. Исследуемые параметры сопоставлены с результатами инструментальных методов исследования: электрокардиографии и эхокардиографии (ЭхоКГ). Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0.

Результаты. Возраст больных варьировал от 32 до 72 лет, медиана 52,0±12,8 лет, 50% пациенток моложе 50 лет. Ни в одном из случаев клинических и инструментальных данных за острый инфаркт миокарда не отмечено. До лечения у 10 женщин отмечено повышение уровня NT-proBNP до 166,56±41,53 пг/мл, что коррелировало с результатами ЭхоКГ и свидетельствовало об исходной сердечно-сосудистой патологии. Взаимосвязь между возрастом больных и повышением уровня NT-proBNP не установлена ($p>0,05$). В связи с этим и согласно методическим рекомендациям повышенным принимали значения NT-proBNP, превышающие 64,0 пг/мл. У 10 женщин исходный уровень NT-proBNP составил в среднем 51,5±14,44 пг/мл.

На 2-й день после введения антрациклинов у 17 (85,0%) из 20 больных отмечено увеличение уровня NT-proBNP в среднем в 2,5 раза ($p<0,01$): у 9 (45,0%) с исходно повышенным уровнем показателя, у 8 (40,0%) — с исходно нормальным. При этом обращало внимание отсутствие изменений уровня Т1 и КК у больных с повышенным содержанием NT-proBNP после введения антрациклинов, что указывает скорее на кардиотоксический эффект химиотерапии, носящий, вероятно, транзиторный характер, нежели на ишемическое повреждение миокарда.

Содержание креатинина и мочевины на всех этапах исследования не выходило за пределы референтных границ, что позволяет исключить их влияние на уровень NT-proBNP. Исследования продолжаются для получения окончательных результатов.

Заключение. N-термальный мозговой натрийуретический пропептид — более ранний и чувствительный маркер кардиотоксичности при применении антрациклинов в комплексном лечении рака молочной железы. Данный комплекс маркеров в совокупности с инструментальными методами обследования позволит в дальнейшем прогнозировать развитие хронической сердечной недостаточности.

Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия внутрикожных метастазов рака молочной железы

С.В. Евстифеев¹, М.Т. Кулаев¹, А.З. Альяшев¹, П.И. Скопин¹, И.В. Бегоулов¹

Место работы: ¹ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск
e-mail: evst-sv@mail.ru

Цель. Оценить эффективность флюоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ) внутрикожных

метастазов рака молочной железы (РМЖ) с фотосенсибилизатором Фотосенс в дозе 0,5 мг/кг.

Методы. На базе Республиканского онкологического диспансера в лаборатории «Биоспектроскопии, лазерной и фотодинамической терапии» кафедры онкологии МГУ им. Н.П. Огарева изучены спектры флюоресценции и произведена фотодинамическая терапия у 22 больных с внутрикожными метастазами РМЖ. Диагностика и лечение больных с метастатическим РМЖ производилась на диагностико-терапевтическом комплексе (ДТК-3М) производства ЦЕНИ ИОФ РАН имени А.М. Прохорова.

Контроль изображения и границ опухолевых очагов осуществляли в флюоресцентном и рассеянном свете в технике сканирования, в том числе и поиск визуально не определяемых патологических очагов. При проведении ФД и ФДТ использовался синтетический отечественный порфириновый фотосенсибилизатор второго поколения «Фотосенс».

Препарат «Фотосенс» вводился больным однократно в дозе 0,5 мг/кг с разведением в 200 мл 0,9% физиологического раствора — 1:4 посредством 30-минутной внутривенной инфузии. ФД производилась до введения препарата, через 1 и 24 ч после его введения, через 10 суток, и далее — через 1 и 2 месяца после окончания курса ФДТ. Первый сеанс ФДТ производился через 24 часа после введения препарата, интервал между сеансами составил 24–72 часа. Количество сеансов колебалось от 5 до 10. Плотность мощности лазерного излучения для скрытых (клинически неопределяемых) метастазов составила 50 мВт/см², для клинически определяемых метастазов — 200–300 мВт/см², световая доза одного сеанса облучения составила 100 Дж/см², а при множественных метастазах и площадях поражения > 10 см² — 50 Дж/см².

Результаты. Возраст обследованных больных с внутрикожными метастазами РМЖ варьировал от 47 до 72 лет. Средний возраст составил 58,5 лет. Мужчин было 2, женщин — 20. По данным гистологического заключения, преобладающей формой РМЖ была аденокарцинома (у 15 больных), у 7 больных — железисто-солидный рак.

Внутрикожные метастазы локализовались преимущественно на передней и боковой поверхности грудной клетки (зона послеоперационного рубца, подключичные области, подмышечные впадины, молочная железа).

Проведенное исследование показало, что коэффициент флюоресценции (КФ) до введения фотосенсибилизатора над здоровой кожей составил 13,2 отн. ед., а над метастатическими очагами — 14,2 отн. ед. Коэффициент диагностической контрастности (КДК) составил 1,07.

При проведении ФД через сутки после введения Фотосенса у обследованных больных были выявлены клинически неопределяемые метастазы РМЖ, которые составили 12% от всех зарегистрированных.

Через 24 часа после введения фотосенсибилизатора КФ над здоровой кожей составил 59,8 отн. ед., над клинически определяемыми метастазами — 136,9 отн. ед., над клинически неопределяемыми — 107,3 отн. ед. КДК составил при этом 2,3 и 1,8 соответственно.

При проведении ФД через 10 дней после введения Фотосенса КФ над здоровой кожей составил 44,8 отн. ед., над клинически определяемыми метастазами — 98,3 отн. ед., а над клинически неопределяемыми — 74,6 отн. ед. КДК составил соответственно 2,2 и 1,7.

Оценку эффективности проведенного лечения проводили через 1 и 2 месяца на основании данных флюоресцентной диагностики и динамики изменения размеров опухоли (визуально и по данным цитологического исследования).

Через 2 месяца после проведения ФДТ коэффициент флюоресценции у больных с внутрикожными метастазами РМЖ составил в здоровой коже 20,6 отн. ед., в зоне полностью регрессировавших метастатических очагов — 22,4 отн. ед., а в метастазах, не подвергшихся полной регрессии, — 32,9 отн. ед. КДК составил соответственно 1,1 и 1,6 отн. ед. При этом у 5 больных был зарегистрирован полный эффект (22,7%), у 6 пациенток — частичный (27,3%), у 7 — стабилизация процесса (31,8%) и у 4-х пациентов отмечено прогрессирование заболевания (18,2%), характеризующееся появлением новых метастатических очагов.

Заключение. Таким образом, ФД с фотосенсибилизатором «Фотосенс» является перспективным высокоинформативным методом диагностики внутрикожных и подкожных метастазов РМЖ, позволяющим определить границы опухолевого метастатического поражения, детектировать субклинические метастатические очаги и объективно оценить эффективность проведенного лечения, что характеризует ее как оптическую биопсию. Полученные данные свидетельствуют о достаточной эффективности ФДТ и целесообразности ее проведения наряду с другими методами лечения при внутрикожных метастазах РМЖ.

Режимы второй эндокринной терапии у больных распространенным РМЖ и их влияние на качество жизни (по данным российского многоцентрового проспективного когортного наблюдательного исследования LINE[®])

М.М. Константинова¹, С.Л. Гуторов², Е.А. Тришкина³, Г.Б. Стаценко⁴, И.А. Королева⁵, Е.С. Кузьмина⁶, А.В. Белоногов⁷, Л.П. Шевелева⁸, В. Эфендиев

Место работы: ¹ФГБУ «Институт хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ, г. Москва; ²ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва; ³ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург; ⁴БУЗ Омской области «К e-mail: elkhan.sanay@astrazeneca.com

Цели. Оценить частоту применения вариантов второго режима эндокринной терапии у больных распространенным люминальным раком молочной железы (РМЖ) в российской популяции. Изучить влияние варианта лечения на качество жизни и уровень тревожности больных.

Материалы и методы. Многоцентровое проспективное наблюдательное исследование в России. Участие в исследовании предлагали всем пациенткам в постменопаузе, получающим не более 1 месяца эндокринную терапию по поводу рецидива рака молочной железы на фоне или после адъювантной эндокринной терапии или по поводу прогрессирования на фоне эндокринной терапии 1-й линии при исходно неоперабельном РМЖ. Регистрационные карты, включая анкеты оценки качества жизни FACT-B и уровня тревожности Спилберга в модификации Ханина (STAI), заполняли на каждом из 4 визитов с интервалом 3 месяца. Пациентов включали в исследование с 2012 по 2015 г.

Результаты. Всего было включено 139 больных в 14 центрах. Средний возраст составил 61,4±10,4 года. У 37,4% больных были висцеральные метастазы. В 68,9% опухоли были позитивными по обоим гормональным рецепторам, 15,6% — HER2-позитивными. Адъювантную эндокринную терапию получили 69,8% больных. 87,1% пациенток получили до включения в исследование тамоксифен, 12,1% — нестероидные ингибиторы ароматазы III поколения. В рамках исследования

наиболее часто пациентки получали нестероидные ингибиторы ароматазы III поколения (65,4%), экземестан (18,4%) и фулвестрант (14,7%). Дальнейшие анализы были проведены в двух подгруппах: получавших в рамках исследования нестероидные/стероидный ингибиторы ароматазы III поколения или фулвестрант. Распределение больных по функциональному статусу ECOG (0/1/2/3/4) на 1-м визите в подгруппе ингибиторов ароматазы составило 40,2/49,6/8,8/1,5%, в подгруппе фулвестранта — 20,0/80,0/0/0%. При анализе показателей качества жизни были выявлены статистически значимые различия в динамике показателей FACT-B Total Score (при дисперсионном анализе с повторяющимися измерениями $p=0,0073$), FACT-B Trial Outcome Index ($p=0,0357$) и FACT-G Total Score ($p=0,0038$) между подгруппами. В подгруппе фулвестранта в ходе исследования наблюдали статистически значимое увеличение FACT-B Total Score (среднее значение на 1-м визите $77,1 \pm 19,6$, на 4-м визите — $89,9 \pm 15,5$, $p=0,0337$) и FACT-B Trial Outcome Index (среднее значение на 1-м визите $48,3 \pm 11,9$, на 4-м визите — $57,1 \pm 9,5$, $p=0,0270$), а также тенденцию к увеличению FACT-G Total Score ($57,6 \pm 16,9$ на 1-м визите и $67,0 \pm 12,7$ — на 4-м, $p=0,076$). В группе ингибиторов ароматазы клинически значимой динамики по указанным показателям не было: среднее значение FACT-B Total Score на 1-м визите $84,9 \pm 17,6$, на 4-м визите — $82,5 \pm 18,8$, FACT-B Trial Outcome Index — $53,0 \pm 12,1$ и $52,7 \pm 12,2$ соответственно, FACT-G Total Score — $64,9 \pm 14,5$ и $62,1 \pm 15,3$ соответственно. Статистически значимых различий в динамике показателя реактивной тревожности STAI между подгруппами ингибиторов ароматазы и фулвестранта не наблюдали. В группе ингибиторов ароматазы средний показатель реактивной тревожности снизился с $51,2 \pm 11,4$ до $48,7 \pm 10,0$ ($p=0,250$), в группе фулвестранта — с $54,5 \pm 12,4$ до $45,1 \pm 8,3$ ($p=0,0186$).

Заключение. Наиболее часто в качестве второго режима эндокринной терапии больные получали ингибиторы ароматазы III поколения. У больных, которые в качестве второго режима получали фулвестрант, наблюдали улучшение показателей качества жизни, в отличие от больных, получавших в качестве второго режима ингибиторы ароматазы III поколения. В подгруппе фулвестранта также наблюдали статистически значимое снижение уровня реактивной тревожности. Следует учитывать, что исследование было наблюдательным, выделенные при анализе подгруппы не были сбалансированы по характеристикам больных.

* LINE — treatment patterns in postmenopausal women with hormone receptor positive breast cancer (Подходы к лечению гормонорецептор-положительного рака молочной железы у женщин в постменопаузе)

Состояние минеральной плотности костной ткани у молодых пациенток, страдающих раком молочной железы

Н. Ю. Третьякова¹

Место работы: ¹БУ «Няганская городская поликлиника», г. Нягань, ХМАО-Югра
e-mail: konisch@mail.ru

Цель. Изучить новые подходы к ранней диагностике потерь минеральной плотности кости у больных раком молочной железы (РМЖ) в менопаузе.

Материалы и методы. Основную группу составили 56 больных РМЖ с регулярным менструальным циклом (средний возраст $43 \pm 6,4$ года). Группу сравнения составили 54 здоровые женщины репродуктивного возраста (средний возраст

$42 \pm 4,9$ года). В контрольной группе низкая минеральная плотность кости (МПК) наблюдалась в 6 случаях, что составило 11,1%. На фоне лечения по поводу РМЖ основной группы у 37 (66%) пациенток из 56 наступила аменорея. Из них у 12 (21,4%) больных аменорея была связана с выключением функции яичников: 4 (7%) пациентки прооперированы в объеме овариэктомии, а 8-ми (14,3%) пациенткам проводили постоянную терапию ГНРГ. У 25 (44,6%) больных менопауза наступила на фоне химиотерапии. Гормонотерапия антиэстрогенами была назначена 37 (92,5%) пациенткам РМЖ, из них 15 (40,5%) в последующем переведены на гормонотерапию 2 линии в связи с побочными действиями антиэстрогенов.

Результаты. У больных РМЖ основной группы до лечения снижение МПК наблюдалось в 11 (19,6%) случаях, после проведения 4–6 курсов НАПХТ — в 11-ти (52,4%) из 21-го случая, а через полгода после проведенного лечения — в 37 (66%) случаях появилось снижение МПК. Среднее значение МПК у больных РМЖ основной группы в исследовании до лечения составило $-0,120,16$ г/см², после НАПХТ показатель стал ниже и составил $-0,710,21$ г/см², уже через 6 месяцев после проведенного лечения средний показатель МПК составил $-0,970,16$ г/см². Нами установлено достоверное снижение МПК у больных РМЖ после НАПХТ ($p=0,027$) и после проведенного специального лечения ($p=0,0001$). У пациенток на фоне приема тамоксифена отмечалось снижение плотности костной ткани на 2,3% в течение 6 месяцев, приема гормонотерапии и ГНРГ — 3,5%, возникновение менопаузы на фоне химиотерапии — 5,2%, наиболее выраженное снижение у пациенток после аднексэктомии — 7,2%.

Заключение. У больных РМЖ в менопаузе резорбция костной ткани наиболее преобладает над процессами формирования костной ткани на фоне лечения. Длительная активность болезни, комплексное лечение, приводящее к менопаузе и гормонотерапия в течение 5 лет, а по последним рекомендациям до 10 лет, приводит к снижению МПК с развитием остеопении и остеопороза.

Клинико-морфологические особенности мутаций в генах репараций при наследственном раке молочной железы

Бровкина О. И., Гордиев М. Г., Шигапова Л. Х., Дружков М. О., Шагмарданова Е. И., Еникеев Р. Ф., Ходырев Д. С., Гусев О. А., Никитин А. Г.

Место работы: ФНКЦ ФМБА, ГАУЗ «РКОД МЗ РТ»
e-mail: brov.olia@gmail.com

Цель. Рак молочной железы (РМЖ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний среди женщин, при этом доля наследственного РМЖ составляет от 5 до 10%. Наследственный РМЖ характеризуется мутациями в генах BRCA1/2, ранним возрастом манифестации заболевания и выраженной генотипической и фенотипической гетерогенностью. Целью данного исследования была клинико-морфологическая характеристика мутаций в генах системы репарации ДНК у пациенток с наследственным РМЖ при помощи метода секвенирования нового поколения (NGS). **Материалы и методы.** Методом NGS были проанализированы гены BRCA1 и BRCA2 в 126 образцах крови от пациенток с наследственным РМЖ, проходивших обследование в РКОД МЗ РТ (г. Казань) в 2014–2017 гг. и подписавших информированное согласие на проведение исследования. Пациентки были отобраны согласно рекомендациям NCCN. Были про-

анализированы следующие гены: TP53, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, APC, MUTYH, CDKN2A, CDK4, ATM, KIT, PDGFRA, CDH1, CTNNA1, PRSS1, SPINK1, BRCA1, BRCA2, FANCI, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD54L, RAD51D, CHEK1, CHEK2, BRIP1, PPP2R2A, BARD1, PARP1, STK11, XRCC3. Подготовка библиотек для секвенирования осуществлялась с помощью набора NimbleGen SepCapEZ Choice (Roche) по протоколу, рекомендованному производителем. Секвенирование проводилось на приборе MiSeq (Illumina).

Результаты. Большинство найденных мутаций были обнаружены в генах BRCA1/2 (23% и 12,6% случаев соответственно). Средний возраст манифестации заболевания у пациенток-носительниц мутаций в генах системы репарации составлял 46 лет, в то время как у пациенток без мутаций в данных генах этот показатель равнялся 52 годам.

При иммуногистохимическом исследовании было выявлено, что в группе пациенток-носительниц мутации в гене BRCA1 трижды негативный РМЖ встречается наиболее часто. В группе больных с патогенными мутациями в генах репарации встречаемость трижды негативного РМЖ также высока. В то время как пациентки-носительницы мутации BRCA2 и предположительно патогенных мутаций в генах системы репарации имели низкую частоту случаев трижды негативного РМЖ.

Заключение. В данном исследовании подтверждается необходимость анализа совокупности генов репарационной системы. Анализ результатов нашего исследования не выявил корреляции между наличием мутаций в генах системы репарации и трижды негативного РМЖ. Возраст манифестации заболевания коррелировал с пенетрантностью генов системы репарации ДНК.

Герминальные мутации в генах BRCA1 и BRCA2 у пациенток Юга России с клиническими признаками наследственного рака молочной железы

О.А. Богомолова¹, Д.И. Водлажский¹, Ю.С. Шатова¹, М.И. Верескунова¹, Л.П. Кучкина¹, Р.Г. Луганская¹, Е.Н. Черникова¹, С.М. Бакулина¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России
e-mail: olia_bogomolova20@mail.ru

Рак молочной железы (РМЖ) занимает лидирующие позиции среди онкологической патологии женского населения в мире. Одним из главных факторов развития данного заболевания является генетическая предрасположенность, на долю которой приходится от 5 до 10% случаев всех злокачественных новообразований этой локализации.

В группах пациентов с клиническими признаками наследственного РМЖ мутации в генах BRCA1 и BRCA2 при использовании аналогичной панели маркеров встречаются с частотами от 10 до 25%. Эти гены относятся к высокопенетрантным, главной функцией которых является участие в поддержании целостности генома.

Цель. Изучение распространенности частот встречаемости шести наиболее частых мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 у пациенток с клиническими признаками наследственного рака молочной железы в популяции Юга России.

Материалы и методы. В исследование было включено 169 пациенток с установленным диагнозом и клиническими признаками наследственного РМЖ, проходивших лечение в стационаре ФГБУ «РНИОИ». Геномную ДНК выделяли из лейкоцитов периферической крови методом фенол-хло-

роформной экстракции. Детекцию мутаций проводили методом пиросеквенирования.

Определяли следующие мутации в гене BRCA1: 185delAG, 300T>G (C61G), 2080delA, 4154delA, 5382insC и в гене BRCA2: 6174delT.

Результаты. При проведении исследования мутантного статуса генов BRCA1/2 обнаружено 22 случая мутаций в гене BRCA1, что составило 13%. Из всего проанализированного спектра мутаций было выявлено три типа: BRCA15382 insC в 18 случаях или в 81,8%, BRCA1300T>G — 3 случая (13,6%) и в одном случае была выявлена мутация BRCA14154delA, что составило 4,5%. Мутации в гене BRCA2 в рамках нашего исследования не обнаружены.

При оценке роли клинических составляющих признаков наследственного РМЖ обнаружено, что у 10-ти пациенток с сочетанием двух признаков наследственного РМЖ во всех случаях присутствовали мутации в гене BRCA1. У четырех пациенток с мутацией 5382 insC (18%) в гене BRCA1 наблюдалось сочетание трех клинических признаков наследственного РМЖ (молодого возраста манифестации заболевания, онкологически отягощенного анамнеза и синхронного или метахронного рака). Одна пациентка (4,5%), носительница мутантного аллеля, имела в личном анамнезе рак яичников.

Анализ распределения мутаций в зависимости от возраста показал, что наиболее часто мутации BRCA1 встречаются среди пациенток в возрасте от 30—39 лет — 43,8%, в группе 40—49 лет — 6,25% и в группе старше 50 лет — в 9% случаев, что также подтверждает наличие наследственных признаков РМЖ.

Заключение. Результаты проведенного нами анализа наглядно демонстрируют качественный спектр и частоту встречаемости мутаций в генах BRCA1/2, аналогичную ранее проведенным исследованиям для популяции пациентов европейской части России.

Проведенная работа свидетельствует об адекватности использования данной панели маркеров для пациентов Юга России, не исключая ее расширения.

Биопсия сигнальных лимфатических узлов в комбинации с различными методами хирургического лечения больных раком молочной железы

Е.М. Бит-Сава^{1,2}, В.В. Егоренков¹, М.Г. Анчабадзе¹, А.О. Дамениа¹, О.А. Мельникова¹, Р.М. Ахмедов¹, М.А. Моногарова¹, М.С. Панина¹, А.А. Мелдо¹, Е.М. Зыков¹, В.В. Черноривцева¹, Л.В. Башкиров¹, К.В. Шелехова¹, В.М. Моисеенко¹
Место работы: ¹ГБУЗ «СПбКНПЦ СВМП (о)»; ²ГБОУВПО «СПбГПМУ», кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии, Санкт-Петербург, Россия
e-mail: bit-sava@mail.ru

Введение. Биопсия сигнальных лимфатических узлов (БСЛУ) позволяет добиться высокой диагностической информативности у больных раком молочной железы (РМЖ) без клинических данных за наличие метастазов в подмышечных лимфатических узлах (ЛУ). Использование БСЛУ в комбинации с одномоментными реконструктивно-пластическими операциями позволяет минимизировать объем хирургического вмешательства в аксиллярной области и улучшить качество жизни больных РМЖ.

Цель. Улучшение результатов хирургического лечения больных РМЖ.

Материалы и методы. В исследование включены 47 больных РМЖ cT1-2N0M0 (средний возраст — 51 год), которым была выполнена БСЛУ и радикальная резекция молочной железы с/без маммопластикой лоскутом широчайшей мышцы спины или подкожная мастэктомия с одномоментной установкой эндортеза. Для подтверждения категории cN0, помимо маммографии, ультразвукового исследования и эластографии, были выполнены магнитно-резонансная томография (МРТ), позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ). В опухоль молочной железы за день до операции вводился радиоактивный фармакологический препарат (РФП) Tc99m-технефит с последующей скintiграфией сигнального ЛУ на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе (ОФЭКТ). Интраоперационная идентификация сигнального ЛУ проводилась при помощи гамма-детектора.

Результаты. В ходе операции в 80,9% удалялось 2–3 лимфатических узла, в 8,5% (у 4 из 47 больных) были обнаружены метастазы в сигнальных ЛУ. При использовании МРТ и ПЭТ-КТ (n=14), по результатам срочного и окончательного гистологического исследования, метастазов в сигнальных ЛУ не выявлено, ЛНР не было. Частота ложнонегативных результатов (ЛНР) равнялась 8,5% (у 4 из 47 больных). Частота послеоперационных осложнений (лимфорея) составила 2,1%. **Заключение.** Дополнительное использование МРТ и ПЭТ-КТ позволяет уточнить статус аксиллярных ЛУ и значимо повысить чувствительность метода БСЛУ. Низкая частота ЛНР позволяет применять методику БСЛУ у больных РМЖ с клинически негативными аксиллярными ЛУ независимо от метода хирургического лечения.

Эпидемиологические аспекты первично-множественного поражения молочной железы в Азербайджанской республике

доц. С.Э. г. Рагимзаде¹, В.Н. Алиева¹, Р.Э. Керимбеги¹, Б.Э. Нагизаде¹

Место работы: ¹Национальный Центр Онкологии, г. Баку
e-mail: vafa91@mail.ru

Актуальность. Актуальность проблемы первично-множественных новообразований связана с повсеместно регистрируемым за последние годы увеличением числа больных с данной патологией. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями у женщин Азербайджанской Республики РМЖ занимает первое место (более 30%). Частота первично-множественного поражения молочной железы среди больных в мире составляет 3,6–6% и имеет тенденцию к росту.

Цель. Изучение и оценка эпидемиологических аспектов при первично-множественном поражении молочной железы в Азербайджанской Республике.

Материалы и методы. Эпидемиологическое исследование выполнялось на основе Национального регистра онкологических заболеваний Азербайджана. В исследование было включено 82 больных с диагнозом «Первично-множественный рак молочной железы» за период с 2015 по 2016 г. включительно, в возрасте от 35 до 77 лет, средний возраст составил 51±0,6 год.

Результаты. При изучении частоты первично-множественного поражения молочной железы из 2 100 первичных пациентов выявлено 82 случая (3,9%). Частота метакронного варианта развития опухолевого процесса составила 70% (57 случаев), синхронное поражение наблюдалось

у 30% (25 случаев). При синхронном поражении первое место по локализации занимает щитовидная железа (10 из 25 случаев — 40%). В ходе исследования было установлено наиболее частое сочетание рака молочной железы с поражением яичников, эндометрия, шейки матки, щитовидной железы, реже имели место другие локализации. У 24 (29,2%) наблюдалось сочетание рака молочной железы и яичников. Средний возраст составил 55 лет. У 20 больных (24,4%) наблюдалось сочетание рака молочной железы и эндометрия. Средний возраст — 56 лет. У 12 больных (14,6%) наблюдалось сочетание рака молочной железы и щитовидной железы. Средний возраст — 52 года. У 8 больных (9,8%) наблюдалось сочетание рака молочной железы и шейки матки. Средний возраст — 53 года. У 4 (4,9%) — сочетание с раком почек, у 4 (4,9%) — с раком кожи, у 3 (3,7%) — с раком толстого кишечника, у 2 (2,4%) — с раком головного мозга, у 2 (2,4%) — с лимфомой, у 2 (2,4%) — с раком желудка, у 1 (1,3%) — остеосаркома. При метакронном варианте развития период выявления второго поражения диагностирован в течение первых пяти лет жизни — у 57,1% пациентов, в период от 5 до 10 лет — у 28,5%, от 10 — до 35 лет — у 14,4% больных. **Заключение.** При изучении эпидемиологических аспектов первично-множественного поражения молочной железы в АР в клинической картине преобладает метакронный вариант развития опухолевого процесса — 70%. Срок выявления второго поражения составляет от 1 до 35 лет. Частота встречаемости в АР за период 2015–2016 гг. включительно составляет 3,9%. Чаще всего наблюдается сочетание рака молочной железы с раком яичников (29,2%), раком эндометрия (24,4%), раком щитовидной железы (14,6%), раком шейки матки (9,8%). Это доказывает необходимость пожизненного мониторинга онкологических больных

Собственный опыт проведения реконструктивно-пластических операций на молочной железе

А.А. Волченко¹, Э.И. Кабулиева¹

Место работы: ¹ФГАУ лечебно-реабилитационный центр Минздрава России
e-mail: elmira.kabulieva.92@mail.ru

Введение. Радикальная мастэктомия на протяжении многих лет остается основным видом хирургического лечения при раке молочной железы (РМЖ). Это приводит к серьезной физической и психо-эмоциональной травме. Реконструкция молочной железы значительно улучшает качество жизни таких пациенток. Первичные реконструктивно-пластические операции при РМЖ подразумевают под собой два следующих друг за другом этапа — онкологический и реконструктивно-пластический. Использование силиконовых эндопротезов в комбинации с сетчатым имплантатом, ацеллюлярным дермальным матриксом (ADM) или собственными тканями позволяет одномоментно реализовать эти два этапа. Метод реконструкции может быть выбран в зависимости от желания пациентки, показаний и возможностей хирурга. Основной целью данного метода является увеличение и формирование межпекторального пространства для силиконового эндопротеза при помощи большой грудной мышцы, передней зубчатой мышцы, сетчатого имплантата, ADM. В настоящее время для формирования ложа над мышцами широко используется диэпидермизированный лоскут молочной железы, который в сочетании с имплантом и сетчатым эндопротезом позволяет свести к минимуму травматизацию большой грудной мышцы. Сетчатые имплантаты используют в реконструк-

ции молочных желез сравнительно недавно, в то время как в абдоминальной хирургии, давно известны возможности их применения. В зависимости от вида использованного материала различают сетчатые имплантаты из полипропилена, политетрафторэтилена и комбинированные — из пролена и викарила. Благодаря своей структуре они достаточно хорошо прорастают окружающими тканями и держат каркас. ADM — субстанция, обработанная в специальных растворах и лишенная антигенности и чужеродности, производная дермального слоя кожи человека, свиньи или крупного рогатого скота. К сожалению, достаточно высокая стоимость ADM не позволяет повсеместно его использовать.

Материалы и методы. В центре онкопластической хирургии молочной железы ФГАУ ЛРЦ с 2015 по 2017 г. выполнено 240 комбинированных реконструкций молочной железы с использованием аутопластики, экспандеров, силиконовых эндопротезов и сетчатых имплантов по поводу рака молочной железы.

Количество отсроченных реконструкций составило 10% (24), одномоментных двухэтапных — 65% (156), одномоментных с реконструкцией силиконовыми эндопротезами и сетчатыми имплантами — 15% (36) и одномоментных с применением силиконовых эндопротезов, сетчатых имплантов в сочетании с аутопластикой — 10% (24). Всем пациентам было проведено комплексное лечение, состоящее из хирургического этапа комбинации лучевых и лекарственных методов. Срок наблюдения за пациентами составил 1,5 года.

Результаты. За время наблюдения не было выявлено ни одного рецидива онкологического заболевания. В 70—80% случаях был получен отличный косметический результат. В 20% — хороший. В послеоперационном периоде у 9 пациентов развились ранние послеоперационные осложнения. Из них 4 случая частичного некроза кожных покровов и 5 случаев инфекционных осложнений.

Выводы. Реконструктивно-пластические операции позволяют реализовать как радикальную программу хирургического лечения рака молочной железы, так и реабилитационный этап с учетом индивидуальных анатомических особенностей пациентки, стадии онкологического процесса и планируемого дальнейшего лечения.

Комплексная диагностика доброкачественных заболеваний молочной железы при эндометриоз-ассоциированном бесплодии

Е. Н. Вандеева¹, А. Э. Протасова¹, И. А. Солнцева¹
Место работы: ¹ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России ГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет» ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург
e-mail: katvan1983@mail.ru

Неуклонный рост заболеваний репродуктивной системы женщины отмечен повсеместно. Все чаще встает вопрос о комплексной диагностике молочной железы при сочетанной патологии органов репродуктивной системы современными ультразвуковыми методами.

Цель. Оптимизировать комплексную диагностику доброкачественных заболеваний молочной железы при эндометриоз-ассоциированном бесплодии.

Материалы и методы. Проведено ультразвуковое исследование молочной железы 40 пациенток, от 25 до 35 лет, проходивших лечение с 2011 по 2015 г. по поводу эндометриоз-ассоциированного бесплодия в ФГБУ «СЗФМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Результаты. Средний возраст больных составил 30 лет ($\pm 4,6$). Пациенткам выполнено ультразвуковое исследование на аппарате Logic E9 XD clear GE с использованием конвексного датчика C1-6-D с технологией XDclear, с диапазоном частот 1,7—6,0 МГц, с использованием В-режима и режима соноэластографии, на 5—7 день менструального цикла в зависимости от индивидуальных особенностей пациенток. Классификацию форм ФКБ проводили согласно МКБ-10. Соноэластографическое заключение — с использованием международной классификации BI-RADS, согласно которой все результаты исследований разделяются на категории с учетом потенциального риска злокачественности.

Основной сопутствующей патологией у данной группы пациенток была фиброзно-кистозная болезнь молочной железы (ФКБ). Только у 3 (7,5%) пациенток заболеваний молочной железы не выявлено BI-RADS I. Остальные 37 имели сопутствующую патологию молочной железы, что составило 92,5% случаев. У 31 пациентки установлено BI-RADS II: 15 (37,5%) случаев, ФКБ с преобладанием железистого компонента, и 16 (40%) — с преобладанием кистозного компонента.

У 2 (5%) женщин BI-RADS III, у BI-RADS IV — 1 (2,5%). BI-RADS V не выявлено. ФКБ с заключением BI-RADS II, BI-RADS III, BI-RADS IV встречалась в группе пациенток с эндометриозом III—IV стадии на 40% чаще, чем в первой группе пациенток с эндометриозом I—II стадии при эндометриоз-ассоциированном бесплодии.

Заключение. Использование комплексных методов лучевой диагностики молочной железы улучшает возможности персонифицированного подхода для дальнейшего наблюдения за патологией молочной железы при эндометриоз-ассоциированном бесплодии, для поиска предикторных факторов с целью профилактики заболеваний органов репродуктивной системы.

Оценка рецидивов филлодных опухолей молочной железы по результатам работы цитологической лаборатории КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»

О. Г. Григорук^{1,3}, А. Ф. Лазарев^{1,3}
Место работы: ¹Алтайский филиал ФГБНУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина; ²КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; ³Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
e-mail: cytolakod@rambler.ru

Особенностью филлодных опухолей (Phyllodes tumor) является повышенная склонность к рецидивированию.

Цель. На основании ретроспективного анализа данных цитологического обследования пациенток с филлодными опухолями молочной железы провести оценку развития рецидивов.

Материалы и методы. В исследование включено 120 пациенток с филлодными опухолями, диагностированных цитологическим методом, пролеченных в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» за 28 лет. При цитологическом исследовании использовали метод окрашивания по Паппенгейму. Учитывая данные последующего гистологического исследования операционного материала и данные канцер-регистратора диспансера, ретроспективно оценивали возможности рецидивирования филлодных опухолей.

Результаты исследования. Возраст пациенток колебался от 11 до 78 лет. Пациентки с доброкачественной филлодной опухолью в среднем на 20 лет были моложе, чем при злока-

чественных формах. Доброкачественные филоидные опухоли диагностированы у 84 (70%) пациенток, с пограничными формами наблюдали 15 (12,5%) больных, злокачественными — 21 (17,5%). Злокачественные формы филоидной опухоли от числа всех больных злокачественными опухолями молочной железы ($n=7254$) за этот период, диагностированных цитологическим методом, составили 0,29%. Рецидивы доброкачественной формы филоидной опухоли составили 7 (8,3%) наблюдений, пограничной формы филоидной опухоли — 4 (26,7%), злокачественной формы — 4 (19%). Соответствие рецидивной опухоли по своему строению первичной опухоли отмечено в большинстве наблюдений, однако в 4 (26,7% от всех рецидивов) случаях был отмечен процесс клеточной трансформации саркоматозного превращения 2-х доброкачественных и 2-х пограничных опухолей. Рецидивирование отмечено в сроки от 2 до 31 месяцев. Метастатических поражений злокачественных филоидных опухолей не отмечено.

Заключение. По результатам работы цитологической лаборатории рецидивирование филоидных опухолей отмечено в 12,5% всех наблюдений, в четырех из пятнадцати рецидивов (26,7%) отмечена трансформация в саркому.

Хирургическая реабилитация больных раком молочной железы с использованием аутологичного пластического материала

И.В. Решетов¹, В.В. Осипов¹, В.А. Хияева¹

Место работы: ¹кафедра онкологии и пластической хирургии ФГБОУ ДПО ИПК ФМБА России, ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России
e-mail: xva85@mail.ru

Цель. Разработка и оценка эффективности метода хирургической реабилитации больных раком молочной железы, заключающегося в интраоперационной профилактике длительной лимфореи и развития вторичных лимфатических отеков верхней конечности у пациенток после радикальных операций с использованием новой хирургической методики, основанной на применении аутологичного пластического материала.

Материалы и методы. В исследование вошла 181 женщина. Основная группа ($n=100$) — больные, которым была применена новая разработанная хирургическая методика с применением «составного» мышечного лоскута, сформированного из малой грудной мышцы, передней зубчатой мышцы и широчайшей мышцы спины. При этом малая грудная мышца отсепаивается от места прикрепления к 3—5 ребрам и ротируется на область подключично-подмышечных сосудов, фиксируется латексным тканевым клеем. Контрольная группа ($n=81$) получила только стандартную радикальную операцию. У всех пациенток операция заканчивалась установкой дренажа в аксиллярную область. Критерием для удаления дренажа послужило количество выделяемой лимфы, меньшее либо равное 40 мл. Оценивались объем и сроки послеоперационной лимфореи. Оценивалась зависимость длительности и объема лимфореи от конституциональных, физиологических особенностей, сопутствующих заболеваний, полученного предоперационного лечения. Показатели сравнивались в обеих группах. Также изучены длительность лимфореи после удаления дренажа, частота развития раневых осложнений, оценка состояния функции руки, частот развития вторичных лимфатических отеков верхней конечности.

Результаты. Использование предлагаемой методики позволяет сократить объем лимфореи после лимфодиссекций

по поводу рака молочной железы, а также сократить сроки дренирования. Спустя 2 месяца после операции наступила полная профессиональная реабилитация пациентов. Частота вторичных лимфатических отеков руки в основной группе ниже на 34,79% в сравнении с контрольной.

Заключение. Полученные результаты показали эффективность разработанного метода в отношении сокращения сроков и объема послеоперационной лимфореи, а также предотвращения развития ранних и поздних послеоперационных осложнений, в том числе лимфедемы (отека) верхней конечности. Таким образом, применение данной методики позволяет улучшить качество жизни больных раком молочной железы, сократить сроки пребывания в стационаре и послеоперационной реабилитации. Показания к подобным операциям зависят от стадии заболевания и выполняются, когда необходима полномасштабная трехзональная лимфаденэктомия.

Результаты видеоторакоскопической парастернальной лимфаденэктомии при раке молочной железы

О.С. Терешин¹, К.И. Кулаев¹, И.В. Удовиченко¹, Д.Н. Булынский¹, Н.В. Мигранова¹, И.И. Гриша¹, В.В. Самылов¹

Место работы: ¹Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины, г. Челябинск
e-mail: grisha_inna@mail.ru

Цель. Оценка отдаленных результатов выполнения видеоторакоскопической парастернальной лимфаденэктомии при раке молочной железы.

Материалы и методы. За период с 2007 по 2010 год в онкологическом отделении опухолей молочной железы ГБУЗ ЧОКОД было пролечено 1708 пациенток с первичным раком молочной железы I—IV стадии. Всем пациенткам выполнялось УЗИ регионарных лимфоузлов, включая парастернальные. Показания к видеоторакоскопической парастернальной лимфаденэктомии (ПЛАЭ) выставлены у 22 пациенток (1,3% первичных больных). Видеоторакоскопическая ПЛАЭ выполнялась одномоментно мастэктомией или радикальной секторальной резекцией, через один разрез. В 6 случаях метастатическое поражение парастернального коллектора было подтверждено КТ грудной клетки и ТАБ (с ультразвуковой навигацией) с цитологическим исследованием, лечение начато с неoadъювантной химиотерапии. Оставшимся 13 пациенткам верифицировать поражение парастернального коллектора до операции не удалось, и стадия заболевания была определена только по результатам операции. Гистологическая верификация метастатического поражения парастернальных лимфоузлов была получена у 9 пациенток (40,9%), включая 6 с проведенной НАПХТ (у всех них жизнеспособных опухолевых клеток в парастернальных лимфоузлах не найдено). Таким образом, увеличение стадии заболевания после проведения оперативного лечения произошло только у 3 пациенток.

Результаты. Средний возраст пациенток составил 48 лет. По иммунологическому статусу опухоли преобладали люминальный тип В, Her2-негативный — 8 (36,4%) и люминальный тип А — 8 (36,4%); тройной негативный тип — 3 (13,6%), люминальный тип В, Her2-позитивный — 1 (4,5%), у 3 пациенток (13,6%) нет данных ИГХ-исследования. До оперативного лечения I стадия была установлена у 3 пациенток (13,6%), II стадия — у 10 (45,5%), III — у 9 (40,9%); IV — ни у кого (0%). У 9 пациенток опухоль располагалась во внутренних

квадрантах, у 7 — в наружных, у 6 — на границе верхних квадрантов. После оперативного лечения у 3 пациенток стадия заболевания повышена со II до III за счет поражения парастерального коллектора. У 5 регулярно наблюдававшихся в послеоперационном периоде пациенток с гистологически верифицированными пораженными парастеральными лимфоузлами зарегистрировано отсутствие данных за рецидив заболевания и метастатический процесс в течение 6 лет, 4 из них получали НАПХТ. У 2 пациенток с гистологически верифицированным метастатическим поражением парастерального лимфоколлектора, получавших НАПХТ, зарегистрирована смерть от генерализации заболевания через 2 года после окончания комплексного лечения, у 1 из них через год после оперативного лечения был выявлен метастатический рак контралатеральной молочной железы. Состояние 2 пациенток на данный момент неизвестно, данных о смерти нет.

Выводы. Частота клинических (УЗИ, КТ) признаков метастатического поражения парастеральных лимфоузлов составила 1,3% от общего числа первичных пациенток, частота гистологически подтвержденного поражения — менее 1%. После НАПХТ у 6 пациенток (всех с НАПХТ) при гистологическом исследовании жизнеспособных опухолевых клеток в парастеральных лимфоузлах не найдено, что позволило исключить эту зону из полей облучения. При выполнении видеоторакоскопической парастеральной лимфодиссекции увеличение стадии заболевания произошло у 3 пациенток из 22.

Водоструйная липосакция у больных раком молочной железы с лимфедемой верхней конечности

Д.Б. Сидоров¹, Т.И. Грушина¹

Место работы: ¹ГБУЗМ Московский научно-практический центр медицинской реабилитации, восстановительной и спортивной медицины ДЗМ, г. Москва, РФ
e-mail: tgrushina@gmail.com

Цель. Повысить эффективность лечения поздней лимфедемы верхней конечности у больных раком молочной железы.

Материалы и методы. 80 больных раком молочной железы I—III b стадии, в возрасте от 30 до 55 лет, перенесших радикальное противоопухолевое лечение и не имеющих признаков прогрессирования заболевания, с поздней лимфедемой верхней конечности II—IV степени после добровольного согласия были включены в исследование и методом случайной выборки разделены на 2 сопоставимые группы. 40 больных (1 группа) получили в течение 14 дней методы, улучшающие дренажную функцию лимфатической системы, усиливающие тонус лимфатических сосудов и скорость лимфооттока: локальные низкочастотные электро- и магнитотерапия, пневматическая компрессия, лимфодренажный массаж, лечебная гимнастика. 40 больным (2 группа) была проведена водоструйная липосакция по методике Y. G. Ilouz, при выполнении которой в качестве композиции для инфильтрации зоны операции был использован собственный запатентованный состав. Обоснованием для липосакции служило положение о том, что хроническая лимфедема трансформируется из накопления лимфатической жидкости в увеличенное отложение подкожного жира.

Результаты. Оценка результатов лечения лимфедемы проводилась по показателям уменьшения объема конечности при водной плетизмографии и ультразвуковом исследовании мягких тканей. Осложнения хирургического лечения — по рейтинговой шкале Clavien-Dindo. У больных 1 группы

уменьшение объема конечности при лимфедеме II ст. составило $54,8 \pm 3,2\%$, III ст. — $28,5 \pm 8,5\%$, IV ст. — $47,9 \pm 3,5\%$ ($p < 0,05$). У больных 2 группы: $72,0 \pm 1,6\%$, $78,1 \pm 1,9\%$ и $67,0 \pm 3,6\%$ соответственно ($p < 0,05$). По данным ультразвукового исследования, уменьшение толщины подкожно-жировой клетчатки отмечалось у больных в обеих группах, но было более выражено во 2 группе. У них толщина подкожно-жировой клетчатки всей конечности уменьшилась в среднем на 29,5%: на предплечье — на 35,7% ($p < 0,05$), на кисти — на 7%. Качественная оценка показала снижение экзогенности тканей, улучшение их контрастности и дифференцировки, уменьшение количества межтканевых жидкостных структур, что имело более выраженный характер у больных 2 группы. Осложнения водоструйной липосакции I степени по шкале Clavien-Dindo (т.е. не требующие специального лечения) были отмечены у 4 (10%) больных.

Выводы. Водоструйная липосакция — малотравматична, имеет объективно доказанную эффективность при лечении поздней лимфедемы верхней конечности II—IV степени у больных раком молочной железы.

Диагностическая значимость растворимого фрагмента рецептора эпидермального фактора роста при раке молочной железы

Л.М. Шишло¹, В.И. Прохорова¹, Н.Н. Антоненкова¹, Т.П. Цырусь¹, С.В. Ланно¹, О.В. Готько¹, Л.А. Зайцева¹, О.А. Грицкова¹

Место работы: ¹Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь
e-mail: lshishlo@rambler.ru

Цель. Оценка диагностической значимости сывороточного уровня HER2/neu при раке молочной железы (РМЖ), что позволит разрабатывать новые неинвазивные подходы к решению задач диагностики и лечения пациенток данного профиля.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили данные о 95 пациентках ($57,0 \pm 12,6$ лет) с впервые установленным диагнозом РМЖ I—IV стадии и 30 пациентках с доброкачественными новообразованиями молочных желез (ДНМЖ) (очаговая мастопатия, фиброаденома) ($38,7 \pm 11,6$ лет). Группу контроля составили 50 клинически здоровых женщин. Методом иммунохемилюминесцентного анализа в сыворотке крови клинически здоровых женщин, пациенток с РМЖ и ДНМЖ определено содержание HER2/neu. Иммуногистохимическим методом исследована экспрессия данного рецептора в опухолевой ткани молочных желез пациенток с РМЖ. Полученные данные обработаны непараметрическими методами статистического и ROC-анализа.

Результаты. Определены концентрации HER2/neu в сыворотке крови пациенток, страдающих РМЖ ($12,6$ ($10,6$; $14,5$); $\text{max}=83,4$ нг/мл), ДНМЖ ($11,4$ ($9,8$; $12,7$); $\text{max}=15,7$ нг/мл) и клинически здоровых женщин ($9,6$ ($9,0$; $10,9$); $\text{max}=14,6$ нг/мл). Статистически значимые различия наблюдались по содержанию рецептора в группах клинически здоровых женщин и женщин с РМЖ ($p_{\text{Mann-Whitney}} < 0,0001$), а также РМЖ и ДНМЖ ($p_{\text{Mann-Whitney}} = 0,015$). При проведении ROC анализа в группах женщин с ДНМЖ и РМЖ были получены следующие значения диагностической чувствительности и специфичности: ДС=95,0%; ДЧ=38,3%; AUC=0,673 $\pm$ 0,058; $p=0,016$ (при уровне разделения 13,7 нг/мл), в группах клинически здоровых женщин и жен-

щин с РМЖ: ДС=95,8%; ДЧ=61,7%; AUC=0,818±0,035; $p<0,001$ (при уровне разделения 12,3 нг/мл).

При проведении корреляционного анализа высокие концентрации HER2/neu в сыворотке крови женщин с РМЖ статистически значимо были связаны с большим размером опухоли ($R=0,29$; $p=0,005$), наличием отдаленных метастазов ($R=0,33$; $p=0,001$), более высокой стадией опухолевого процесса ($R=0,43$; $p=0,0002$), а также высокой экспрессией HER2/neu в опухолевой ткани ($R=0,22$; $p=0,044$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что растворимый фрагмент рецептора HER2/neu в определенной степени отражает уровень тканевой экспрессии первичной опухоли РМЖ, имеет важное значение при оценке распространенности опухолевого процесса и может стать достаточно адекватным неинвазивным маркером в дополнение к классическим лабораторным тестам при диагностике и мониторинге на этапах специального лечения.

Этнические особенности трижды негативного рака молочной железы в Республике Узбекистан

Г.Ф. Мирюсупова¹

Место работы: ¹9 Лечебно-диагностический центр Минобороны России

e-mail: gulya_uz2003@rambler.ru

За последнее десятилетие рак молочной железы прочно занимает первое место в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований у женщин в Республике Узбекистан.

Цель. Изучение этнических особенностей трижды негативного рака молочной железы среди женщин, проживающих на территории Узбекистана.

Материалы и методы. в исследование были включены 800 больных раком молочной железы, из которых в 161 (20,1%) случае был зарегистрирован трижды негативный подтип опухоли. Все больные трижды негативным раком молочной железы были разделены на 2 группы: 1 группа $n=86$ (53,4%) — больные этнически коренной народности (узбеки), 2 группа $n=75$ (46,6%) — больные некоренных народностей.

Результаты. Среди пациенток 1 группы средний возраст составил $48,4\pm 12$ лет, 2 группы — $52,4\pm 10,6$ лет. При изучении степени дифференцировки рака молочной железы (G): у больных 1 группы G1 — 1,7%, G2 — 53,3%, G3 — 45%. У пациенток 2 группы данные показатели составили: G1 — 9,6%, G2 — 32,7%, G3 — 57,7%. При проведении иммуногистохимического анализа опухоли у больных 1 группы среднее значение индекса Ki 67 составило 60%, у больных 2 группы — 55,6%. По распространенности рака молочной железы среди больных 1 группы: I А ст. составили 15%, II А ст. — 32,6%, II В ст. — 16,3%, III А ст. — 14%, III В ст. — 16,3%, III С ст. — 2,3%, IV ст. — 3,5%. Среди пациенток 2 группы рак молочной железы: I А ст. составили — 8%, II А ст. — 42,7%, II В ст. — 26,6%, III А ст. — 6,7%, III В ст. — 9,3%, III С ст. — 6,7%.

Выводы. Частота встречаемости трижды негативного рака молочной железы на территории Республики Узбекистан несколько выше, чем среди европейских и российских женщин. Женщины коренного этноса страдают данным подтипом рака молочной железы чаще, чем пациентки других народностей. Возраст заболевших в среднем до 50 лет и на 4 года моложе, чем среди пациенток некоренного этноса. Опухоль, среди заболевших трижды негативным раком молочной железы у больных коренной народности более чем в 50% случаев характеризуется местнораспространенной и диссе-

минированной формой заболевания. Отмечена редкая частота высокодифференцированного рака молочной железы и высокие показатели индекса пролиферативной активности в опухолевой клетке Ki67 среди пациенток коренного этноса.

Опыт внедрения микрохирургической техники в реконструкции молочной железы

И.В. Овчинникова¹, проф. А.Х. Исмагилов¹, А.М. Гимранов¹, М.А. Бусыгин¹

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

e-mail: www.irina.o@mail.ru

Цель. Оценить достоинства и недостатки различных методов реконструкции молочной железы собственными тканями с применением микрохирургической техники; оптимизировать выбор метода реконструкции и донорских сосудов для наложения микрососудистого анастомоза.

Материалы и методы. Работа основана на наблюдениях за 35 пациентками с РМЖ, которым была выполнена реконструкция молочной железы с применением микрохирургической техники. Пациентки были прооперированы в отделении маммологии и пластической хирургии РКОД в 2016—2017 гг. Возраст пациенток — от 30 до 51 года.

Выполнена 31 одномоментная и 4 отсроченные реконструкции. 5 пациенткам выполнена пластика TRAM-лоскутом с дополнительной васкуляризацией, 3 пациенткам — пластика свободным TRAM-лоскутом, 28 пациенткам — пластика DIEP-лоскутом (24 одномоментные и 4 отсроченные реконструкции).

Всем пациенткам при одномоментной реконструкции выполнялась радикальная мастэктомия, а при опухолях центральной и медиальной локализации — видеоторакоскопическая парастернальная лимфаденэктомия (ВТСПЛАЭ). В процессе операции использовался операционный микроскоп OPMI Vario 700 Carl Zeiss.

Микрососудистые анастомозы накладывались конец-в-конец между нижними эпигастальными и внутренними грудными сосудами, между нижними эпигастальными и торако-дорзальными сосудами или их ветвями к передним зубчатым мышцам. В 5 случаях для формирования второго венозного анастомоза в подмышечной области использовалась латеральная грудная вена.

В 5 случаях пластики TRAM-лоскутами «с подкачкой» производился забор лоскута на контрлатеральной прямой мышце живота и накладывались анастомозы между глубокими нижними эпигастральными сосудами ипсилатеральной прямой мышцы живота и внутренними грудными сосудами, забранными торакоскопически после проведения ВТСПЛАЭ. В 3 случаях пластики свободным TRAM-лоскутом и в 19 случаях одномоментной пластики DIEP-лоскутом накладывались 2 пары анастомозов: между глубокими нижними эпигастральными сосудами ипсилатеральной прямой мышцы живота и внутренними грудными сосудами, забранными торакоскопически после проведения ВТСПЛАЭ, и между глубокими нижними эпигастральными сосудами контрлатеральной прямой мышцы живота и торако-дорзальными сосудами. При отсроченной пластике DIEP-лоскутом у 4 пациенток также накладывались 2 пары анастомозов, только внутренние грудные сосуды выделялись открытым способом с резекцией третьего ребра. В 5 случаях одномоментной пластики DIEP-лоскутом анастомозы формировались только между контрлатеральными нижними эпигастральными сосудами и торако-дорзальными сосудами (3 случая) или их ветвями к передним зубчатым мышцам (2 случая).

Результаты. Интраоперационных осложнений при выполнении операций не отмечалось. Во всех случаях лоскуты к концу операции были жизнеспособны. В 5 случаях пластик DIEP-лоскутом кровоснабжение пересаженного лоскута оценивалось с применением системы интраоперационной визуализации (цифровой ангиограф) SPY, что значительно облегчило работу и помогло визуализировать ишемизированные участки интраоперационно.

При наложении микрососудистых анастомозов интраоперационно в 2 случаях отмечалась непригодность внутренних грудных сосудов в качестве донорских (в 1 случае отмечалось выраженное послелучевое истончение стенки вены, а в другом — критически малый диаметр обеих вен — менее 0,5 мм). В этих случаях были наложены анастомозы только с торакодорзальными сосудами.

В группе пациенток с пластикой TRAM-лоскутом с дополнительной васкуляризацией в послеоперационном периоде отмечался 1 краевой некроз лоскута, а также практически у всех пациенток отмечался выраженный дискомфорт в области передней брюшной стенки.

В группе пациенток с пластикой свободным TRAM-лоскутом некрозов лоскутов не было, дискомфорт в области передней брюшной стенки был меньше, чем в предыдущей группе.

В группе пациенток с пластикой DIEP-лоскутом отмечалось: 1 полный некроз лоскута на 3 сутки после операции, 1 краевой некроз лоскута, 1 некроз сохраненной кожи молочной железы. А также у 2 пациенток на 2-й день после операции отмечался тромбоз венозного анастомоза, что потребовало повторного оперативного вмешательства (переналожене венозного анастомоза). В этих случаях лоскуты удалось сохранить. Дискомфорт в области передней брюшной стенки у всех пациенток был гораздо меньше, чем в двух предыдущих группах.

Заключение. Мы посчитали возможным поделиться нашим опытом, так как считаем, что в настоящее время нет универсального решения вопроса о выборе метода пластики собственными тканями и нет четкого мнения о приоритете тех или иных сосудов в качестве донорских.

При применении TRAM-пластики с дополнительной васкуляризацией, несмотря на улучшение кровоснабжения лоскута, сохраняются отрицательные моменты TRAM-пластики (ослабление передней брюшной стенки, выраженный послеоперационный дискомфорт, нарушение контуров молочной железы «ножкой» лоскута) и удлиняется время операции за счет наложения микрососудистого анастомоза. В связи с чем в нашей клинике мы склонны рассматривать данный метод как переходный к свободным пластикам. Метод свободной пластики TRAM-лоскутом — следующий шаг в эволюции методик пластики собственными тканями, при нем отмечается большая мобильность лоскута при моделировании молочной железы и меньший дискомфорт в области передней брюшной стенки, но сохраняется выраженная морбидность донорской зоны.

Следующий шаг в улучшении эстетических результатов — пластика DIEP-лоскутом. Минусом является достаточно сложный забор лоскута. А достоинством то, что прямая мышца живота только рассекается и риск ослабления брюшной стенки и возникновения грыжи живота ничтожно мал. К тому же, по мере наработки опыта хирургической бригадой, мы отмечаем уменьшение времени операции и снижение процента осложнений.

В качестве донорских сосудов мы предпочитаем торакодорзальные сосуды (или их ветви). Во-первых, в связи с легкостью их выделения, во-вторых, в наших случаях они всегда

имели достаточный диаметр и достаточно прочную сосудистую стенку. Внутренние грудные сосуды всегда использовались нами в качестве вторых (дополнительных) донорских сосудов при пересадке достаточно больших лоскутов, либо лоскутов после срединной лапаротомии.

Лекарственный патоморфоз немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) в результате проведения неоадьювантной полихимиотерапии (нПХИТ)

Ю.Н. Лазутин¹, Т.О. Лантева¹, А.П. Харитонова¹, С.П. Пыльцин¹, Т.Г. Айрапетова¹, П.А. Анистратов¹, М.Х. Афаунов¹, Р.Г. Исаева¹, И.А. Лейман¹, А.В. Чубарян¹, А.С. Шогенов¹, М.А. Ганноева¹

Место работы: ¹ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт МЗ РФ
e-mail: pylserg@yandex.ru

Цель. Выявление особенностей морфологических изменений в опухолевой ткани НМРЛ под действием различных вариантов неоадьювантной терапии.

Материалы и методы. Клиническим материалом исследования послужили данные о результатах лечения 64 больных НМРЛ распределенных на две группы. Основную группу составили 32 больных, которым проведено 2 курса нПХИТ с добавлением внутривенных инфузий рекомбинантного гибридного белка альфа-фактора некроза опухолей тимозин-альфа 1; контрольную группу — 32 пациента, которым проведено 2 курса конвенциональной полихимиотерапии. Непосредственные результаты неоадьювантного лечения оценивали, используя критерии системы RECIST 1.1 (2009 г.) через 3, максимум 4 недели после его завершения. Полный ответ отмечен в 3 (9,4%) и 2 (6,2%) случаях, частичный в 14 (43,7%) и 13 (40,6%), стабилизация в 13 (40,6%) и 14 (43,7%), прогрессирование в 2 (6,2%) и 3 (9,4%) соответственно. Хирургическому лечению подверглись 29 (90,6%) пациентов в каждой из исследуемых групп.

Среди пациентов с частичным ответом плоскоклеточная карцинома наблюдалась в 28,5% и 21,4%; аденокарцинома в 17,9% в обеих группах. Послеоперационные образцы опухолевой ткани, полученные от больных с частичным ответом в сравниваемых группах, подверглись дополнительному иммуногистохимическому (ИГХ) исследованию с окрашиванием моноклональными антителами: CD3+Т-лимфоциты, CD20+пролиферирующие В-лимфоциты, CD34+/- клетки эндотелия. Для сравнительной полуколичественной оценки нами использовалась оригинальная 3-балльная шкала степени ИГХ экспрессии в препаратах: CD34+/- клеток эндотелия и CD3+Т-лимфоцитов. Экспрессия CD20+ оказалась одинаково мало выраженной и следовательно малодоступной для стратификации. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты. После оценки ИГХ препаратов от всех больных исследуемых групп в соответствии с предложенными градациями степеней экспрессии CD34+/- клеток эндотелия и CD3+Т-лимфоцитов последние распределились следующим образом. В основной группе существенно преобладала слабая экспрессия CD34+ — клеток эндотелия — 69,2% над умеренной — 30,8% (p=0,044) при полном отсутствии высокой степени экспрессии. В контрольной группе, наоборот, во всех случаях наблюдалась умеренная в 54,5% либо высокая экспрессия в 45,5%. В группе нПХИТ существенно превалировала слабая экспрессия CD3+ — клеток — 53,8% над высокой — 7,7% (p=0,014) как внутри группы, так

и при сравнении с контрольной группой — 18,3% ($p=0,034$). Умеренная экспрессия CD3+-клеток в сравниваемых группах отмечена в одинаковом количестве случаев — 38,4% и 36,4% соответственно. Высокая степень экспрессии CD3+ Т-лимфоцитов значительно чаще выявлялась в контрольной группе — 45,4% против 7,7% в основной ($p=0,017$).

В гистологической картине опухолей пациентов основной группы преобладал некротический процесс. В большинстве гистологических препаратов обнаруживались обширные очаги некроза, в котором видны опухолевые клетки-тени и обширные кровоизлияния. Опухолевые структуры оказались сохраненными по периферии некротических масс, интра- и перитуморальные стромальные фиброзные ткани и их эндотелиальный сосудистый CD34+ компонент выражены слабо. Воспалительная реакция выражена не резко с преобладанием CD3+ Т-лимфоцитарной инфильтрации над В-клеточной пролиферацией, которая представлена немногочисленными скоплениями В-лимфоцитов.

Общая морфологическая характеристика гистологических препаратов в контрольной группе представлялась следующей: лекарственный патоморфоз выражен частично, по преимуществу II степени, опухолевая паренхима сохраняется на большом протяжении, очаги некроза небольшие. В ткани опухоли преобладали реактивные процессы, представленные хорошо васкуляризированным фиброзом стромы опухоли, плотно охватывающим плоскоклеточные или железистые структуры опухолевой паренхимы и воспалительной реакцией с преимущественным преобладанием зрелых Т-лимфоцитов и в значительно меньшем количестве В-лимфоцитов. Таким образом, в группе nПХИТ лекарственный патоморфоз выражался в некрозе большей части опухоли, занимавшем до 70–80%. Процессы фиброобразования практически отсутствовали, а воспалительная реакция была выражена слабо.

Эндотелиальная сосудистая реакция на повреждение оказалась слабой в 69,2% или умеренной в 30,8%, также как и воспалительный компонент, представленный в основном Т-лимфоцитарной инфильтрацией — слабой в 53,8% и умеренной в 38,4%. Иными проявлениями характеризовался лекарственный патоморфоз в контрольной группе. Под воздействием конвенциональной химиотерапии до 50% опухолевой ткани сохранялось с небольшими очагами некроза. В ткани опухоли преобладающими реактивными процессами были хорошо васкуляризированный фиброз стромы опухоли, которым были «зажаты» структуры опухолевой паренхимы, и воспалительная инфильтрация с преимущественным преобладанием зрелых Т-лимфоцитов.

Заключение. Результаты морфологического исследования выявили качественно отличные проявления лекарственного патоморфоза НМРЛ под действием двух вариантов неоадьювантной терапии. Полученные данные позволяют считать, что добавление рекомбинантного гибридного белка альфа-фактора некроза опухолей тимозин-альфа 1к конвенциональной химиотерапии оказывает существенное повреждающее воздействие на опухоль, обладая цитотоксическим и антиангиогенным действием.

Отдаленные результаты лечения и изменения иммунного статуса пациентов аденокарциномой (АК) легкого при использовании IFN-γ в адьювантной химиоиммунотерапии

С.П. Пыльцин¹, Е.Ю. Златник¹, Ю.Н. Лазутин¹, Г.И. Загора¹, И.Н. Туркин¹, Т.Г. Айрапиева¹, А.В. Чубарян¹, П.А. Анистратов¹, И.А. Лейман¹

Место работы: 'ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт МЗ РФ

e-mail: pylserg@yandex.ru

Цель. Изучение 5-летней выживаемости и оценка динамики иммунного статуса при включении IFN-γ в адьювантную лекарственную терапию больных АК легкого.

Материалы и методы. Появление доступных для клинического применения рекомбинантных цитокинов открывает новые возможности для разработки и исследования биотерапевтических методик адьювантного лечения. Характерный профиль активности и токсичности IFN-γ делает его логичным кандидатом для совместного использования с цитотоксическими препаратами с целью повышения эффективности адьювантного лекарственного лечения. В исследование включено 63 пациента с морфологически верифицированными I–IIIA стадиями АК. Средний возраст составил 59 лет. Мужчин было 42 (66,7%), женщин — 21 (33,3%). Больные были рандомизированы на две группы, сопоставимые по основным антропометрическим и клиническим критериям. Основная — 33 пациента, адьювантная химиоиммунотерапия (АХИТ) с включением IFN-γ. После пневмонэктомии АХИТ в режиме: карбоплатин — AUC=5 в 1 день и этопозид — 100 мг/м² в 1, 3, 5 дни; IFN-γ — 500 тыс. МЕ/м², но не более 1 млн. МЕ на одно введение во 2, 4, 6 дни. После лобэктомии карбоплатин заменялся на цисплатин — 100 мг/м² в 1-й день. Контрольная группа — 30 больных, адьювантная химиотерапия в тех же режимах, но без применения IFN-γ. Проведено по 3 курса адьювантной терапии. Для оценки выживаемости в сравниваемых группах проанализированы кривые бессобытийной выживаемости, рассчитанные методом Kaplan-Meier, у больных с I–IIIA стадией аденокарциномы легкого. Различия между группами определялись методом log-rank test.

Оценку иммунного статуса проводили до начала адьювантного лечения, т.е. через 21 день после операции (в этот срок иммунный статус считали исходным), и после завершения курса в сроки, когда по данным общего анализа крови происходило восстановление лейкоцитов к нормальным значениям, обычно к началу следующего курса лекарственного лечения. Базовые данные о состоянии иммунной системы получены в результате обследования 56 клинически здоровых лиц обоего пола, давших добровольное согласие на выполнение иммунограммы.

Результаты. После второго курса выявлены статистически значимые различия. В основной группе по сравнению с контрольной достоверно увеличилось количество и лимфоцитов Т-хелперов ($34,1 \pm 0,7$ против $31,8 \pm 0,8$; $P < 0,05$). Противоположная динамика отмечена в отношении цитотоксических Т-лимфоцитов $26,2 \pm 0,6\%$ и $29,8 \pm 0,8\%$ соответственно, $P < 0,05$. При этом произошло статистически достоверное повышение ИРИ, равного $1,21 \pm 0,04$ в основной группе по сравнению с $1,04 \pm 0,016$ в контрольной ($P < 0,05$).

Проведение трех курсов АХИТ в основной группе вызвало увеличение показателя количества CD 4+ лимфоцитов до $36,6 \pm 0,5$ по сравнению с контрольной группой — $30,6 \pm 0,7$ ($P < 0,05$). Уровень CD8+ клеток постепенно снижался у больных основной группы и нарастал в контрольной группе — $25,2 \pm 0,6$ и $31,9 \pm 0,6\%$ соответственно ($P < 0,05$). При этом уровень Т-лимфоцитов в основной группе составил $54,5 \pm 0,7$ против $52,5 \pm 0,7\%$ в контрольной группе; $P < 0,05$).

При изучении бессобытийной выживаемости в обеих исследуемых группах за существующий период медиана бессобытийной выживаемости контрольной группе составила 52 месяца, в основной достигнута не была. При исследовании бессобытийной выживаемости выявлена выраженная тенден-

ция к увеличению показателей бессобытийной выживаемости на 13%, которая в группе адьювантной химиоиммунотерапии с внутривенным введением рекомбинантного интерферона-гамма (Ингарон) достигла 53% по сравнению с группой, в которой проводилась стандартная адьювантная химиотерапия, где она равняется 40%. Log-rank test $p=0,06807$.

Вывод. В целом проведение адьювантной химиоиммунотерапии с введением экзогенного рекомбинантного ИНФ-гамма ингарона позволило добиться устойчивого влияния на иммунный статус пациентов, характеризовавшегося нормализацией основных показателей клеточного иммунитета за исключением стойкого подавления активности CD 56+клеток — естественных киллеров, эффекторов врожденного иммунного ответа, постоянно наблюдавшейся и при проведении полихимиотерапии. Наиболее важным, на наш взгляд, проявлением иммунного действия ИНФ-гамма явилась ликвидация CD4+ -лимфоцитарной супрессии, т.к. полноценное функционирование субпопуляций Т-лимфоцитов хелперов обеспечивает регуляцию адаптивного клеточного иммунного ответа в виде его пролонгации, которая весьма необходима для действенного контроля микрометастатической фазы опухолевой болезни.

Опыт применения необратимого ингибитора тирозинкиназы афатиниба в терапии EGFR-позитивного НМРЛ

В.Е. Войццкий¹, В.В. Козлов¹

Место работы: ¹ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер», г. Новосибирск
e-mail: vadimkozlov80@mail.ru

В последние годы значительно расширились возможности диагностики и лечения онкологических заболеваний. Однако рак легкого на сегодняшний день остается ведущей причиной смерти в структуре ЗНО в мире [1], в том числе и в России [2]. Так, в Новосибирской области в 2015 г. рак легкого занимал 1-е место в структуре смертности от злокачественных новообразований, показатель летальности до года с момента установки диагноза составил 46,6%, на долю 3 и 4 стадий приходилось почти 65% диагностированных случаев [3]. В связи с этим поиски эффективных методов лечения местнораспространенных и метастатических форм немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) по-прежнему является одной из основных проблем современной онкологии.

Цель. Обобщить локальный опыт применения необратимого ингибитора тирозинкиназы афатиниба в качестве терапии у пациентов с НМРЛ с активирующими мутациями гена EGFR, который может представлять интерес для практических онкологов.

На базе онкологического отделения №3 ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер» применение афатиниба ведется с 2015 года. В период с 2015 по 2017 год лечение получили 13 человек. У всех пациентов был выявлен периферический рак легкого, гистологический тип — аденокарцинома.

Пациенты были условно разделены на две группы. Оценка эффективности терапии афатинибом осуществлялась в соответствии с критериями RECIST 1.1

1 группа — пациенты, ранее не принимавшие ингибиторы тирозинкиназы. Таких пациентов было 6. Афатиниб в первой линии терапии применялся у 4 больных, еще двое пациентов начали прием афатиниба после лечебной ПХТ. Начальная доза для всех пациентов составила — 40 мг. Из них двое пациентов

продолжают принимать 40 мг, у троих редуцировали дозу до 30 мг, у одной пациентки — до 20 мг, которая принимает препарат на протяжении 18 мес. без прогрессирования заболевания. В данной группе длительность лечения составила: 1 пациент — 4 мес., 2 пациента — 5 мес., 1 пациент — 7 мес., 1 пациент — 9 мес., 1 пациент — 18 мес. Все больные в настоящее время без прогрессирования болезни.

2 группа — пациенты, переведенные на афатиниб после прогрессирования на ингибиторе 1-го поколения тирозинкиназы — гефитинибе. Таких пациентов было 7, четверо пациентов были сразу переведены на афатиниб, троим пациентам проведена ХТ, затем они также были переведены на афатиниб. 3 пациента из 2 группы прогрессировали за счет мтс в головной мозг, у них применялась конформная ЛТ на очаги в головном мозге с одновременным приемом афатиниба.

У одного больного был зафиксирован полный ответ, у одного — стабилизация, у остальных больных — частичный ответ. За время наблюдения прогрессирования заболевания выявлено не было.

У всех больных, которым афатиниб был назначен в качестве второй линии после гефитиниба, начальная дозировка составила 50 мг, трое пациентов продолжают принимать такую же дозировку с допустимой степенью побочных реакций, у троих доза была снижена до 40 мг, у одного пациента — до 30 мг.

Наиболее частыми нежелательными явлениями были диарея, сыпь и паронихии, при этом практически у всех больных отмечалась диарея в той или иной степени выраженности, тогда как сыпь и паронихии встречались реже. У всех больных токсичность не превышала 3 степени и длилась не более 3—4 дней при условии быстрого снижения дозы на одну ступень. Отмены препарата не потребовалась ни в одном случае. Клинический пример №1.

Пациент Х., Диагноз: Периферический рак нижней доли левого легкого T1aN1M1. Мутация L858R. Торакоскопическая нижняя лобэктомия в 2016 году, 3 курса в/в ПХТ. Прогрессирование — мтс в кости. Прием Гефитиниба 250 мг в течение 1,5 месяцев, продолженный рост мтс в костях. Проведено 6 курсов ПХТ (Алимта+цисплатин, затем 3 курса Алимта в монорежиме). Прогрессирование по костям и мтс в печень, выраженный болевой синдром. Назначен афатиниб 50 мг, через 2 недели — полное купирование болевого синдрома, через 1 месяц — положительная динамика по костям и мтс в печени по данным КТ. Продолжает прием препарат без побочных эффектов в течение 3-х месяцев.

Клинический случай №2.

Больная Р. Диагноз: Периферический рак верхней доли левого легкого T2aN0M0. Мутация Del19. Верхняя лобэктомия слева в 2006 году. Прогрессирование в 2015 году мтс в легкие. Проведено 4 курса ПХТ по схеме цисплатин+этопозид. Назначен афатиниб 40 мг, диарея 3 ст., снижена доза до 30 мг, диарея 3 ст., снижена доза до 20 мг, полностью купированы нежелательные явления, через 3 месяца — частичный эффект по КТ ОГК, эффект сохраняется на протяжении 18 мес. на дозе 20 мг. Положительный опыт применения афатиниба для лечения пациентов с НМРЛ с активирующими мутациями гена EGFR на базе онкологического отделения №3 ГБУЗ НСО «Новосибирский областной клинический онкологический диспансер» согласуется с результатами проведенных рандомизированных клинических исследований. Эффективность терапии афатинибом, возможность коррекции нежелательных явлений благодаря наличию широкого спектра дозировок, улучшение качества жизни пациентов позволяет более широко использовать его в качестве лекарственной терапии поздних стадий EGFR позитивного НМРЛ.

Диагностика рака легкого (цитологическая, иммуноцитохимическая и молекулярно-генетическая) в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» в 2016 году

О.Г. Григорук^{1,3}, Е.Э. Пупкова², Л.М. Базулина², А.Ф. Лазарев^{1,2}
 Место работы: ¹Алтайский филиал ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина; ²КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; ³Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
 e-mail: cytolakod@rambler.ru

Цель. Оценка информативности диагностики рака легкого с использованием цитологического материала.

Материалы и методы. В основе работы — данные цитологического обследования больных с диагнозом «рак легкого» (n=729) за 2016 год. Использовали цитологический, иммуноцитохимический и молекулярно-генетический методы исследования, проводили сопоставление цитологических данных диагностики рака легкого с гистологическими и информацией канцер-регистра диспансера.

Результаты исследования. Рак легкого установлен у больных по материалу, полученному при бронхоскопии (n=507); трансторакальной пункции (n=34); в мокроте (n=8); метастазах в лимфатических узлах, мягких тканях, печени, плевральную полость (n= 98, 27, 9 и 46 больных соответственно), в 649 (89%) наблюдениях определить гистологический тип опухоли. Плоскоклеточный рак отмечен у 344 (53%) больных, мелкоклеточный — 162 (25%) и аденогенный в 143 (22%) наблюдениях. В случаях сопоставления с гистологическим исследованием (n=528) отмечено совпадение в 99,1%. Иммуноцитохимический метод необходим при диагностике метастазов рака в плевральной полости у пациентов без определенного первичного очага.

Иммуноцитохимические исследования позволили установить принадлежность клеток опухоли к аденогенному (n=36), мелкоклеточному и плоскоклеточному (n=3 и n=1) раку легкого. Точность диагностики метастазов рака легкого в плевральной жидкости (при дискриминантном анализе) составила 86,5—96% (световая микроскопия 38,0—86,1%). При молекулярно-генетических исследованиях определяли статус гена EGFR у пациентов с установленным цитологическим диагнозом «аденокарцинома легкого». Для молекулярно-генетических исследований использовали цитологические образцы, полученные при бронхоскопии (n=52), мокроте (n=1), из плевральной жидкости (n=7) и лимфатических узлов (n=2) при условии достаточного количества клеток опухоли (не менее 200). Мутации гена EGFR обнаружены в 7 (11,3%) из 62 наблюдений, в числе которых выявлена точечная мутация L858R (3 наблюдения) и делеции 19 экзона (4 наблюдения).

Заключение. Цитологическая верификация рака легкого позволяет установить точный диагноз рака (до 100%), с определением гистотипа в 89%. Расхождения в определении гистотипа составляют менее 1%. Иммуноцитохимические исследования повышают точность диагностики метастазов рака легкого в плевру до 86,5-96%. Различный цитологический материал с наличием опухолевых клеток является адекватным для проведения молекулярно-генетических исследований

Динамика заболеваемости раком легкого в Алтайском крае с 1980 по 2016 год

А.Г. Агеев¹, А.Ф. Лазарев¹, В.П. Нечунаев¹, АВ. Федоскина¹, А.А. Максименко¹, А.У. Панасьян¹, П.Н. Музалевский¹, Д.В. Мязин¹, Т.М. Черданцева¹, А.Н. Беляев¹

Место работы: ¹Алтайский филиал ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Алтайский краевой онкологический диспансер, Алтайский государственный медицинский университет
 e-mail: alageev1@mail.ru

Рассчитаны показатели заболеваемости раком легкого населения Алтайского края за период 1980—2016 гг. В период 1980—1988 гг. происходил статистически значимый рост заболеваемости, как общей (с 32,1 до 47,5 на 100 тыс. населения), так и среди мужского (67,5 на 100 тыс. в 1980 г. до 103,2 на 100 тыс. в 1988 г.) и женского населения (9,2—11,2 на 100 тыс.). С 1988 г. по 1995 г. отмечалась стабилизация заболеваемости на высоких цифрах: общая — с 47,5 на 100 тыс. в 1988 г. до 46,5 на 100 тыс. в 1995 г.; мужчины — с 103,2 на 100 тыс. до 103,4 на 100 тыс.; женщины — с 12,2 на 100 тыс. до 10,9 на 100 тыс. Различия заболеваемости в период 1988—1995 гг. были статистически незначимыми.

С 1995 по 2016 г. установлено статистически значимое снижение как общей заболеваемости (46,5 на 100 тыс. в 1995 г. — 33,76 на 100 тыс. населения в 2016 г.), так и среди мужчин (103,4 на 100 тыс. — 73,72 на 100 тыс.) и среди женщин (10,9 на 100 тыс. — 8,21 на 100 тыс.). В указанные временные периоды произведена аппроксимация данных с построением линейных трендов и расчетом коэффициента роста заболеваемости и достоверности аппроксимации R². В период 1980—1988 гг. коэффициент роста общей заболеваемости составил 1,90, R²=0,87; заболеваемости мужского населения — 4,34, R²=0,89; женского — 0,41, R²=0,63. В период 1988—1995 гг. коэффициент роста общей заболеваемости был близок к нулю и составил —0,26, R²=0,23; коэффициент роста заболеваемости мужского населения — —0,39, R²=0,10; женского — —0,11, R²=0,15. В период 1995—2016 гг. коэффициент роста заболеваемости раком легкого принял отрицательное значение, что свидетельствует о снижении заболеваемости. Так, коэффициент роста общей заболеваемости составил —0,67, R²=0,40; заболеваемости мужского населения — —1,43, R²=0,40; женского — —0,19, R²=0,35.

Выводы. В период 1980—1988 гг. зарегистрирован рост заболеваемости раком легкого жителей Алтайского края; с 1988 по 1995 гг. — стабилизация заболеваемости на высоких цифрах и с 1995 г. по настоящее время — снижение заболеваемости раком легкого. Такая динамика заболеваемости возможна при условии воздействия на население Алтайского края сильно действующего канцерогенного фактора. Этим фактором могла быть серия ядерных взрывов на Семипалатинском полигоне 1961—1962 гг. с выбросом радиоактивных продуктов взрыва в атмосферу. Временной интервал 20 лет необходим для реализации канцерогенного эффекта ионизирующей радиации на легкое.

Оценка роли анатомической сублобарной резекции сравнительно со стандартной лобэктомией в хирургическом лечении больных немелкоклеточным периферическим раком легкого T1-2N0M0

А.В. Левицкий¹, Д.А. Чичеватов², М.Д. Тер-Ованесов¹, Е.Н. Синев²

Место работы: ¹ГБУЗ ГКБ №40 ДЗМ; ²ГБУЗ Областной онкологический диспансер, Пенза
 e-mail: levdr80@yandex.ru

Цель. Оценить эффективность анатомической сублобарной резекции в виде зонэктомии в хирургическом радикальном лечении больных немелкоклеточным периферическим раком легкого IA—IB стадии.

Материалы и методы. В исследование включены 116 пациентов периферическим немелкоклеточным раком легкого стадии T1-2N0M0, оперированных в Пензенском областном онкологическом диспансере и ГБУЗ ГKB №40 ДЗМ города Москвы. Все пациенты составили 2 группы сравнения: группа 1 (n=38) — больные, оперированные в объеме сублобарных анатомических резекций (зонэктомий), группа 2 (n=78) — больные, оперированные в объеме стандартных лобэктомий. Группы были сбалансированы по основным прогностическим критериям.

Результаты. В качестве основных результатов оценивались безрецидивная и общая выживаемость. С целью оценки предикторов выживаемости был проведен регрессионный анализ Кокса. По результатам анализа только местная распространенность опухоли по критерию T (T1–T2) оказала значимое влияние на общую ($p=0,03$) и безрецидивную ($p=0,025$) выживаемость. Послеоперационной летальности в сравниваемых группах не было. Общая частота прогрессирования составила 18,4% (7 из 38) в группе 1 и 11,5% (9 из 78) в группе 2 ($\chi^2=1,0$ $p=NS$). Регионарный рецидив в лимфоузлах ворот оставшихся долей легкого через 28 месяцев после операции зарегистрирован только у 1 пациента из группы 1, оперированного в объеме анатомической резекции задней зоны (S6) справа с медиастинальной лимфодиссекцией. Во всех остальных наблюдениях в сравниваемых группах характер прогрессирования был обусловлен отдаленным метастазированием. Медиана выживаемости не достигнута ни в группе 1, ни в группе 2. Статистически значимых отличий общей и безрецидивной выживаемости между группами не отмечено. Общая 5-летняя выживаемость составила 74,8% в группе зонэктомий и 82,0% в группе лобэктомий (log-rank test, $p=0,369$), безрецидивная 5-летняя выживаемость составила 76,2% в группе зонэктомий и 85,2% в группе лобэктомий (log-rank test, $p=0,353$).

Заключение. В случаях хирургического лечения больных немелкоклеточным периферическим раком легкого стадии T1-2N0M0 лобэктомии и сублобарные анатомические резекции в объеме зонэктомий демонстрируют сопоставимые результаты с точки зрения безрецидивной, общей выживаемости и особенностей прогрессирования. В перспективе зонэктомия может быть рекомендована в качестве не компромиссной, а стандартной операции, однако этот вопрос требует проведения более объемного и хорошо спланированного исследования.

Персонализированная химиотерапия в комбинированном лечении местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого

Е. О. Родионов¹, М. М. Цыганов¹, С. В. Миллер¹, С. А. Тузиков¹, Л. А. Ефтеев¹, Н. В. Литвяков¹, И. В. Дерюшева¹

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: scorpion1612@list.ru

Введение. Формирование устойчивости опухоли легкого к конвенциональным химиопрепаратам принадлежит генам монорезистентности и ABC-транспортёрам, таким, как ABCC5, BRCA1, RRM1, ERCC1, TOP1, TOP2a, TUBB3 и TYMS, экспрессию которых важно учитывать для персонализации лекарственной терапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ).

Цель. Улучшение результатов комбинированного лечения НМРЛ III стадии с использованием персонализированного назначения адъювантной химиотерапии.

Материалы и методы В исследование включено 62 больных НМРЛ III стадии. Основную группу составили 30 пациентов, которым проведено комбинированное лечение с персонализированным назначением адъювантной химиотерапии. Контрольную группу составили 32 пациента. Пациентам обеих групп проводилось 2 курса предоперационной химиотерапии по схеме винорелбин\карбоплатин и радикальное хирургическое вмешательство. Пациентам основной группы проведено 3 курса адъювантной химиотерапии на основании разработанного алгоритма в зависимости от уровней экспрессии генов ABCC5, RRM1, ERCC1, BRCA1, TOP1, TOP2a, TUBB3 и TYMS; больным контрольной группы — по схеме винорелбин\карбоплатин.

Состав групп больных по клинко-морфологическим параметрам был сопоставим.

Результаты. Различий в структуре послеоперационных осложнений и при проведении химиотерапии, и в обеих группах выявлено не было.

Прогрессирование заболевания в основной группе наблюдалось у 5 (16,7%; 95% ДИ 7,5% — 30,6%) больных, у трех из которых — в течение первого года наблюдения, у двух других — в течение второго года. В контрольной группе прогрессирование заболевания выявлено у 14 больных 43,8% (95% ДИ 28,2% — 60,7%). В течение первого года наблюдения выявлено у 9 больных (28,1%), за второй год — 1 случай (3,1%) прогрессирования, еще у 4 (12,5%) пациентов — на третьем году наблюдения.

Безрецидивная выживаемость в основной группе составила 83,3% (95% ДИ 74,4% — 96,5%), в контрольной группе — 56,3% (95% ДИ 39,3% — 71,8%). Различия статистически значимы ($\chi^2=3,499$; $p=0,05$).

Показатель общей выживаемости больных в основной группе составил 93,3% (95% ДИ 78,7% — 98,2%), в контрольной группе — 78,1% (95% ДИ 61,3% — 89,0%). Различия статистически недостоверны (по критерию Фишера, $F=0,148822$).

При оценке прогностической ценности изучаемых маркеров и связи их с основными клинко-морфологическими параметрами пациентов, выживаемостью статистически значимых уровней не получено, что связано с небольшим количеством рецидивов в основной группе.

Выводы.

1. Разработанный алгоритм персонализированного назначения адъювантной химиотерапии больным НМРЛ позволяет преодолеть механизмы резистентности и повысить эффективность комбинированного лечения за счет улучшения показателей безрецидивной выживаемости на 27% по сравнению с группой контроля.
2. Экспрессия исследуемых генов слабо коррелирует с основными клинко-морфологическими параметрами.

Нейрозодокринные опухоли (НЭО) легких в базе данных Ростовского НИИ онкологии

А. С. Шогенов¹, Ю. Н. Лазутин¹, И. Н. Туркин¹, П. А. Анистратов¹, Т. Г. Айрапетова¹, С. П. Пыльцин¹, А. В. Чубарян¹, И. А. Лейман¹, М. Х. Афаунов¹, Р. Г. Исаева¹

Место работы: ¹ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт МЗ РФ
e-mail: pylserg@yandex.ru

НЭО — редкие раки, составляющие около 0,26% от всех бронхопульмональных и гастроинтестинальных злокачественных

новообразований. НЭО гетерогенная — группа злокачественных опухолей, поражающих легкие в 25% случаев от общего числа наблюдений. Многие еще предстоит узнать об этих опухолях для улучшения результатов лечения и выживаемости, которые находились в состоянии стагнации в течение последних десятилетий. Стремление к дальнейшему познанию НЭО представляется важным и актуальным, так как они становятся более распространенными. Эпидемиологические исследования сообщают об увеличении заболеваемости НЭО в последние десятилетия. Для объяснения данного явления предложены гипотезы улучшения диагностики и изменения биологического поведения НЭО, не нашедшие пока основательных подтверждений.

Цель. изучить в сравнительном аспекте структуру и частоту НЭО легких у больных, находившихся на лечении в торакальном отделении Ростовского НИИ онкологии в период с 1993 по 2016 г.

Материалы и методы. В исследование включены данные о 206 больных НЭО легких, подвергшихся хирургическому лечению в период с 1993 по 2016 г., диагноз у которых был подтвержден на основании изучения послеоперационных препаратов. Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) выявлен у 103 (50%) пациентов, атипичный карциноид (АК) у 68 (33%), типичный карциноид у 35 (17%). Больные распределены на 2 группы: 1. первого периода с 1993 по 2003 г. — 69 (33,5%) человек; и 2. второго периода с 2004 по 2016 г. — 137 (66,6%). Точкой деления периодов выбран 2004 г., когда согласно классификации ВОЗ выделены НЭО легких. В сравнительном аспекте изучена структура и частота НЭО легких в зависимости от пола и возраста заболевших. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программы Statistica 6.0 (StatSoft Inc.).

Результаты. В первой группе диагноз МРЛ установлен у 39 (19%) пациентов, АК — у 18 (8,7%), ТК — у 12 (5,8%). Среди больных ТК мужчин (М) было 7 (3,4%), женщин (Ж) 5 — (2,4%); АК — 10 (4,8%) и 8 (3,9%); МРЛ — 37 (17,9%) и 2 (0,97%) соответственно. Отмечено следующее распределение по возрасту. 18—29 лет: ТК — 2 (0,97%) (М — 1, Ж — 1), АК — 4 (1,9%) (М — 1, Ж — 3), МРЛ не наблюдался. 30—40 лет: ТК — 3 (1,4%) (М — 3), АК — 4 (1,9%) (М — 2, Ж — 2), МРЛ — 5 (2,4%) (М — 4, Ж — 1). 41—50 лет: ТК — 4 (1,9%) (М — 2, Ж — 2), АК — 6 (2,9%) (М — 4, Ж — 2), МРЛ — 11 (5,3%) (М — 11). 51—60 лет: ТК — 1 (4,8%) (М — 1), АК — 1 (4,8%) (Ж — 1), МРЛ — 13 (6,3%) (М — 13). 61—70 лет: ТК — 2 (0,97%) (Ж — 2), АК — 3 (1,4%) (М — 3), МРЛ — 10 (4,8%) (М — 9, Ж — 1). Возрастной пик госпитализированных с ТК и АК составил 41—50 лет, с МРЛ — 51—60 лет. Больных НЭО легких старше 70 лет в первой группе не было. Во второй группе МРЛ диагностирован у 64 (31%) пациентов, АК — у 50 (24,3%), ТК — у 23 (11,2%). Мужчин больных ТК было 16 (7,7%) и женщин — 7 (3,4%); АК — 28 (13,6%) и 22 (10,8%); МРЛ — 49 (23,8%) и 15 (7,3%) соответственно. Пациентов в возрасте 18—29 лет зарегистрировано с ТК — 3 (1,4%) (М — 2, Ж — 1), АК — 4 (1,9%) (М — 3, Ж — 1), с МРЛ — 2 (0,97%) (М — 2). 30—40 лет: ТК — 3 (1,4%) (М — 2, Ж — 1), АК — 2 (0,97%) (М — 1, Ж — 1), МРЛ — 2 (0,97%) (М — 1, Ж — 1). 41—50 лет: ТК — 3 (1,4%) (М — 3), АК — 9 (4,3%) (М — 5, Ж — 4), МРЛ — 9 (4,3%) (М — 6, Ж — 3). 51—60 лет: ТК — 11 (5,3%) (М — 8, Ж — 3), АК — 20 (9,7%) (М — 10, Ж — 10), МРЛ — 24 (11,6%) (М — 16, Ж — 8). 61—70 лет: ТК — 3 (1,4%) (М — 1, Ж — 2), АК — 12 (5,8%) (М — 9, Ж — 3), МРЛ — 22 (10,7%) (М — 19, Ж — 3). В возрасте старше 70 лет ТК не обнаружен, АК выявлен у 3 (1,4%) женщин и МРЛ — у 5 (2,4%) мужчин. Возрастной пик госпитализированных со всеми НЭО составил 51—60 лет, не имея отличий. Анализ показал выраженную тенденцию к увеличению количества госпитализированных

больных НЭО легких, пришедших на вторую группу, — 66,6% по сравнению с первой — 33,4% ($p=0,0503$). На фоне увеличения частоты МРЛ с 19 до 31% и ТК с 5,8 до 11,2% отмечено статистически достоверное увеличение количества АК с 8,7 до 24,3% ($p<0,05$) в сравниваемых группах, одинаково как за счет заболевших мужчин — 10 (4,8%) против 28 (13,6%) ($p<0,05$), так и женщин — 8 (3,8%) против 22 (10,8%) ($p<0,05$). Кроме того, статистически достоверно увеличилось количество женщин, больных МРЛ, с 2 (0,97%) в первой группе до 15 (7,3%) во второй ($p<0,05$).

Заключение. Полученные результаты демонстрируют увеличение вдвое количества госпитализированных для хирургического лечения больных с НЭО легких за сравниваемые периоды наблюдения. В структуре НЭО легких первое место стабильно занимает МРЛ как в первый — 19%, так и второй — 31% период времени, вторая позиция прочно принадлежит АК — 8,7% и 24,3%, и третья ТК — 5,8% и 11,2% соответственно. По нашим данным, в последнее десятилетие выявлено существенное увеличение числа госпитализированных пациентов с АК — как мужчин, так и женщин, а также женщин, больных МРЛ.

TUBB3 в мониторинге локальной распространенности немелкоклеточного рака легкого

И.А. Мамичев¹, Т.А. Богущ¹, Н.О. Вихлянцева¹, В.Ю. Курсанов¹, Д.В. Новиков¹, Б.Е. Полоцкий¹, М.М. Давыдов¹

Место работы: ¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина» Минздрава России
e-mail: labmedchem@mail.ru

Цель. проверка гипотезы о прогностической значимости TUBB3 как маркера местной распространенности немелкоклеточного рака легкого при сравнении экспрессии TUBB3 в опухолевой и окружающей нормальной ткани органа.

Материалы и методы. Иммунофлуоресцентным методом с использованием проточной цитофлуориметрии проведено сравнение экспрессии TUBB3 в ткани немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) и в морфологически нормальной окружающей ткани органа. Исследовано 90 биопсийных хирургических образцов тканей 45 пациентов. Использованы первичные антитела (ab7751) и вторичные — конъюгированные с DyLight 650. Для выведения из анализа эритроцитов и разрушенных клеток использован специфический краситель ДНК Hoechst H33258. Уровень экспрессии TUBB3 (количество специфически флуоресцирующих клеток относительно показателя при инкубации с вторичными антителами) анализировали с помощью программы FlowJo и статистического критерия Колмогорова-Смирнова. Для проведения сравнительного анализа выбрана следующая градация уровня экспрессии маркеров: высокий — количество окрашенных клеток в опухоли $\geq 30\%$ и низкий — $< 30\%$.

Результаты. 1. Среди 45 опухолевых образцов в 6 не выявлено экспрессии TUBB3, в 14 экспрессия низкая, в 25 — высокая. Средний уровень экспрессии составил $34,2 \pm 12,3\%$ клеток. 2. В образцах морфологически нормальной ткани легкого, окружающей очаг НМРЛ, экспрессия TUBB3 менее выражена: в 18 образцах — нулевая, в 21 — низкая, в 6 — высокая. Средний уровень экспрессии: $24,9 \pm 6,1\%$ клеток. 3. Таким образом, в ткани легкого, окружающей опухоль, экспрессия TUBB3 выявляется в 1,4 раза реже по сравнению с опухолевой тканью (27 vs 39 образцов, экспрессирующих TUBB3). 4. При попарном сравнении показано, что у всех исследованных больных экспрессия TUBB3 в ткани НМРЛ выше, чем в окружающей морфологически нормальной ткани легкого. Разница составляет от 1 до 42% клеток.

Выводы. Согласно данным литературы, TUBB3 не экспрессируется в нормальном легком, однако часто регистрируется в опухолях. Обнаружение TUBB3 в ткани органа близ опухолевого очага указывает на то, что клетки в этой ткани ступили на путь малигнизации. Авторы предполагают, что TUBB3 может использоваться в мониторинге этого процесса. Также возможно использование TUBB3 в клинической практике как вспомогательного показателя при стадировании заболевания и выборе тактики ведения радикально оперированных больных в пользу динамического наблюдения или химиотерапии. Исследование поддержано грантами РФФИ (№№ 13-04-01004-а, 12-04-00028 — а, 14-04-31734 — мол-а) и грантом РАН (FIMT-2014-205).

Экспрессия виментина — молекулярного маркера метастатического потенциала клеток, в ткани немелкоклеточного рака легкого и рака желудка

Е.А. Пономаренко¹, Т.А. Богуш¹, И.А. Мамичев¹, Е.А. Богуш¹, В.Ю. Кирсанов¹, Д.В. Новиков¹, Б.Е. Полоцкий¹, М.М. Давыдов¹

Место работы: ¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» Минздрава России
e-mail: labmedchem@mail.ru

Цель. Провести сравнение метастатического потенциала рака желудка (РЖ) и немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) по показателю эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП), играющего важную роль в процессах опухолевой инвазии и метастазирования.

Материалы и методы. Проведен количественный иммунофлуоресцентный анализ уровня ЭМП в 33 хирургических образцах РЖ и 63 образцах НМРЛ. Использованные антитела — первичные к общему цитокератину (ЦК) (MNF116) и к виментину (Вим) (SP20); вторичные DyLight488 (ab98726) и DyLight650 (ab98510) соответственно. Точечные диаграммы распределения клеток в зависимости от интенсивности флуоресценции в разных каналах на проточном цитофлуориметре получены с помощью программы WinMDI 2.9. Статистическая обработка данных проведена с использованием t-критерия Стьюдента в программе STATISTICA 6.0. Уровень ЭМП оценивали по количеству клеток, коэкспрессирующих Вим и ЦК, относительно общего числа исследованных эпителиальных опухолевых клеток, экспрессирующих специфический маркер ЦК.

Результаты.

1. В ткани РЖ выявлен единообразно высокий уровень клеток, коэкспрессирующих ЦК и Вим. В целом по группе среднее значение показателя составило $68,5 \pm 13,3\%$, при этом в 94% случаев выявлены опухоли с экспрессией ЭМП более чем в 50% клеток.
2. В ткани НМРЛ обнаружен широкий разброс показателя коэкспрессии ЦК и Вим при среднем уровне почти в 2 раза ниже по сравнению с РЖ — $37,9 \pm 20,8\%$. Всего в 30% случаев был выявлен высокий уровень ЭМП (более 50% клеток) — в 3 раза реже, чем в РЖ.
3. Сравнительный анализ показателей уровня ЭМП в ткани РЖ и НМРЛ выявил статистическую значимость отмеченных различий уровня коэкспрессии ЦК и Вим в опухолях этих локализаций ($p=0,007$).

Заключение. Выявлены значительные различия образцов РЖ и НМРЛ по уровню экспрессии в эпителиальных опухолевых клетках мезенхимального белка Вим, то есть молекулярного маркера ЭМП и, соответственно, метастатического потен-

циала опухоли. Средний количественный показатель уровня коэкспрессии ЦК и Вим в ткани РЖ почти в 2 раза выше, чем в ткани НМРЛ. Выявленные различия в уровне экспрессии ЭМП в ткани РЖ и НМРЛ могут отражать различный вклад этого процесса в метастатический потенциал данных опухолей. Клиническая значимость выявленного феномена будет исследована при дальнейшей оценке корреляции уровня коэкспрессии ЦК и Вим с клинико-морфологическими характеристиками исследованных опухолей торакоабдоминальной локализации. Поддержано грантами РФФИ (15-04-06991-а, 16-34-01049-мол-а) и Президента РФ МК-7709.2016.7.

Экономическое обоснование скрининга рака легкого с использованием низкодозовой компьютерной томографии

И.П. Сафонцев¹

Место работы: ¹КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского»
e-mail: safoncev@gmail.com

Цель. Оценить экономическую целесообразность проведения скрининга рака легкого с использованием низкодозовой компьютерной томографии (НДКТ).

Материалы и методы. Проведен анализ экономической обоснованности внедрения программы скрининга рака легкого с использованием НДКТ на примере пилотного проекта в г. Красноярске. Основными критериями формирования групп высокого риска для включения в программу явились: мужской пол; возрастной интервал 50—64 года; курение с индексом «пачка/лет» более 20. Определено ориентировочное количество пациентов, соответствующих данным критериям в г. Красноярске — 3000 человек в год.

Предполагаемые результаты скрининга вычислены на основании средних показателей, опубликованных в аналогичных зарубежных исследованиях.

Результаты. Ожидаемое количество выявленных очаговых образований в легких при обследовании группы риска из 3000 человек — 810 случаев, из них с подозрением на рак легкого — около 30 человек. I—II стадии опухолевого процесса выявляются при проведении НДКТ в 70% случаев, что составит 21 человек.

Средняя стоимость лечения одного пациента с I—II стадиями рака легкого в Красноярском краевом онкологическом диспансере (в ценах 2015 г.) равна 140 520 руб., соответственно стоимость лечения 21 пациента составит 2 950 920 руб. В случае несвоевременной диагностики рака легкого (III—IV стадии) у того же количества пациентов и средней стоимости лечения 478 119 руб. (оперативное лечение и химиолучевая терапия), сумма затраченная сумма на лечение составит 10 040 499 рублей, что на 70,6% выше. Таким образом, ожидаемая прямая экономическая эффективность скрининга рака легкого с помощью НДКТ от снижения затрат на лечение пациентов с запущенными стадиями заболевания составит до 7 089 579 рублей в год (35 447 895 рублей за 5 лет).

Учитывая, что 5-летняя выживаемость пациентов на I—II стадиями составляет 90%, 19 пациентов, выявленных при данном скрининге, проживет 5 и более лет, что составит 95 сохраненных лет жизни. При расчете с учетом валового регионального продукта на душу населения (430 000 руб.) эффективность сохраненных 95 лет жизни составит 40 850 000 руб. С учетом экономического эффекта от снижения затрат на лечение больных с запущенными стадиями (35 447 895 рублей за 5 лет), общий экономический эффект составит 76 297 895 рублей.

За вычетом затрат на НДКТ легких в течение 5 лет, которые составят 60 000 000 рублей «чистая» экономическая эффективность скрининга составит 16 297 895 рублей.

Заключение. Предлагаемая программа скрининга рака легкого с использованием НДКТ представляется экономически обоснованной, поскольку ее эффективность превышает затраты на проведение данного исследования.

Местно-распространенный рак гортани: облучать или оперировать?

Т. М. Шарабура¹, А. В. Важенин¹, А. О. Гузь¹, А. С. Захаров¹
Место работы: ¹ГБУЗ «Челябинский Областной Клинический Центр Онкологии и Ядерной Медицины», Челябинск;
²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск
e-mail: tatyana1612@yandex.ru

Цель. Заключалась в сравнении отдаленных результатов комбинированного и лучевого лечения местно-распространенного рака гортани.

Материалы и методы. Изучены результаты лечения 93 пациентов раком гортани III–IV стадии. 53 пациентам выполнена ларингэктомия с регионарной лимфаденэктомией и адъювантной лучевой терапией (группа комбинированного лечения — КЛ). 40 пациентам проведена лучевая терапия до 66–70Гр (группа лучевого лечения — ЛЛ). 25 пациентов группы КЛ и 15 пациентов группы ЛЛ получали одновременно с облучением цисплатин в дозе 100 мг/м² 1 раз в 3 недели. В группе КЛ преобладали пациенты с IVA ст (84%), в группе ЛЛ — пациенты с III ст (57%).

Результаты. Медиана наблюдения составила 26 месяцев. Медиана общей выживаемости (ОВ) была достоверно выше в группе КЛ и составила 40 месяцев против 13 месяцев в группе ЛЛ ($p=0,0009$), 5-летняя ОВ составила 19% и 10%. Наибольшее влияние на выживаемость оказали такие факторы, как распространение опухоли за пределы гортани, массивное поражение регионарных лимфатических узлов и низкая степень дифференцировки опухоли. Медиана ОВ составила 42 и 22 месяца при III и IVст, соответственно. В группе лучевого лечения эти различия достигли статистической значимости. Медиана ОВ была достоверно выше при отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах в обеих группах. При этом медиана ОВ была более чем в 2 раза выше в группе КЛ в сравнении с группой ЛЛ и составила при N212,5 и 5 месяцев, а при IV ст — 22 и 8 месяцев соответственно. Лучевая терапия не обеспечила излечение ни одного из 17 пациентов с IVA стадией, в то время как живы 19 из 44, получивших комбинированное лечение.

Из 40 пациентов группы ЛЛ 19 потребовалась трахеостомия, медиана ОВ этих пациентов оказалась ниже в сравнении с теми, кто не имел трахеостомы: 9 и 23 месяца ($p=0,2$). Проведение ХТ одновременно с облучением не оказало значимого влияния на ОВ в группе КЛ с тенденцией к улучшению выживаемости в группе ЛЛ.

Среди умерших 58 пациентов 49 погибли от прогрессирования заболевания в первые 3 года после операции или начала лучевого лечения. Несмотря на низкую выживаемость пациентов группы ЛЛ, следует отметить, что 8 пациентов наблюдаются свыше 48 месяцев без признаков заболевания, средняя выживаемость составила 60 ± 12 месяцев, что сопоставимо с результатами комбинированного лечения. Все пациенты имели плоскоклеточный рак Grade I–II распространенностью T3, в 7 случаях — N0. Эти результаты свидетельствуют

о необходимости тщательного отбора больных для органосохраняющего лечения.

Заключение. Комбинированное лечение с послеоперационной лучевой терапией является основным методом лечения рака гортани IVA стадии. Органосохраняющее, консервативное лучевое и химиолучевое лечение местно-распространенного рака гортани позволяет достичь показателей выживаемости, сопоставимых с результатами комбинированного лечения при плоскоклеточном раке гортани III стадии.

Способ реконструкции задней стенки гортани никелид титаном при лечении местно-распространенного рака гортани

О. О. Сивкович¹, В. В. Виноградов¹, Е. И. Трофимов¹, С. С. Решульский¹
Место работы: ¹ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России»
e-mail: sivkovich@mail.ru

Цель. Рак гортани является наиболее распространенной злокачественной опухолью гортани. Он составляет около 3% от всех злокачественных опухолей человека. Преимущественно встречается у мужчин. Несмотря на то, что симптомы рака гортани проявляются довольно рано, больным часто ставят неправильный диагноз, длительное время лечат от ларингита или сам больной поздно обращается к соответствующему специалисту, когда диагностируется уже местно-распространенная опухоль. Основными методами лечения III–IV стадии рака гортани является хирургическое вмешательство (резекция гортани, расширенная ларингэктомия), одновременно с которой удаляются такие функциональные единицы гортани, как надгортанник, черпаловидные хрящи, а это приводит к нефункционирующему органу.

Материалы и методы При распространении опухолевого процесса на черпаловидный хрящ возникает необходимость удаления этой функционально-значимой структуры гортани, обеспечивающий разделительный механизм. Для восстановления этого механизма в отделе ЛОР-онкологии ФБГУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России» разработан новый эффективный метод комбинированной резекции гортани. Согласно предложенному методу через трахеостому производят окаймляющий разрез, кожные лоскуты отсепааровывают в стороны с обнажением медиальных ножек кивательных мышц, и их выделяют до уровня заданного физиологического положения гортани, армируют пластиной никелида титана область резецированного черпаловидного хряща, располагая ее между порциями кивательных мышц, формируют подслизистый туннель над черпаловидными хрящами. Мышечные ножки трансплантата проводят навстречу друг другу и фиксируют к противоположащим кивательными мышцам, фиксируя гортань в заданном физиологическом положении. Таким образом создают восстановление задней стенки гортани и формируют разделительный механизм гортани. Гортань ушивают на стенке-обтураторе для формирования ее полноценного просвета.

Результаты. По данной методике в нашем отделении были пролечены 10 пациентов. В послеоперационном периоде состояние просвета гортани оценивалось на основании фиброларингоскопии. Так, на основании проведенных исследований установлено, что вновь сформированная задняя стенка гортани обеспечивает адекватное дыхание и беспрепятственное глотание пищи. Полученные данные констатируют тот факт,

что просвет гортани, необходимый для адекватного дыхания, восстановлен у 10 (100%) пациентов. Полноценная разделительная функция гортани в сроки до 1 мес.

Осложнения носопищеводной интубации и возможности профилактики в хирургии рака головы и шеи

О.И. Кум¹, И.В. Решетов¹, М.А. Енгибарян¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Ростов-на-Дону; ²ПМГМУ им. И.М. Сеченова, Москва
e-mail: mar457@yandex.ru

Цель. Изучение возможности проведения липофилинга на реконструктивно-пластическом этапе хирургического лечения злокачественных опухолей внутреннего угла глаза, прорастающих в орбиту.

Материалы и методы. Исследование проведено у 28 пациентов с местнораспространенными опухолями внутреннего угла глаза. Всем больным проводились общеклинические исследования, осуществлялось комплексное офтальмологическое обследование: определение остроты зрения, полей зрения, исследование оптических сред глаза, тонометрия, прямая и непрямая офтальмоскопия. До начала лечения для исключения отдаленных метастазов выполнялось рентгенологическое исследование органов грудной клетки и УЗИ органов брюшной полости.

При подозрении на прорастание опухолью костных структур лицевого скелета для уточнения степени распространенности процесса выполняли спиральную компьютерную томографию заинтересованных участков. Всем пациентам было выполнено хирургическое лечение с одномоментным реконструктивно-пластическим этапом с использованием липофилинга. Оценка полученного эстетического результата проводили по 4-балльной шкале.

Результаты. При анализе непосредственных результатов установлено, что заживление послеоперационной раны первичным натяжением произошло у 26 (92,9%) пациентов. Из послеоперационных осложнений наиболее часто наблюдался краевой некроз лоскута — у 2 (57,14%) больных, у 1 (3,57%) произошло нагноение послеоперационной раны. Проведение процедуры липофилинга позволило воссоздать утраченные объемы мягких тканей и клетчатки орбиты, добиться анатомически правильного положения глазного яблока, обеспечив тем самым оптимальное функционирование органа зрения. Эстетический эффект операции оценен как «отличный» у 22 (78,57%) пациентов, «хороший» — у 5 (17,86%), «удовлетворительный» — у 1 (3,57%).

Таким образом, сочетание кожной пластики с липофилингом восстанавливаемой области позволяет добиться оптимальных результатов хирургического лечения местнораспространенных опухолей внутреннего угла глаза. Косметические и функциональные аспекты проблемы замещения утраченных тканей должны решаться индивидуально, путем выбора оптимального варианта реконструкции.

Современная стратегия лечения начальных и местнораспространенных форм базальноклеточных карцином кожи головы и шеи

А.П. Поляков¹, М.В. Ратушный¹, О.В. Маторин¹, М.М. Филюшин¹, И.В. Ребрикова¹, А.В. Мордовский¹, А.Н. Самуленко¹, П.А. Никифорович¹

Место работы: ¹Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена — филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» МЗ РФ

e-mail: alexmord@live.com

В настоящее время отмечается рост злокачественных заболеваний кожи во всем мире. Среди злокачественных немеланомных новообразований кожи базальноклеточный рак (БКР) лидирует, его доля колеблется от 75 до 97% и продолжает неуклонно увеличиваться. При выборе метода лечения БКР нужно учитывать тип, форму, распространенность опухолевого процесса, локализацию, последующую социальную реабилитацию пациентов. Особого внимания и дифференциального подхода в лечении требует расположение БКР на коже головы и шеи, несмотря на то, что хирургический метод лечения является «золотым стандартом», существуют альтернативные методики. Поэтому выбор метода лечения БКР кожи головы и шеи на сегодняшний день остается актуальным вопросом в онкологии.

Цель. Проанализировать и выбрать оптимальный вид лечения первичных и рецидивных форм БКР головы и шеи с учетом типа, распространенности, морфологических характеристик опухоли, предшествующего лечения.

Материалы и методы. В исследование включен ретроспективный анализ 200 пациентов, находившихся на лечении в отделение микрохирургии МНИОИ им. П.А. Герцена с диагнозом БКР области головы и шеи с 2010 по 2016 г. Из них мужчин — 110 (55%), женщин 90 — (45%), средний возраст пациентов составил 63±11,8 лет. Пациенты были разделены на группы: I группа — первичные опухоли 63,5% (n=127), II группа — один случай рецидива опухоли 20,5% (n=41), III группа — 2 и более случаев рецидива опухоли 16% (n=32).

Результаты. Случаи рецидивных опухолей распределились следующим образом: после хирургического лечения — 26 пациентов, лучевой терапии — 20, криодеструкции — 11, ФДТ — 10, лазерной гипертермии — 4. Дальнейший анализ показал, что 30% из них первично пролечены в неонкологических учреждениях, 70% — в городских/областных онкологических диспансерах. В I группе среднее время до обращения составило 4,2 года (0–20 лет). 75% пациентам выполнено хирургическое лечение; 18% — хирургическое лечение в сочетании с ФДТ или РЧА; 5% — ФДТ, 2% — лучевая терапия. После первичного лечения у 8 пациентов (6,3%) отмечен рецидив опухоли: 1 (0,8%) — после хирургического лечения; 4 (3,14%) — ФДТ; 2 (1,6%) — хирургического лечения в сочетании с ФДТ или РЧА; 1 (0,8%) — лучевой терапии. Во II группе среднее время до обращения за медицинской помощью составило 3 года (1–10 лет). 62% пациентам выполнено хирургическое лечение; 33% — хирургическое лечение в сочетании с ФДТ или РЧА; 5% — ФДТ. У 3 (7,1%) пациентов отмечен рецидив опухоли: 1 (2,1%) — после ФДТ; 2 (4,2%) — хирургического лечения в сочетании с ФДТ или РЧА. В III группе среднее время до обращения за медицинской помощью составило 2,2 года (6 месяцев — 7 лет). 50% пациентам выполнено хирургическое лечение; 25% — хирургическое лечение в сочетании с ФДТ или РЧА; 13% — хирургическое лечение в сочетании с ФДТ и РЧА; 12% — ФДТ.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о том, что хирургическое лечение первичных опухолей (начальных и местно-распространенных форм БКР) головы и шеи остается золотым стандартом и должно проводиться строго в специализированных онкологических учреждениях, с возможностью проведения одномоментной реконструкции.

Лучевая терапия и ФДТ в самостоятельном режиме является альтернативным вариантом у пожилых пациентов с местно-распространенными опухолями и выраженной сопутствующей патологией, которым невозможно провести одномоментные реконструктивно-пластические операции. У пациентов с двумя и более рецидивами и местно-распространенной формой заболевания, предпочтительно проводить комбинированное лечение. Следует избегать применения криотерапии и лазерной деструкции при локализациях опухоли на коже головы и шеи из-за высокого риска рецидива.

Повышение качества жизни пациентов со злокачественными новообразованиями орофарингеальной зоны посредством использования индивидуальной каппы на этапах противоопухолевого лечения

Е. В. Ижнина, Е. В. Кочурова, Н. В. Лапина

Место работы: ¹ФГАОУ ВО Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава РФ (Сеченовский университет); ²ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет Минздрава РФ

e-mail: med_stomat@mail.ru

Совершенствование методов хирургического лечения пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО) орофарингеальной зоны (ОФЗ) способствует повышению процента положительных прогнозов. Однако стоматологическая ортопедическая помощь пациентам с послеоперационными дефектами представляет большие трудности ввиду сложной анатомической вариативности остаточных структур, наличия неоднородного слоя рубцово-измененной ткани в области протезного поля, ограничения или нарушения основных функций ОФЗ, а также отсутствия междисциплинарного подхода к лечению.

Цель. Повышение качества жизни пациентов со ЗНО ОФЗ посредством использования индивидуальной каппы на этапах противоопухолевого лечения.

Материалы и методы. В исследовании использованы данные 24 пациентов со ЗНО ОФЗ, разделенных на 2 равные группы: основная (ОГ) — использующие индивидуальную каппу непосредственно (наложение на операционном столе) как промежуточный этап перед стоматологической реабилитацией и группа сравнения (ГС) — получившие стоматологическое лечение лишь через неделю после хирургического лечения. Сравнительный анализ качества жизни проводился по следующим шкалам: OHIP-14 (Oral Health Impact Profile), FACT-H&N (Functional Assessment of Cancer Therapy-Head and Neck Cancer), QLQ-C30 H&N35 (EORTC Quality of life — Head and Neck Cancer). Для оценки общесоматического статуса изучали динамику по шкалам SF-36 (Short Form-36), Карновского и ECOG Performance Status и с помощью опросника Европейской организации по изучению и лечению рака EORTC — QLQ-C30 (EORTC Quality of life). Всем пациентам были изготовлены индивидуальные каппы на верхнюю челюсть. Через 2 недели после использования каппы были изготовлены протетические конструкции, которые считали постоянными. Данные опросников анализировали на всех этапах лечения, а также через 3 месяца.

Результаты. До начала лечения у пациентов ОГ определяли исходно высокие показатели качества жизни по всем используемым функциональным шкалам. Резкое снижение показателей опросников качества жизни пациентов ГС после

хирургического лечения также обусловлено наличием злокачественного процесса, госпитализацией в челюстно-лицевое отделение, информированием о методах и сроках лечения, ухудшением общего состояния после оперативного вмешательства, личностной тревогой по поводу исхода заболевания и возможностью сохранения прежнего социального статуса. Показатели социального функционирования пациентов ГС значительно ниже, чем у пациентов ОГ, которым на операционном столе была наложена индивидуальная каппа, что связано с резким нарушением основных функций ОФЗ, особенно невозможностью полноценного общения.

После наложения защитной каппы пациентам ОГ по всем опросникам отмечается значительное повышение качества жизни в плане физического, ролевого, познавательного и эмоционального функционирования. При анализе качества жизни согласно шкалам, определяющим стоматологическое здоровье пациентов с опухолями головы и шеи, подтвердилась целесообразность изготовления каппы в плане непосредственного протезирования на операционном столе. Появилась возможность приема и глотания щадящей пищи, частично восстановлена речевая и эстетическая функции. Прием твердой пищи ограничен.

Изготовление постоянного стоматологического протеза, согласно опросу пациентов, способствовало практически полному восстановлению дыхательной и речевой функций, частичной возможности приема твердой пищи, что значительно улучшило показатели эмоционального и физического функционирования.

Через 3 месяца после окончательного стоматологического лечения результат опроса определил повышение показателей. Речь восстановлена полностью у 17 пациентов, восстановлены функции дыхания и глотания, однако такие показатели, как физическое, ролевое, познавательное и эмоциональное функционирование, остались несколько ниже исходных данных. Общесоматически изготовление индивидуальной каппы обеспечило возможность частичного восстановления некоторых функций ОФЗ: дыхания, речи, приема пищи, но с ограничением по твердости. У пациентов ОГ адаптация к последующему ортопедическому протезу протекала на 4–5 дней быстрее, чем у пациентов ГС.

Заключение. Таким образом, мониторинг качества жизни пациентов со ЗНО ОФЗ по всем шкалам свидетельствует о сопряженной зависимости использования индивидуальной каппы в плане непосредственного протезирования на операционном столе, а также способствует частичной нормализации основных функций ОФЗ на этапах противоопухолевого лечения, что в последующем повышает адаптационную способность к изготовлению постоянных восстанавливающих протетических конструкций.

Оценка кровоснабжения паращитовидных желез после тиреоидэктомии методом флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым

В. К. Лядов, Д. Р. Пашаева, М. В. Неклюдова

Место работы: ¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

²Клиническая больница №1 «Медси»; ³ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России

e-mail: vlyadov@gmail.com

Цель. Изучить возможность применения флуоресцентной ангиографии паращитовидных желез с индоцианином зеленым для интраоперационного прогнозирования развития гипопаратиреоза после тиреоидэктомии.

Материалы и методы. Интраоперационная флуоресцентная ангиографию паращитовидных желез с индоцианином зеленым была выполнена 35 пациентам, перенесшим тиреоидэктомию в отделении хирургической онкологии ФГАУ «ЛРЦ» Минздрава России с мая 2016 по февраль 2017. У большинства пациентов показанием к операции были злокачественные новообразования щитовидной железы, у 18 выполнена центральная лимфаденэктомия. Исследование проводили с помощью прибора Spy2000 (Novadaq, Канада). Принцип действия прибора основан на применении лазерного излучения с длиной волны 830 нм для индукции флуоресценции введенного внутривенно индоцианина. Хорошее кровоснабжение констатировали при наличии яркого свечения (аналог интенсивного кровоснабжения) на экране хотя бы 1 паращитовидной железы (ICG2), сниженное (ICG1) — при неоднородном свечении умеренной интенсивности, отсутствие (ICG0) — при отсутствии свечения в зоне наблюдаемой паращитовидной железы. Для диагностики гипокальциемии определяли уровень ионизированного кальция в сыворотке крови через 4, 8, 15 часов после операции.

Результаты. Распределение по степеням кровоснабжения составило ICG2-20 (57%), ICG1-6 (17%), ICG0-9 (26%). Явной корреляции между визуальной и флуоресцентной оценкой состояния желез не было. У пациентов с плохим кровоснабжением (ICG0) на каждой временном интервале уровень кальция был снижен по сравнению с группой ICG1-2: 1,17 против 1,21; 1,11 против 1,18, 1,06 против 1,11 через 4, 8, 15 часов после операции соответственно. В этой группе пациентов препараты кальция были необходимы во всех случаях, в то время как в группе ICG1 2 лишь у 9 из 26 пациентов.

Заключение. Степень кровоснабжения паращитовидных желез после тиреоидэктомии при использовании флуоресцентной ангиографии с использованием индоцианина зеленого является перспективным предиктором гипокальциемии в раннем послеоперационном периоде. Дальнейшее изучение этой методики способствует выработке индивидуальных показаний к назначению препаратов кальция после тиреоидэктомии.

Оценка влияния ВПЧ-статуса опухоли и коэкспрессии p16/Ki67 на клинко-патоморфологические характеристики плоскоклеточного рака головы и шеи в Краснодарском крае

А. И. Стукань, О. Ю. Чухрай, В. Н. Бодня

Место работы: ¹ГБУЗ «Краевой Онкологический Диспансер №1» Минздрава Краснодарского края; ²ГБОУ Кубанский Государственный Медицинский университет, кафедра онкологии с курсом торакальной хирургии
e-mail: jolier86@bk.ru

Цель. Изучить клинко-патоморфологические особенности плоскоклеточного рака головы и шеи (ПРГШ) в зависимости от ВПЧ-статуса и коэкспрессии p16/Ki67 у больных в Краснодарском крае.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ гистологического материала и медицинской документации 13 больных ПРГШ за период с 2012 по 2017 г. ВПЧ-статус опухоли устанавливался иммуногистохимически (ИГХ) при экспрессии p16. Оценивались Ki67, клинко-патоморфологические характеристики. ИГХ-исследование выполнялось на парафиновых срезах автоматизированным методом с использованием моноклональных антител к p16 (cloneNK4 BioGenex в разведении 1:100) и Ki67 (cloneSP6 LabVision

в разведении 1:400) с предварительной демаскировкой в цитратном буфере pH 6,0 с использованием РТ-модуля. Визуализацию реакции осуществляли системой детекции UltraVisionQantoDetectionSystemHRPDAВ (ThermoScientific).

Результаты. По результатам ИГХ 13 образцов ПРГШ больные распределены в 2 группы: ВПЧ-позитивные — 6 (46,15%) и ВПЧ-негативные — 7 (53,85%). В первой группе 5 (83,3%) больных были моложе 60 лет, 4 (67,7%) имели опухоль G2, 1 — G3 (16,5%) и 1 — G1 (16,5%). Из них 3 (50%) — со склонностью к орогованию (СКО), 1 ороговевающий рак (25%), 1 неороговевающий рак (25%). В 3 (50%) случаях выявлен рак корня языка: при G2 p16 — 60%, Ki67 — 60%, T3N1M0 и p16 — 30%, Ki67 — 80%, T2N1M0; G3 p16 — 40%, Ki67 — 20%, T2N0M0. В 2 случаях рака боковой стенки ротоглотки с СКО выявлено: при G2 p16 — 10%, Ki67 — 80%, T3N1M0 и p16 — 60%, Ki67 — 70%, T2N1M0. Неороговевающий ПКР миндалины наблюдался в 1 случае — G3, p16 — 30%, Ki67 — 80%, T4N2M0. При ВПЧ-негативном статусе у 4 больных был рак боковой стенки ротоглотки: G1 неороговевающий, Ki67 — 70%, T4N2M0; G2, с НКО, Ki67 — 60%, T3N1M0; G2 с НКО, Ki67 — 80%, T3N2M0; G2 с НКО, Ki67 — 90%, T4N2M0 и 3 рака тела языка: G2 с НКО, Ki67 — 40%, T4N0M0; G2 с НКО, Ki67 — 25%, T4N0M0; G2 с НКО, Ki67 — 80%, T4N1M0.

Заключение. 1) распространенность ВПЧ-позитивного ПРГШ в изучаемой популяции составила 46,15%; 2) ВПЧ-позитивный статус выявлялся при ОФПМК с высоким Ki67 и частой локализацией в корне языка; 3) для ВПЧ-позитивной ОФПМК характерны G2 и манифестация заболевания до 60 лет; 4) ПЧ-позитивная ОФПМК была гетерогенна по степени экспрессии p16, но преимущественно имела высокий Ki67, 5) поражение лимфоузлов (N1/2) выявлялось при значении Ki67 более 60% в обеих группах; 6.) коэкспрессия p16/Ki67 выступает прогностическим биомаркером ПРГШ;

Результаты трехуровневой эзофагэктомии с одноэтапной эзофагоколонопластикой при хирургическом лечении карцином пищевода и пищеводно-желудочного перехода

И. А. Ильин¹

Место работы: ¹РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь
e-mail: ileus@tut.by

Цель. Оценить результаты трехуровневой эзофагэктомии с одноэтапной эзофагоколонопластикой при хирургическом лечении карцином пищевода и пищеводно-желудочного перехода.

Материалы и методы. Трехуровневые эзофагэктомии с одноэтапной эзофагоколонопластикой выполнены у 30 пациентов. Из них в зависимости от пути проведения трансплантата на шею сформированы две сопоставимые группы пациентов: 1-я — с ретростернальным (n=13) и 2-я — с заднемедиастинальным (n=17). В обеих группах превалировал плоскоклеточный рак пищевода — 9 (69,2%) и 15 (88,2%), реже встречалась аденокарцинома пищеводно-желудочного перехода — 4 (30,8%) и 2 (11,8%) соответственно (p=0,205). По критерию pT в 1-й и 2-й группах пациенты распределились следующим образом: pT1 — 0 (0%) и 4 (23,5%), pT2 — 5 (38,5%) и 7 (41,2%), pT3 — 8 (61,5%) и 6 (35,3%) (p=0,074); по критерию pN: pN0 — 6 (42,7%) и 10 (58,8%), pN1 — 7 (53,8%) и 7 (41,2%) (p=0,498); по стадиям: III стадия — 6 (46,2%) и 4 (23,5%), II стадия — 4 (30,8%) и 6 (35,3%), I стадия — 3 (23,1%) и 7 (41,2%) (p=0,183). Возраст пациен-

тов в группах составил 57,0 (49,0; 61,0) и 57,0 (54,0; 62,0) лет ($p=0,426$), индекс массы тела — 21,8 (20,0; 25,9) и 22,5 (20,0; 27,1) Ед ($p=0,802$). Пациенты мужского пола доминировали в обеих группах — 11 (84,6%) и 13 (76,5%) человек ($p=0,857$).

Результаты. Длительность вмешательств в 1-й и 2-й группах составила 435,0 (390,0; 477,5) и 425,0 (352,5; 467,5) минут ($p=0,691$). Объем кровопотери во 2-й группе превышал таковой в 1-й — 500,0 (475,0; 725,0) мл против 400 (325,0; 525,0) мл ($p=0,020$). Частота развития некроза анастомотического сегмента трансплантата также не различалась в группах сравнения — 1 (7,7%) против 1 (5,9%) ($p=0,846$). Средняя продолжительность пребывания в стационаре пациентов 1-й и 2-й групп составила 30,0 (23,0; 36,0) и 32,0 (20,0; 57,5) дней ($p=0,900$). Госпитальная и 30-дневная летальность в группах 1 и 2 не различалась — по 1 (7,7%) и 1 (5,9%) случаю соответственно ($p=0,846$). 60-дневная летальность в 1-й и 2-й группах равнялась 3 (23,1%) и 2 (11,8%) наблюдений ($p=0,418$). Общая 5-летняя выживаемость в 1-й и 2-й группах составила $18,6 \pm 11,9\%$ и $20,6 \pm 10,3\%$, медиана выживаемости — $17,0 \pm 3,2$ (95% ДИ 10,7–23,3) мес. и $13,0 \pm 6,2$ (95% ДИ 1,0–25,1) мес.

Заключение. Трехуровневая эзофагэктомия с одноэтапной эзофагоколонопластикой при хирургическом лечении карцином пищевода и пищеводно-желудочного перехода является сложным вмешательством, которое позволяет добиться удовлетворительных отдаленных результатов лечения.

Оценка кровоснабжения желудочного кондуита при резекции пищевода методом флуоресцентной ангиографии с индоцианином зеленым

В.К. Лядов, И.А. Козырин, Т.Р. Мамедова

Место работы: ¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

²Клиническая больница №1 «Медси»; ³ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России

e-mail: vlyadov@gmail.com

Цель. Изучить возможность применения флуоресцентной лазерной оценки кровоснабжения желудочного кондуита для профилактики несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза после резекции или экстирпации пищевода.

Материалы и методы. Интраоперационная флуоресцентная ангиография желудочного кондуита с индоцианином зеленым была выполнена 13 пациентам, перенесшим резекцию или экстирпацию пищевода в отделении хирургической онкологии ФГАУ «ЛРЦ» Минздрава России с июня по декабрь 2016 г. Показаниями к операции служили плоскоклеточный рак пищевода (8), аденокарцинома нижней трети пищевода или пищеводно-желудочного перехода (4) и недифференцированный рак средней трети пищевода у 1 пациентки. Предоперационная химиолучевая терапия проведена 5 пациентам, химиотерапии — 3. После формирования желудочного кондуита оценивали кровоснабжение его верхнего края с помощью прибора Spy2000 (Novadaq, Канада). Данная технология основана на применении лазерного излучения с длиной волны 830 нм для индукции флуоресценции введенного внутривенно индоцианина зеленого. Оценивали артериальную фазу кровоснабжения через 30 секунд после введения препарата в кровоток.

Результаты. У 9 пациентов выполнена субтотальная резекция пищевода с внутриплевральным анастомозом, у 4 — экстирпация пищевода с анастомозом на шее (у пациентов с плоскоклеточным раком средней трети пищевода). У 4 пациентов операции были выполнены полностью мини-

инвазивно, еще у 2 больных брюшной этап операции проводился лапароскопическим доступом. У 1 из 13 пациентов линия формирования анастомоза была смещена на основании результатов флуоресцентной ангиографии, у остальных больных кровоснабжение кондуита было полностью адекватным. Некроз кондуита не было. Несостоятельность анастомоза при его внутриплевральном формировании не отмечена. При формировании анастомоза на шее недостаточность развилась у 1 пациента, перенесшего массивную кровопотерю. Еще у 1 пациента отмечено нагноение раны на шее, однако эндоскопических признаков несостоятельности анастомоза не выявлено. Летальности в течение 30 суток после операции не было.

Заключение. Интраоперационная флуоресцентная ангиография желудочного кондуита позволяет объективизировать оценку его кровоснабжения и потенциально уменьшить число жизнеугрожающих осложнений в резекционной и реконструктивной хирургии пищевода.

Резекции пищевода с одномоментной эзофаго-гастропластикой с применением различных оперативных доступов

А.И. Бабич¹, М.И. Кизявка¹, Ю.А. Побединцева¹,

В.А. Кудлачев¹, В.М. Унгуриян¹

Место работы: ¹ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер»

e-mail: unguryanvm@gmail.com

Введение. Субтотальная резекция пищевода с одномоментной эзофаго-гастропластикой и F2-D2 лимфодиссекцией выполняется у больных раком средне-грудного отдела пищевода. В настоящее время в клиническую практику активно внедряются минимально-инвазивные хирургические доступы — торакоскопия, лапароскопия. При этом не унифицированы показания к применению того или иного доступа, а среди исследователей нет единого мнения относительно целесообразности применения минимально инвазивных доступов в хирургии рака пищевода.

Цель работы. Определить место и обосновать применение минимально инвазивных оперативных доступов (торакоскопии, лапароскопии) и традиционных (лапаротомии, торакотомии) у больных раком средне-грудного отдела пищевода

Материалы и методы. Представлен анализ хирургических вмешательств, проведенных в Костромском онкологическом диспансере в 2015—2017 гг. Всего оперировано 40 больных. Средний возраст больных составил $63 \pm 1,5$ года, среди больных преобладали мужчины — 35 (87,5%). «Открытые» вмешательства выполнены у 21 (52,5%) больного, вмешательства с применением одного из минимально инвазивных доступов (торакоскопии-лапаротомия, торакотомия-лапароскопия) выполнены у 15 (43,5%) больных, полностью минимально инвазивные процедуры выполнены у 4 (10%) больных.

Результаты. Длительность оперативного вмешательства составила от 240 до 600 минут. Интраоперационная кровопотеря — от 300 до 1500 мл. Случаев интраоперационной летальности не было. В послеоперационном периоде различные осложнения отмечены у 14 (35%) больных. Частота недостаточности пищеводно-желудочных анастомозов составила 35% и была одинакова у больных в группах традиционных и минимально инвазивных вмешательств. Средний койко-день составил $13 \pm 1,3$ дней. Послеоперационная летальность составила 4 (10%) наблюдения. Сроки наблюдения пациен-

тов после выполнения оперативных вмешательств составили 3—22 месяцев.

Заключение. Выполнение минимально инвазивных процедур у больных с раком средне-грудного отдела пищевода допустимо. Непосредственные и отдаленные результаты сопоставимы с больными, оперированными традиционными доступами с сохранением всех преимуществ минимально инвазивных доступов.

Расширенные 3F-операции Льюиса в хирургическом лечении рака грудного отдела пищевода

Р.А. Хвастунов¹, В.А. Суворов²

Место работы: ¹Волгоградский Государственный Медицинский Университет; ²ГБУЗ «Волгоградский Областной Клинический Онкологический Диспансер»

e-mail: volchonok@inbox.ru

Лечение рака пищевода в современной медицине является одним из самых острых вопросов. Это заболевание трудно поддается лечению: к примеру, эффективность лекарственной терапии низка, лучевое пособие имеет ограничения и тоже не гарантирует стойкого эффекта, хирургическое лечение сопровождается большим количеством нюансов. В последние 30 лет заболеваемость этими опухолями значительно возросла. 300 000 больных ежегодно выявляются по всему миру. Стандартом хирургического лечения является экстирпация пищевода с одномоментной эзофагопластикой с формированием анастомоза и расположением трансплантата в заднем средостении, а также расширенная 2F- и 3F-лимфодиссекция.

Цель. Изучить непосредственные результаты выполнения расширенных 3F-операций Льюиса при раке грудного отдела пищевода на базе отделения хирургических методов лечения (торакоабдоминального) ГБУЗ «ВОКОД»

Материалы и методы. В нашей клинике за период с 2004 по 2017 год выполнено 56 операций Льюиса с 3F-лимфодиссекцией. Превалировали мужчины в возрасте от 50 до 70 лет. Чаще опухоль не выходила за пределы стенки пищевода, однако в 26,2% случаев отмечена инвазия в соседние анатомические структуры. Протяженность опухоли варьировала от 1,5 до 11 см, более всего в интервале от 4 до 6 см, в среднем 5,2 ± 0,34 см. Наиболее частым locusом поражения являлся среднегрудной отдел. Метастазы в регионарные л/у обнаружили у 18 (39,13%) пациентов. Среди них у 3 пациентов (6,5%) имели место метастазы в шейные л/у. Средняя продолжительность вмешательств составила 3,5 ± 0,56 часа.

Результаты. Послеоперационные осложнения возникли в 14,2% случаев (8 пациентов). В структуре осложнений отмечаются несостоятельность эзофагогастроанастомоза — 1, правосторонняя нижнедолевая пневмония — 2, двусторонний гидроторакс — 1, эвентрация раны брюшной стенки — 1, гематома забрюшинного пространства — 1, ТЭЛА — 1, двусторонний парез гортани — 1

Летальность составила 3,5% (2 пациента умерли от ТЭЛА и несостоятельности эзофагогастроанастомоза).

Заключение.

1. Выполнение операций Льюиса с 3F-лимфодиссекцией не увеличивает частоту послеоперационных осложнений.
2. Расширение объема лимфодиссекции до 3-зональной позволяет более корректно стадировать опухолевый процесс.
3. Вопросы увеличения общей и безрецидивной выживаемости после 3F-операций остаются открытыми и требуют дальнейшего изучения

Видеолапароскопические операции при колоректальном раке: непосредственные результаты операций в зависимости от кривой обучения

Р.А. Мурашко¹, Е.А. Ермаков¹, И.Б. Уваров¹, В.Б. Каушанский¹, Р.В. Коньков¹, Д.Д. Сичинава¹

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

e-mail: uvarovivan@yandex.ru

Цель. Анализ периоперационных параметров и непосредственных результатов видеолапароскопических (ВЛС) операций при колоректальном раке (КРР) в зависимости от фазы кривой обучения (КО).

Материалы и методы. Включены 123 пациента с КРР (56 мужчин, 67 женщин), оперированные в период 2010—2016 гг. Возраст: 28—82 (в среднем 58,9) лет. ИМТ в среднем 25,4 (16,9—36,3). Характер выполненных ВЛС операций: резекция сигмовидной кишки — 34 (18,7%); правосторонняя гемиколэктомия — 23 (18,7%); передняя резекция прямой кишки (ПК) — 39 (31,7%); брюшно-промежностная экстирпация — 17 (13,8%); левосторонняя гемиколэктомия — 9 (7,3%); субтотальная колэктомия — 1 (1,3%). Фазы КО рассчитаны методом кумулятивной суммы (CUSUM), 1 фаза (накопления опыта) составила 54 операции, 2 фаза (стабильных результатов) — 69 операций.

Результаты. Длительность составила 120,0—465,0 (в среднем 213,1±73,1) мин. Средняя длительность в 1 фазе КО — 251,2±73,9, во 2 фазе — 184,9±57,6 мин (p=0,001). Кровопотеря составила в среднем 122,0±69,9 мл; отмечена статистически значимая разница между 1 и 2 фазами КО: 140,9±68,8 vs 108,1±67,8 мл (p=0,009). Конверсия на лапаротомию в целом по группе была в 3 случаях (2,9%), все случаи — в 1 фазе КО (p=0,047). Осложнения развились у 6 (4,9%) пациентов, в 4 случаях (7,9%) в 1 фазе КО, и в 2 (2,9%) — во 2 фазе (p=0,249). Несостоятельность анастомоза развилась в 3 случаях (5,6%) в 1 фазе КО и в 2 (2,9%) во 2 фазе. Летальных исходов не было. Потребность в анальгетиках составила 1,8±0,6 дней, восстановление перистальтики отмечалось на 1—3 сутки (1,1±0,19 сут), разницы между этими показателями в зависимости от фазы КО не было. Длительность нахождения пациента в стационаре снизилась с 16,0±3,8 дней в 1 фазе КО до 12,1±5,2 во 2 фазе (p=0,001). Оценку патоморфологических показателей провели в подгруппе пациентов, оперированных по поводу рака ПК (n=56). Хирургический клиренс составил 2,3±1,2 см. Качество мезоректумэктомии в 50 случаях из 56 (89,3%) оценено как отличное, в 92,8% (52 из 56) выполнена R0-резекция. Исследовалось в среднем 13,8±3,8 лимфатических узлов (12—22). Статистически значимой разницы при анализе патоморфологических показателей между фазами КО не отмечено.

Выводы. ВЛС операции при КРР сопровождаются низкими уровнями кровопотери, частотой конверсий и послеоперационных осложнений. Периоперационные параметры зависят от фазы КО. Патоморфологические показатели свидетельствуют об онкологической адекватности данной методики.

Восстановление непрерывности мочеочника в раннем послеоперационном периоде малоинвазивным (рентгенхирургическим и цистостокпическим) методом

А.Г. Чалаев¹, П.А. Карлов¹, М.А. Куканов¹, А.П. Карлов¹, А.О. Егорова¹

Место работы: ¹СПБ ГБУЗ Городской клинический онкологический диспансер

e-mail: aneolen3478@gmail.com

Цель. Продемонстрировать накопленный опыт в ГКОД по восстановлению целостности и непрерывности мочеочника при его повреждении рентгенохирургическим и цистостокпическим методом.

Материалы и методы. При нарушении оттока мочи через естественные пути, при наличии мочеочниковых свищей, первым этапом лечения является чрескожная пункционная нефропиелостомия. В дальнейшем для восстановления непрерывности естественного пассажа мочи, а также для закрытия мочеочниковых свищей может быть произведено стентирование мочеочника. При полном пересечении мочеочника первым этапом выполняется перкутанная нефропиелостомия, контрастирование чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), определяется уровень дефекта, катетер проводится до уровня дефекта.

Далее врачами урологического отделения с помощью цистоскопа катетеризируется устье мочеочника. Катетер проводится в зону дефекта. Под Rg-контролем производится состыковка инструментов. Проводник проводится через нефростомическое отверстие, мочеочник в мочевой пузырь. На проводнике в мочеочник и мочевой пузырь устанавливается наружновнутренний стент. По прошествии не менее 1—2 мес. производится контрольное Rg-исследование.

При отсутствии затеков контрастного вещества производится замена наружно-внутреннего стента на непокрытый, матричный саморасширяющийся нитиновый стент с открытой ячейкой. После стентирования оставляется нефропиелостомический дренаж, на несколько дней, для контроля проходимости стента, целостности мочеочника и снятия гипертензии ЧЛС в послеоперационном периоде.

Результаты. В период с 2008 по 2017 г. в ГКОД малоинвазивное устранение послеоперационных дефектов мочеочника было выполнено 14 пациентам, из них у 10 пациентов наблюдался дефект стенки мочеочника, у 4 — полное пересечение мочеочника с дислокацией краев. На первом этапе J-стенты были установлены 11 пациентам и 3 пациентам был установлен наружно-внутренний дренаж, впоследствии 10 пациентам с J-стентами и 3 пациентам с наружно-внутренним дренажом были установлены саморасширяющиеся нитиновые стенты. У 1 пациентки с полным пересечением мочеочника не удалось поставить нитиновый стент вследствие полной окклюзии мочеочника, данной пациентке была выполнена пластика мочеочника тонкой кишкой.

Заключение. Таким образом, современные методы интервенционной радиологии, как самостоятельно, так и в сочетании с цистостокпическими вмешательствами, являются методом восстановления проходимости мочеочника даже при полном его пересечении.

Экспрессия молекулярных маркеров в опухоли предстательной железы, связь с агрессивностью заболевания

Л.В. Спирина¹, Е.А. Уснин¹, А.К. Горбунов¹, Е.М. Слонимская¹, И.В. Кондакова¹

Место работы: ¹НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск; СибГМУ, г. Томск

e-mail: spirinalv@oncology.tomsk.ru

Введение. В развитии гормонозависимых опухолей человека большое значение имеют транскрипционные факторы POU4F1, также известные как нейрогенные факторы Brn-3, андрогеновые (AR), эстрогеновые (ER) рецепторы и компоненты AKT/m-TOR сигнального пути.

Цель. Изучении связи экспрессии молекулярных показателей с показателем Глисона, характеризующим агрессивность опухоли.

Методы. В исследование было включено 45 больных местно-распространенным раком предстательной железы, прошедших стандартное лечение в клиниках НИИ онкологии Томского НИМЦ. Больные были разделены на группы в зависимости от уровня Глисона: 9 пациентов имели 6 баллов, 18 пациентов — 7 баллов, 9 пациентов — 8 баллов и 9 пациентов — 9 баллов. Определение уровня экспрессии генов Brn-3 (, AR, ER (, и компонентов AKT/m-TOR сигнального пути оценивали при помощи ПЦР в реальном времени.

Результаты. В ранее проведенных исследованиях выявлена активация AKT/m-TOR сигнального пути с увеличением экспрессии ER и PTEN. Также показана роль повышенного уровня мРНК Brn-3 (в развитии злокачественной опухоли. Известно, что молекулярные показатели отражают характер роста опухоли. Выявлено изменение экспрессии ER и PTEN у больных в зависимости от агрессивности заболевания. У пациентов с малоагрессивной и высокодифференцированной опухолью (показатель Глисона равен 6) эти показатели составляли 178,4 (70,9 и 29,37 (14,83 Усл. Ед. соответственно. С уменьшением уровня гистологической организации опухоли отмечается снижение экспрессии ER и повышение экспрессии PTEN, что подтверждено проведением теста Крускала-Уоллиса и медианного теста. У пациентов с наиболее агрессивной опухолью простаты (показатель Глисона 9) эти показатели равны 7,2 (6,3 и 380,07 (92,1 Усл. Ед. соответственно. Проведение непараметрического корреляционного анализа еще подтвердило линейный характер связи ER и PTEN с показателем Глисона. Так, коэффициента Спирмена для ассоциации ER и показателя Глисона составил $-0,45$ ($p=0,01$), а для PTEN и показателя Глисона — $0,44$ ($0,01$)

Заключение. Следовательно, выявлены молекулярные показатели, ассоциированные с агрессивностью опухоли предстательной железы, что несомненно требует дальнейшего изучения. Эти результаты опосредуют значимость биологических характеристик опухоли в оценке прогноза заболевания.

Результат 46 роботических простатэктомий

Р.А. Мурашко¹, Р.В. Никитин¹, И.Б. Сосновский¹, А.А. Ширвару¹

Место работы: ¹ГБУЗ ККОД № 1

e-mail: nikitinrv@mail.ru

Цель. Оценить возможности перехода к методу роботической простатэктомии, риск осложнений и ранние результаты на этапе освоения метода.

Материалы и методы. С января 2015 г. онкоурологическое отделение Краснодарского онкодиспансера (ГБУЗ КОД № 1 ДЗ КК) оснащено современной хирургической роботической системой Da Vinci Si. С конца февраля до декабря 2015 г. выполнено 46 радикальных простатэктомий с роботической ассистенцией. Средний возраст прооперированных пациентов составил 67,4 года (53—77 лет). Средний объем предстательной железы по данным выполненного трансректального ульт-

развукного исследования составил 41 (22–65) см³; средняя концентрация общего простатспецифического антигена крови — 6,5 (1,8–19,87) нг/мл. Уровень дифференцировки опухоли по данным предоперационной трансректальной биопсии: высокодифференцированная аденокарцинома у пациентов — 16 (34,8%), умереннодифференцированная — 21 (45,6%), низкодифференцированная — 9 (19,6%).

Было решено проанализировать следующие показатели: время операции, отдельно длительность консольного этапа, уровень кровопотери, конверсия оперативного вмешательства в открытую, уровень интра- и ранних послеоперационных осложнений, а также функциональные результаты.

Результаты. На первом этапе освоения время операции складывалось из времени, которое тратилось на установку портов и подключение интерактивных манипуляторов системы Da Vinci, времени консольного этапа и завершения операции-отсоединения манипуляторов, извлечения препарата и ушивания п/о отверстий. По мере совершенствования навыков на этап установки и снятия портов с манипуляторами мы стали тратить не более 15 минут. Одним из «камней преткновения» любых споров в обсуждении роботической техники служит время операции.

Первые 3 операции, выполненные с наставником из числа «экспертов», в среднем составили 3,5–4,0 часа. Следующие 7 самостоятельных операций являлись для нас самым сложным в процессе формирования опыта, время операции составило 5,5–6 часов (312 мин, максимальное время одной операции составило 9 часов). В эту же семерку вошли и 3 конверсии (6,5%) — из-за выраженного спаечного процесса по задней поверхности простаты и опасности ранения прямой кишки решено было перейти в открытую операцию. Из числа прооперированных пациентов у 27 (58,7%) пациентов РАПЭ выполнена нами без сохранения сосудисто-нервных пучков, у 11 (23,9%) — по нервосберегающей методике с унilaterальным сохранением, у 8 (17,4%) — с билатеральным сохранением СНП.

Динамика L-FABP при резекции почки в условиях тепловой ишемии при локализованном раке на фоне эпидуральной блокады

Д.А. Розенко¹

Место работы: ¹ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт МЗ РФ

e-mail: lyarozenko@yandex.ru

Цель. Изучить динамику L-FABP при применении в периоперационном периоде у больных локализованным раком почки при поведении резекции органа в условиях тепловой ишемии (ТИ) эпидуральной блокады (ЭБ).

Материалы и методы. Во время исследования 35 больным была произведена резекция почки (РП) в условиях ТИ (15–20 минут) по поводу локализованного рака стадии T1N0M0. Средний возраст — 56,5±8,7 года. Больные разделены на 2 группы. Основная группа — 25 человек, которым в периоперационном периоде проводили ЭБ — интраоперационно с помощью эластомерной микродозной помпы — ропивакаин 2–3 мг/мл и адреналин в дозе 2 мкг/мл (V=6–14 мл/час); в течение 3 суток после операции — ропивакаин — 2 мг/мл и адреналин — 2 мкг/мл (V=6–10 мл/час).

Контрольная группа — 20 больных без применения ЭБ. Методом ИФА исследовали концентрации в крови и моче жирового кислотного связывающего белка печени L-FABP (Nycultbiotech, Нидерланды). В качестве нормальных значе-

ний были приняты показатели 13 здоровых мужчин и женщин без онкологических заболеваний. Обследование проводили за 1 час до начала операции, через 20 минут после завершения этапа ТИ, в 1-е и 3-и сутки послеоперационного периода.

Результаты. Анализ динамики L-FABP показал, что у всех больных обеих групп создание ТИ сопровождалось развитием клеточного повреждения почечного тубулоинтерстиция. Через 20 минут после ТИ у больных обеих групп отмечали резкий рост по сравнению с исходом уровня L-FABP: в крови — более чем в 3 раза, в моче — в 20 раз (p<0,05). Более значительные изменения наблюдали у больных, исходно имевших нарушения почечных функций в предоперационном периоде.

При отсутствии фоновых межгрупповых отличий содержания L-FABP у всех больных основной группы через 20 минут после ТИ регистрировали его рост в моче до 44,29,4 нг/мл (здоровые люди — 11,11,4 нг/; p<0,05). Через сутки L-FABP крови у всех больных обеих групп уменьшился до исходного уровня и не повышался к 3-м суткам. Содержание L-FABP в моче в обеих группах также существенно снизилось, но в основной группе его значения уменьшились по сравнению с интраоперационным этапом в среднем в 9,4 раз, а в контрольной — только в 1,5 раза (p<0,05).

Заключение. Проведение в периоперационном периоде ЭБ при резекции почки и ТИ оказывает положительное влияние в отношении детоксикационной функции почек — выведении метаболитических субстратов, продуцируемых в условиях нарушения тканевого метаболизма при ишемии/реперфузии.

Алгоритм прогнозирования развития ранних рецидивов у больных поверхностным раком мочевого пузыря

А.Н. Шевченко¹, Е.Ф. Комарова¹, Е.В. Филатова¹, А.А. Демидова², А.В. Дашков¹, Е.А. Никителова¹.

Место работы: ¹Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, г. Ростов-на-Дону; ²Ростовский государственный медицинский университет, г. Ростов-на-Дону.

e-mail: katitako@gmail.com

Цель. Количественное определение в ткани опухоли и моче параметров прогноза раннего рецидивирования больных поверхностным раком мочевого пузыря (ПРМП).

Материалы и методы. В исследовании участвовало 150 больных обоего пола с поверхностным раком мочевого пузыря (ПРМП) TaN0M0 и T1N0M0. Больные подвергались оперативному и химиотерапевтическому лечению и находились под динамическим наблюдением в течение 12 месяцев после операции. В утренней порции мочи у больных ПРМП определение уровня ММП-2 проводили методом ИФА. Для ИГХ выявления ММП-2 в опухолевой ткани использовали моноклональные антитела, а для оценки уровня экспрессии количество позитивных клеток подсчитывали на 1000 клеток. Дифференциальная точка разделения концентрации ММП-2 в моче и ткани больных ПРМП для прогнозирования высокого риска рецидива заболевания была определена методом ROC-анализа. Далее определяли уровень ММП-2 в моче и экспрессию в опухолевой ткани, при достижении которого диагностическая чувствительность и специфичность прогнозирования рецидива заболевания были наибольшими по значению.

Результаты. При исследовании в 117 образцах мочи содержание ММП-2 составило 7,3 пг/мкмоль креатинина и выше. Обнаруженный уровень ММП-2 в моче сопровождался развитием локальных рецидивов у 98 из 117 пациентов

в период от 3 до 12 месяцев. Среди пациентов с содержанием ММП-2 в моче ниже 7,3 пг/мкмоль креатинина рецидив заболевания от 3 до 12 мес. после операции был выявлен у 19 из 33 больных. При исследовании уровня экспрессии ММП-2 в ткани опухоли в 110 образцах ткани опухоли ПРМП значение показателя составило 52% и выше. Обнаруженный уровень ММП-2 в ткани сопровождался развитием локальных рецидивов у 83 из 110 пациентов в период от 3 до 12 месяцев.

Среди пациентов с содержанием ММП-2 ниже 52% позитивных клеток рецидив заболевания от 3 до 12 мес. после операции был выявлен у 15 из 40 больных.

Выводы. С помощью ROC-анализа определены критерии прогноза раннего рецидивирования поверхностного рака мочевого пузыря: при значении содержания металлопротеиназы-2 в моче равное 7,3 пг/мкмоль креатинина (ДЧ-75,5%; ДС-76,2%) и более и в опухолевой ткани равное 52% и более позитивных клеток (ДЧ-91,1%; ДС-72,5%) прогнозируют высокий риск развития рецидивов в срок от 3 до 12 месяцев. Это позволит оптимизировать систему прогнозирования прогрессирования и тактику послеоперационного ведения больных с целью профилактики рецидивирования РМП.

Хирургическое лечение больных с «поздними» метастазами рака почки в поджелудочной железе: спектр вмешательств и результаты

Д.В. Подлужный¹, Ю.И. Патютко¹, А.Г. Котельников¹, И.А. Файнштейн¹, Н.Е. Кудашкин¹, И.С. Проскураков¹, Е.В. Ястребова

Место работы: ¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина»

e-mail: kolosok007@bk.ru

Биологические особенности рака почки (РП) таковы, что его отдаленные метастазы (МТС) могут возникать в различных органах спустя многие годы после нефрэктомии (НЭ), выполненной даже на самых ранних стадиях заболевания (T1-T2N0M0). Специфичной локализацией для таких «поздних» МТС является поджелудочная железа (ПЖ).

Цель. Изучить структуру, непосредственные и отдаленные результаты оперативных вмешательств по поводу МТС РП в ПЖ.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены 26 пациентов с МТС светлоклеточного РП в ПЖ, прошедших хирургическое лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина за период с 2000 по 2017 г. Средний возраст 60,4±5,4 лет (от 49 до 69 лет). Соотношение мужчин и женщин 1,2:1. МТС в ПЖ, преимущественно солитарные, диагностированы в сроки от 4 до 19 лет после удаления первичной опухоли, медиана времени составила 11 лет (межквартильный интервал 7,5–13,5 лет). Множественные и единичные (2–3) МТС в ПЖ, выявленные в 9 наблюдениях, локализовались преимущественно в теле и хвосте ПЖ. В 1 случае отмечено тотальное замещение ткани ПЖ опухолью.

Характер хирургического вмешательства на ПЖ представлен следующими операциями: дистальная субтотальная резекция поджелудочной железы (ДСРПЖ) — 14, спленосохранная ДСРПЖ — 1, резекция хвоста ПЖ — 1, стандартная гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) — 5, пилоросохраняющая ПДР — 1, панкреатэктомия — 2, центральная резекция ПЖ — 1, проксимальная и дистальная резекция ПЖ с сохранением тела — 1, экстирпация головки ПЖ спустя 6 лет после ДСРПЖ — 1. После R0-вмешательства, выполненного в 25 случаях, адъювантная терапия не проводилась.

Результаты. Послеоперационные осложнения наблюдались в 36% случаев. Ранней послеоперационной летальности отмечено не было. Прогрессирование опухоли было выявлено у трех больных. Медиана времени наблюдения 6 лет. 5-летняя общая актуаральная выживаемость составила 93%. Четверо пережили 10-летний рубеж. Максимальный срок наблюдения — 14 лет.

Выводы. Хирургический метод позволяет достичь многолетней выживаемости пациентов с «поздними» МТС РП в ПЖ.

Лейкоцитарная эластаза как предиктор развития биохимического рецидива после радикальной простатэктомии

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

Место работы: ¹Институт аридных зон Южного научного центра Российской академии наук; ²«Ростовский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону

e-mail: eachernogubova@mail.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) — наиболее часто встречающееся злокачественное новообразование у мужчин, представляющее большую социальную и медицинскую проблему. Сложной задачей остается оценка факторов риска развития рецидива РПЖ после радикальных методов лечения.

Цель. Идентифицировать новые маркеры для прогнозирования клинически агрессивных форм РПЖ после радикальной простатэктомии (РПЭ).

Материалы и методы. В исследование включено 59 пациентов с РПЖ (T1c — 45 (76,3%); T2a — 2 (3,4%); T2b — 7 (11,8%); T2c — 5 (8,5%)) которым была выполнена РПЭ с последующим проведением ПСА-мониторинга через 1, 6, 12 и 18 месяцев после операции. На основе 18-месячного ПСА-мониторинга ретроспективно стратифицировали группы пациентов с безрецидивным течением заболевания и с развитием биохимического рецидива. В сыворотке крови пациентов с доказанным развитием рецидива заболевания и без рецидива определяли активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) (КФ 3.4.21.37), общую эластазоподобную активность (ОЭА) в сыворотке крови по скорости гидролиза N-третбутоксикарбонил-аланин-p-нитрофенилового эфира (BOC-Ala-ONp), ингибиторную активность α1-протеиназного ингибитора (α1-ПИ) унифицированным энзиматическим методом.

Показано, что через 1 месяц после РПЭ у пациентов с последующим развитием биохимического рецидива отмечается снижение активности ЛЭ и ингибиторной активности α1-ПИ на 30,9% (p<0,001) и 46,2% (p<0,001) по сравнению с соответствующими показателями у пациентов с безрецидивным течением заболевания. Обращает на себя внимание отсутствие отличий в содержании комплекса эластаза-ингибитор (ОЭА) у пациентов с агрессивным и неагрессивным течением заболевания, однако при оценке соотношения ОЭА/α1-ПИ показано, что у пациентов с агрессивными формами РПЖ оно в 1,9 раза выше, чем при безрецидивном течении заболевания. Дисбаланс в системе протеазы/ингибиторы отмечается уже через 1 месяц после РПЭ, когда элевация ПСА еще не наступила. Это свидетельствует о дисрегуляции протеолитических процессов при развитии клинически агрессивных форм РПЖ.

Заключение. Таким образом, через 1 месяц после РПЭ прогрессия заболевания ассоциирована с истощением активности ЛЭ и ингибиторной активности — α1-ПИ. Анализ системы регуляции активности ЛЭ позволяет на ранних этапах выделить пациентов с высоким риском развития рецидива РПЖ.

что подтверждает тесную связь процессов воспаления с прогрессией рака предстательной железы, развитием его клинически агрессивных форм.

Генетическая нестабильность опухоли при светлоклеточном раке почки

А.В. Балбуцкий¹, И.С. Абрамов¹, Н.В. Шилова¹, Ж.Г. Маркова¹, Ю.О. Козлова¹, Л.Ф. Морозова¹, А.А. Лушникова¹
Место работы: ¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, «Медико-генетический научный центр»
e-mail: LAN21@yandex.ru

Терапия светлоклеточного рака почки (СРП) — актуальная проблема клинической онкологии. Для СРП характерна высокая молекулярно-генетическая гетерогенность, быстрое метастазирование и неблагоприятный прогноз.

Цель. Анализ генетических изменений в клетках модельной линии СРП, полученной из первичной опухоли, и в клиническом материале СРП.

Материалы и методы. Перевиваемая клеточная линия РПоч-1КК, полученная в РОНЦ, гистологически отнесена к трабекулярно-папиллярному СРП. Клетки выращивали в стандартных условиях на полной питательной среде RPMI1640/DMEM с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки. Хромосомные препараты получены из фиксированных клеток линии РПоч1-КК, культивированных после 2-го пассажа *in vitro* в течение 65–68 час. Флуоресцентную *in situ* гибридизацию (FISH) проводили с локус-специфичными и центромероспецифичными ДНК-зондами для хромосом 13, 21, 18, X, Y, (Abbott Molecular, США); 24-цветную, мультиплексную FISH (mFISH) — с помощью набора 24X cyto-MetaSystems 24 color. Для анализа результатов использовали флуоресцентный микроскоп «AxioImager M. 1» и программы обработки цифровых изображений «Isis» (MetaSystems). В данной линии и в гистологически верифицированном опухолевом материале от 40 больных СРП с помощью специфичных ПЦР и прямого секвенирования ампликонов анализировали мутации генов VHL (экзоны 1–3) и TP53. Контролем служила ДНК из морфологически нормальной почечной ткани и/или лимфоцитов.

Результаты. В клетках линии РПоч1-КК обнаружены две мутации генов-супрессоров роста опухоли TP53 и VHL и 2 полиморфизма гена TP53, т.е. несколько генетических изменений, которые могут быть связаны с хромосомными aberrациями. В клиническом опухолевом материале также выявлен ряд полиморфизмов и мутации изучаемых генов. Для культуры клеток СРП был характерен спектр хромосомных изменений, включая численные перестройки — мозаичную анеуплоидию по Xp21, моносомию и трисомию по Xp 18 и Xp X, aberrантную копию, утрату 3p. В клетках РПоч-1КК выявлены не менее 18 структурных перестроек, включая несбалансированные транслокации с формированием дериватных хромосом, изохромосомы 1 и 8 с транслоцированными сегментами гомологичных хромосом, инсерция хромосомы 14 в хромосому 5 и т.д. Эти перестройки затронули практически весь кариотип, за исключением Xp 13 и 18.

Заключение. Результаты указывают на генетическую нестабильность в популяции клеток СРП как в линии РПоч1-КК, так и в клинических образцах СРП. Множественные хромосомные аномалии, обнаруженные с помощью FISH в перевиваемой линии клеток СРП, по-видимому, отражают усиление геномной нестабильности в процессе прогрессии опухоли. Соотношение разных популяций опухолевых клеток в пределах одной опухоли и преобладание одного из клонов на опре-

деленном этапе канцерогенеза обуславливает биологическую уникальность СРП и разную чувствительность к терапии.

Стабилизация уретровезикального анастомоза у больных раком предстательной железы после простатвезикулэктомии

И.А. Сихвардт², Б.Я. Алексеев¹, О.В. Леонов², Е.И. Копылов², М.С. Мажбич².

Место работы: ¹ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, г. Москва; ²БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», г. Омск.

e-mail: leonov_oleg@mail.ru

Нами проанализированы результаты лечения 29 больных раком предстательной железы, получавших оригинальное хирургическое лечение за период с 01 января 2014 года по 31 декабря 2014 года. Городских жителей наблюдалось 20 (68,9%), сельских — 9 (31,1%). Возраст больных составил 63,4 (4,9 лет (от 54 до 76 лет), при этом возрастной пик заболеваемости приходился на группу 60–70 лет (72,4%). Неудовлетворенность результатами хирургического лечения больных, пролеченных по традиционной технике позадилоной простатвезикулэктомии, привела к разработке, апробации и внедрению в клинику новой хирургической техники (Патент РФ на изобретение №2559588 от 14.07.2015 г.) — «Способ профилактики недержания мочи после позадилоной простатвезикулэктомии». Оригинальность способа хирургической профилактики недержания мочи после позадилоной простатвезикулэктомии обусловлена этапом стабилизации уретроцистонеоанастомоза при сшивании висцеральных листков фасции мочевого пузыря с фасцией Денонвилле. Надо отметить высокую частоту (75,9%) выполнения расширенной тазовой лимфаденэктомии.

Данные о местном распространении рака предстательной на диагностическом этапе в одном (n=1) наблюдении не совпадали с результатами, полученными после оперативного вмешательства (по критерию pT). У всех пациентов по результатам морфологического исследования послеоперационного материала диагностирована эпителиальная опухоль предстательной железы — аденокарцинома. Индекс Глисона составлял 6,03±0,1 балла. Продолжительность оперативного вмешательства составляла 131,2 (17,4 мин и находилась в диапазоне от 75 мин. до 200 мин.

Осложнения при лечении больных раком предстательной железы по оригинальной хирургической технологии встречались в 20,6% случаев (n=6). Интраоперационные проблемы возникали в 3,4% наблюдений (n=1) и осложнения послеоперационного периода имели место в 17,2% наблюдений (n=5). Интраоперационное осложнение, травматическое повреждение мочеочника, имело место в одном наблюдении (n=1). Выполнение уретероцистонеоанастомоза с внутренним дренированием стентированием верхних мочевых путей обеспечило адекватный отток мочи. Уровень интраоперационной кровопотери составлял 501,7 (38,1 мл и находился в диапазоне от 100 мл до 1200 мл. Гемотрансфузии нами не выполнялись. Переливание компонентов крови (свежезамороженная плазма) у двух (n=2, 6,9%) больных в объеме 500–530 мл восполняло утраченные факторы свертывания крови и снижало проницаемость сосудистой стенки. Повторных трансфузий крови и ее компонентов не производилось. В послеоперационном периоде выпадение уретрального катетера на 2 сутки после операции имело место в одном случае (n=1). С максимальной осторожностью была выпол-

нена повторная постановка уретрального катетера Фолея № 16 F наименьшего по размеру. Гематома малого таза выявлена в результате ультразвукового контроля на 3-е сутки после операции в одном наблюдении (n=1), что обусловлено кровотечением в послеоперационном периоде. Активная хирургическая тактика не потребовалась, при динамическом ультразвуковом контроле сначала отмечалась стабилизация изменений, а в последующем — положительная динамика (сокращение размеров гематомы) без нарушения целостности пузырно-уретрального анастомоза. Уретроррагия наблюдалась нами в двух случаях (n=2) в течение 2-х недель после удаления уретрального катетера и восстановления самостоятельного мочеиспускания. Лечение консервативное гемостатическое. Обильная лимфорея в одном наблюдении (n=1) послужила основанием длительного нахождения тазового дренажа, а консервативные мероприятия были достаточными для купирования лимфорей. Инфекционные осложнения нами не встречались.

Длительность нахождения в стационаре составила 16,5 (2,8 койко-дней, при этом предоперационный период равнялся 1,3 (0,45 койко-днем, а послеоперационный период — 15,1 (1,86 койко-днем). Удаление катетера из мочевого пузыря производили на 11 (0,5 сутки после операции в интервале от 8 суток до 20 суток. После удаления катетера в подавляющем большинстве наблюдений (n=25; 86,2%) пациенты мочились часто, небольшими порциями, отмечая жжение и дискомфорт в уретре и промежности, усиленные позывы к мочеиспусканию. На фоне проводимой консервативной терапии к моменту выписки через 2—3 дня клиническая симптоматика купировалась.

На момент выписки из стационара континетными были 48,3% мужчин. При диспансерном динамическом наблюдении в контрольных точках за пациентами после простатвезикулэктомии с восстановлением фасциальных структур малого таза по оригинальной методике удерживали мочу через 1 мес. после операции 72,4% пациентов, через 3 мес. — 79,3% мужчин. При последующем наблюдении континетными через 6 мес. после операции были 86,2% мужчин, а через 1 год — 93,1% пациентов.

Выбор оптимальной последовательности таргетной терапии в первой и второй линиях лечения. Опыт лечения в Санкт-Петербурге

Г. М. Манихас¹, П. С. Борисов¹, Р. В. Орлова², П. А. Карлов¹, М. И. Школьник³

Место работы: ¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; ²Санкт-Петербургский государственный Университет. Медицинский факультет; ³ФГБУЗ «Российский научный центр рентгенохирургических технологий»

e-mail: dr.borisov@inbox.ru

Цель. Обоснование применения оптимальной последовательности лечения больных мПКР.

Материалы и методы. Исследовано 149 пациентов, получавших таргетную терапию (далее — ТТ) с 2008 по 2015 год. Проведен сравнительный анализ эффективности лечения в 1-й, 2-й и последующих линиях лечения. В первых 2-х линиях проведено сравнение препаратов ТТ и терапии цитокинами (ЦТК). Распределение пациентов по препаратам ТТ было следующим: сорафениб (n=61), сунитиниб (n=32), акситиниб (n=14), эверолимус (n=12), пазопаниб (n=11), темсиrolimus (n=1). 55 пациент в первой линии получал ЦТК.

Результаты. Двукратное улучшение ВДП ТТ (n=94) над ЦТК (n=55) продемонстрирована в первой линии: 14 против 7 мес. (p<0,0001). В 1-ой линии лечения мПКР количество ОО было выше в группе сунитиниба, чем сорафениба (35% против 28%). Среди ТТ медВДП была выше в группе сунитиниба: 16 против 13 месяцев (p=0,01). МедОВ была значительно выше в группе сунитиниба — 34 месяца, в сравнении с 18,5 мес у сорафениба (p=0,07). При анализе эффективности 2-ой линии акситиниб и сорафениб продемонстрировали лучшие показатели в сравнении с сунитинибом и эверолимусом: медВДП акситиниба и сорафениба 14 и 12 месяцев, сунитиниба и эверолимуса — 7 (p=0,2). Показатели медОВ были достоверно выше в группе акситиниба и сорафениба и составили 25 месяцев (p=0,004). Оценка эффективности ТТ на 3 линии проведена для всех групп таргетных препаратов. Всего в 3-й линии ТТ включено 13 пациентов. Медианы ОВ — 7 месяцев. Зафиксировано 4 стабилизации. Количество клинических ответов составил 30,8%. Таргетная терапия 4-й линии включила 3-х пациентов. Медиана ОВ составила 3,3 месяца.

Выводы. Эффективность ТТ достоверно лучше аналогичных показателей терапии цитокинами. Оптимальная последовательность назначения ТТ при лечении мСКПКР является сунитиниб в 1-ой и акситиниб/сорафениб во второй линиях лечения. Эффективность других препаратов ТТ может быть оценена по мере накопления опыта их использования. Эффективность 3-й и 4-й линий ТТ в настоящее время еще не изучены и требуют крупных многоцентровых исследований.

Заболеваемость раком предстательной железы в Омской области

И.А. Сихвардт¹, М.С. Мажбич¹, О.В. Леонов¹, Е.И. Копыльцов¹, В.С. Глатко¹, И.А. Дурнев¹, Ю.Н. Юргель¹, В.А. Водозлазский¹

Место работы: ¹БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», г. Омск.

e-mail: leonov_oleg@mail.ru

Нами проанализированы с 2005 по 2014 г. результаты диагностики и лечения 4145 больных раком предстательной железы. Этот период необходимо разбить на два этапа:

1 этап. Спонтанная диагностика рака предстательной железы/2005—2010 г./.

2 этап. Региональная Программа по ранней диагностике и скринингу рака предстательной железы «Урологическое здоровье мужчины»/2011—2014 г./.

Для клинического применения в рамках региональной Программы нами модифицирован алгоритм ранней диагностики рака предстательной железы. Скрининг рака предстательной железы начинался с забора анализа крови на простатический специфический антиген. Основными инструментами раннего выявления рака предстательной железы являлись:

- 1) Определение уровня простатического специфического антигена в сыворотке крови;
- 2) Пальцевое ректальное исследование,
- 3) Трансректальное ультразвуковое исследование.

Нами с 2005—2010 гг. и с 2011—2014 гг. выведены средние показатели стадирования первично выявленных больных раком предстательной железы в регионе. В результате спонтанной диагностики больные с локализованным раком предстательной железы (St I—II) за период 2005—2010 гг. встречались в среднем в 21,0% случаев, т. е. только у каждого пятого пациента на момент диагностики злокачественного

новообразования возможно проведение радикального противоопухолевого лечения. Проводимая Программа «Урологическое здоровье мужчины» позволила за период 2011–2014 гг. увеличить среднее количество мужчины с локализованным раком предстательной железы (St I–II) до 59,6% случаев, т.е. более половины больных на момент диагностики злокачественного новообразования имели возможность для проведения радикального противоопухолевого лечения.

За период 2005–2010 гг. местнораспространенный рак предстательной железы (St III) встречался более чем в половине случаев (55,4%). Диагностические успехи за период 2011–2014 гг. сократили количество местнораспространенных форм рака предстательной железы (St III), который встречался только у каждого третьего пациента (27,0%).

Диссеминированный опухолевый процесс (St IV) за период 2005–2010 гг. имел место в среднем в 20,5%. Кардинальные изменения произошли за период 2011–2014 гг., когда диссеминированный опухолевый процесс диагностировался у каждого десятого мужчины (9,4%).

В диспансерной группе больных раком предстательной железы — значительные ежегодные положительные перемены. За период с 2005–2010 гг. на 52,4% произошло увеличение абсолютного числа мужчин, состоявших на учете на конец года (с 722 в 2005 г. до 1377 в 2010 г.). В группе с пятилетней выживаемостью отмечалась положительная динамика увеличение числа больных на 53,1% (с 233 в 2005 г. до 439 в 2010 г.). Впервые в 2012 году зарегистрировано более 2 тысяч мужчин, состоящих на учете на конец года с диагнозом рак предстательной железы, и в группе с пятилетней выживаемостью эта цифра превысила 500 пациентов уже в 2011 году.

Отслеживая показатель годичной летальности, необходимо отметить стабильные показатели за период с 2005–2010 гг. с ежегодным приростом около 1,0% и снижение последнего на 6,6% за период с 2011–2014 гг.

Стандартизованный показатель смертности от рака предстательной железы за 2005–2010 гг. ежегодно увеличивался в среднем на 6,7% с 14,1 в 2005 г. до 17,4 в 2010 г. на 100 тыс. мужского населения и за 2011–2014 гг. ежегодно увеличивался в среднем на 1,7% с 15,1 в 2010 г. до 18,1 в 2014 г. на 100 тыс. мужского населения.

Таким образом, разработанная и проводимая долгосрочная региональная Программа ранней диагностики и скрининга рака предстательной железы в Омской области — «Урологическое здоровье мужчины» доказывает целесообразность и эффективность используемых диагностических подходов для значительного улучшения онкологического здоровья мужского населения в возрастном диапазоне старше 50 лет.

Основным и стандартным методом лечения рака предстательной железы в Российской Федерации является позадилольная простатэктомию. Нами за период с 2001 по 2014 г. выполнено 530 простатэктоми.

Спонтанная диагностика за период 2005–2010 гг. рака предстательной железы с низким числом больных локализованными формами рака предстательной железы (около 21% пациентов) являлась причиной низкой хирургической активности ($n=101$). Радикальные хирургические вмешательства ($n=429$) за пятилетний период/2011–2014 гг./обусловлены результатами активной работы региональной Программы по ранней диагностике и скринингу рака предстательной железы.

Связь экспрессии белков ERG и PBOV1 при ацинарной аденокарциноме предстательной железы с регионарным метастазированием

Н.В. Безгодова, Н.В. Крахмаль, С.В. Вторушин

Место работы: ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск, Россия; НИИ онкологии ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН», г. Томск, Россия

e-mail: krakhmal@mail.ru

На сегодняшний день наряду с морфологическими факторами прогноза при раке предстательной железы, такими как степень дифференцировки опухоли по шкале Глисона и стадия онкологического процесса, активно изучается роль молекулярных параметров. Имеющиеся в настоящее время в литературе сведения о прогностической значимости таких белков, как ERG (ETS-Related Gen) и PBOV1 (prostate and breast cancer overexpressed 1), участвующих в активации транскрипции, указывают на то, что эти молекулярно-биологические маркеры в качестве возможных прогностических показателей заболевания при карциноме данной локализации изучены недостаточно.

Цель. Изучить частоту и особенности экспрессии белков ERG и PBOV1 при раке предстательной железы и сопоставить их с параметрами лимфогенного метастазирования.

Материалы и методы. Проведено морфологическое исследование операционного материала от 85 больных раком предстательной железы стадии T1-3N0-3M0, проходивших лечение в отделении урологии клиник СиБГМУ с 2010 по 2012 г. В исследование были включены только случаи с ацинарной аденокарциномой предстательной железы. Всем пациентам было выполнено оперативное лечение в объеме радикальной простатэктомии. Гистологический тип опухоли оценивался согласно классификации ВОЗ (2004).

При морфологическом исследовании на светооптическом уровне оценивались дифференцировка опухоли по шкале Глисона, наличие фоновой патологии (фокусы ПИН), наличие участков инвазии опухоли в семенные пузырьки. При иммуногистохимическом исследовании в ткани опухоли оценивалась экспрессия ERG и PBOV1. Пролиферативную активность опухоли оценивали по уровню ядерного окрашивания ki67.

Результаты. Было выявлено, что позитивная экспрессия ERG и PBOV1 в опухолевых клетках регистрируется в 56% и 77% случаев соответственно. Экспрессия ERG коррелирует со степенью дифференцировки опухоли по шкале Глисона (сумма баллов выше 6) ($p=0,005$) и значимо чаще выявляется при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах ($p=0,008$). Уровень экспрессии PBOV1 в опухолевых клетках коррелирует с показателем пролиферативной активности ki67 ($p=0,006$) и сопряжен с инвазией в семенные пузырьки ($p=0,007$).

Заключение. Результаты исследования показывают, что экспрессия белков ERG и PBOV1 ассоциирована с такими параметрами новообразования, как степень дифференцировки опухоли по шкале Глисона, лимфогенное метастазирование и экстракапсулярная инвазия, что можно рассматривать в качестве факторов прогноза болезни при исследовании биопсийного материала.

Успехи лечения больных гормонорефрактерным раком предстательной железы

*О.В. Леонов¹, Е.И. Копыльцов¹, И.А. Сихвардт¹,
М.С. Мажбич¹, В.С. Глатко¹, И.А. Дурнев¹, Ю.Н. Юргель¹,
В.А. Водолазский¹*

Место работы: ¹Россия, Омск, БУЗОО «Клинический онкологический диспансер»

e-mail: leonov_oleg@mail.ru

За 2016 год нами пролечено 36 пациентов с гормонорефрактерным РПЖ. Во всех случаях при кастрационных показателях тестостерона доказана гормонорезистентность РПЖ к проводимым методом лекарственной терапии. Возраст больных $69,7 \pm 7,1$ года. Изначально все пациенты имели местно-распространенную 72,2% (Т3-29 наблюдений, Т4 — 7 мужчин) и генерализованную стадии заболевания 27,8% (n=10). До установления диагноза гормонорефрактерный РПЖ всем пациентам проводилось гормональное лечение в различных режимах. Концентрация ПСА сыворотки крови на момент установления диагноза гормонорефрактерный РПЖ $241,6 \pm 142,4$ нг/мл. Продолжительность лечения до установления диагноза гормонорефрактерный РПЖ — $19,8 \pm 6,2$ месяцев.

Подход к лечению пациентов был индивидуальным и зависел от основных проявлений прогрессирования процесса. При выявлении единичных метастатических очагов на фоне проведения МАБ пациентам проводилось локальное воздействие дистанционной лучевой терапией в СОД до 40–60 Гр 11,1% (n=4). В подавляющем большинстве 79,9% (n=32) отмечено появления множественных метастазов с преимущественной локализацией в костях 43,7% (n=14) и печени 18,7% (n=6). Ведущим лекарственным методом воздействия являлась схема Доцетаксел 75 мг/м² каждые 3 недели с Преднизолоном 10 мг ежедневно. Кроме того, при выявлении метастатического поражения костей во всех случаях применялись бисфосфонаты. Во время лечения диагностированы следующие осложнения: тошнота и/или рвота 59,4% (n=19), нарушение функции печени 21,9% (n=7).

В результате проведенного лечения снижение уровня концентрации ПСА сыворотки крови $>50\%$ и $>75\%$ отмечено в 55,6% и 40,6% соответственно. Показатели ПСА сыворотки крови на контроле через 3 и 6 мес. составили $96,7 \pm 27,2$ нг/мл и $52,4 \pm 14,8$ нг/мл соответственно. Уменьшение болевого синдрома отметили 77,8% (n=28) пациентов. Объективный ответ на проводимое лечение выявлен в 52,8% (n=19). Стабилизация опухолевого процесса обеспечивалась в среднем до $13,1 \pm 1,8$ мес. На момент контроля живы 38,9% (n=14) пациентов. Средняя продолжительность жизни после установления диагноза гормонорефрактерный рак предстательной железы составила $18,3 \pm 7,8$ мес. Среднее время наблюдение $38,3 \pm 14,7$ мес.

Таким образом, применение химиотерапии в лечении гормонорефрактерного РПЖ позволяет достичь регресса и стабилизации опухоли более чем в 60% случаев. Продолжительность жизни пациентов увеличивается на 12 месяцев, кроме того, отмечается явная положительная динамика у пациентов с болевым синдромом.

Высокодозная брахитерапия рака предстательной железы — первые результаты использования метода в Тульской области

М. С. Бобков¹

Место работы: ¹ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер»

e-mail: mikhael-bobkov@yandex.ru

Актуальность. Рак предстательной железы (РПЖ) — злокачественное новообразование, возникающее из эпителия

альвеолярно-клеточных структур предстательной железы. На сегодняшний день РПЖ является одной из важнейших медико-социальных проблем в России и в мире.

Лечение РПЖ на ранних стадиях оперативными методами возможно выполнить не у всех пациентов. Причины этого могут быть разными — преклонный возраст пациента, наличие тяжелой сопутствующей патологии или отказ пациента от оперативного вмешательства. При этом стоит учитывать, что оперативное лечение РПЖ неизбежно сопряжено с такими осложнениями, как недержание мочи, эректильная дисфункция и т.п.

В этом случае нами может быть использована высокоэффективная инновационная методика лучевой терапии РПЖ — высокодозная брахитерапия. Брахитерапия — это разновидность лучевой терапии, при которой радиоактивный источник вводится внутрь пораженного органа. Преимущество данного метода заключается в возможности подведения максимальных доз радиации непосредственно к опухолевому очагу и в зону интереса при минимизации ее повреждающего воздействия на критические органы и смежные ткани.

Цель. Проанализировать опыт применения метода высокодозной брахитерапии в Тульской области.

Материалы и методы. В ГУЗ «ТООД» высокодозная брахитерапия РПЖ выполняется с использованием радиоактивного источника Co-60 мощностью 1,25 МэВ.

Критерии отбора пациентов для использования метода: морфологически подтвержденный диагноз; стадия T1-3N0M0 (исключением из этого критерия стали 2 пациента); уровень PSA менее 20 нг/мл; объем предстательной железы менее 50 куб. см.; градиция по Глиссону до 7; объем остаточной мочи менее 50 мл; отсутствие в анамнезе тяжелой сопутствующей патологии.

С августа 2014 года по апрель 2017 года было проведено 73 сеанса, пролечен 51 пациент. Средний возраст пациентов составил 67 лет.

Результаты. Клинически значимые осложнения брахитерапии: длительная макрогематурия — 8,2%; острая задержка мочи — 1,4%; лучевой цистит 1 ст 60,3%; лучевой цистит 2 ст — 12,3% случаев.

Средняя длительность пребывания пациентов пациента в стационаре в лучае проведения 1 сеанса брахитерапии за 1 госпитализацию — 5,4 к/дня; 2 сеансов — 18,3 к/дней; 1 сеанса и этапа ДЛТ — 28,1 к/дня.

За период наблюдения биохимический рецидив был зафиксирован у 1 (1,37% от общего количества) пациента — рост PSA относительно надира.

Заключение и выводы.

1. На сегодняшний день РПЖ является одной из важнейших медико-социальных проблем.
 2. Брахитерапия РПЖ является инновационным и одним из наиболее эффективных методов лечения ранних форм РПЖ и имеет ряд преимуществ перед другими методами.
- Преимущества брахитерапии:
- возможность лечения больных РПЖ на ранних стадиях без использования общей анестезии;
 - меньшее количество осложнений по сравнению с радикальной простатэктомией при сопоставимых функциональных и онкологических результатах лечения;
 - меньшее количество реакций и осложнений по сравнению с дистанционной лучевой терапией;
 - сохранение эректильной функции и эякуляции;
 - минимальный период реабилитации после сеанса брахитерапии;
 - короткий срок нахождения пациента в стационаре;

- возможность локального подведения к предстательной железе дозы ИИ до 140 Гр;
- сокращается длительности воздействия радиации на организм пациента и периодичности посещения пациентом клиники.
- 3. Использование брахитерапии РПЖ в условиях ГУЗ «ТООД» показало себя экономически более рентабельным в сравнении с дистанционной лучевой терапией за счет сокращения сроков пребывания пациента в стационаре.
- 4. У 98,63% пациентов, пролеченных в ГУЗ «ТООД» методом высокодозной брахитерапии, зафиксировано отсутствие биохимического (по данным PSA) и локального (по данным МРТ) рецидива, что говорит о безусловно высокой эффективности метода.
- 5. Частота возникновения лучевых реакций и осложнений при использовании брахитерапии в монорежиме значительно ниже в сравнении с сочетанной лучевой терапией.
- 6. Использование брахитерапии РПЖ в ГУЗ «ТООД» требует дальнейшего развития как в виде самостоятельного метода лечения локальных форм рака предстательной железы, так и в плане внедрения в рамках сочетанного лучевого лечения более поздних форм РПЖ (T1-3N0-1M0).

Анализ иммунофенотипа опухолевых плазматических клеток в костном мозге и периферической крови при множественной миеломе, осложненной плазмоцитомами

К.А. Белоусов¹, Ю.Ю. Чуксина¹, Т.А. Митина¹,
А.К. Голенков¹, Е.В. Трифонова¹, Е.В. Катаева¹, Л.Л. Высоцкая¹, Ю.Б. Черных¹, Е.Ф. Клинушкина¹,
Место работы: ¹ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва, Россия; ²ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва
e-mail: k_bel88@mail.ru

Актуальность. Опухолевые клетки при множественной миеломе (ММ) характеризуются вариабельностью иммунофенотипического профиля. Имеющиеся различия в экспрессии мембранных белков плазматических клеток костного мозга и циркулирующих плазматических клеток в периферической крови могут отражать особенности клинических проявлений заболевания и его течения. Мы изучали поверхностный фенотип опухолевых плазматических клеток в костном мозге и циркулирующих плазматических клеток в периферической крови у пациентов с множественной миеломой, осложненной видимыми плазмоцитомами.

Цель. Изучить особенности иммунофенотипа опухолевых плазматических клеток в костном мозге (ПК КМ) и циркулирующих опухолевых клеток в периферической крови (ЦОК ММ) при множественной миеломе, осложненной видимыми плазмоцитомами.

Материалы и методы. Обследовано 15 пациентов с ММ в возрасте от 41 до 85 лет (Me 58 лет). У всех пациентов — 3 стадия заболевания по ISS и плазмоцитомы различной локализации. У 6 пациентов на момент исследования была впервые диагностированная ММ, 9 пациентов ранее получали противоопухолевую терапию (VCP, VMP, RVD), среднее количество курсов — 4,6 (1—7 курсов). Средний индекс по шкале Карновского — 40%, средний уровень плазматических клеток в КМ — 18,8%. У 12 (80%) пациентов плазмоцитомы наблюдались в дебюте заболевания, у 3 (20%) — появились в процессе терапии. 13 пациентов имели плазмоцитомы с поражением

костей различной локализации, у 3-х пациентов имелись экстрамедуллярные плазмоцитомы. У 9 (60%) пациентов плазмоцитомы были более 7 см в диаметре (bulky disease). По окончании индукционных курсов частичный ответ получен только у 1 пациента. Всем пациентам проводилось иммунофенотипическое исследование ПК КМ и ЦОК ММ методом 4-цветной проточной цитометрии с использованием панели моноклональных антител к CD38, CD138, CD45, CD56, CD19, CD20, CD117, CD27, CD11c, CD33 («Becton Dickinson», США).

Результаты. При исследовании у всех пациентов ММ с наличием плазмоцитом выявлена высокая позитивная экспрессия молекул CD56, CD81, CD27 и CD11c как в КМ, так и в ПК. Вся группа обследованных пациентов характеризовалась высоким уровнем экспрессии CD38+/CD138+ на плазматических клетках костного мозга, в то время как плазматические клетки в периферической крови имели преимущественно фенотип CD38+/CD138- ($p < 0,05$). На опухолевых клетках костного мозга при впервые выявленном заболевании отмечалась достоверно более высокая экспрессия адгезивной молекулы CD33 по сравнению с ее значениями на ЦОК ММ ($p < 0,05$).

Также при впервые выявленной ММ у пациентов имелись достоверно высокие показатели экспрессии ко-стимулирующего белка CD28 на опухолевых плазмацитах в костном мозге в сравнении со значениями в периферической крови ($p < 0,05$). В группе пациентов, имевших плазмоцитомы, появившиеся во время лечения, показатель экспрессии CD28 был достоверно выше на ЦОК ММ ($p < 0,05$). В этой же группе также отмечалась достоверно более высокая экспрессия CD56+ на ПК КМ по сравнению с ЦОК ММ ($p < 0,05$).

Заключение. Выявленные различия в особенностях экспрессии изученных адгезивных белков на ПК КМ и ЦОК ММ определяют клиническое течение ММ и являются негативными показателями в отношении прогноза ММ, осложненной опухолевым ростом.

Динамика экспрессии генов поверхностных рецепторов апоптоза у первичных пациентов с В-ХЛЛ в процессе индукционного лечения

С.Г. Захаров¹, В.А. Мисюрин², А.К. Голенков¹, Т.А. Митина¹,
Е.В. Катаева¹, А.В. Мисюрин², М.А. Барышникова², Е.В. Трифонова¹, К.А. Белоусов¹, Ю.Б. Черных¹, Л.А. Кесаева²,
Л.Л. Высоцкая¹, Е.Ф. Клинушкина¹

Место работы: ¹ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского; ²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России Эл. почта: labmedchem@mail.ru

Введение. Изучение регуляции экспрессии генов внешнего пути апоптоза в опухолевых клетках у пациентов с В-ХЛЛ является актуальной задачей, позволяющей оптимизировать терапию.

Цель работы. Изучение внешнего пути апоптоза опухолевых клеток при В-ХЛЛ, получивших терапию по протоколу RFC.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 10 пациентов с впервые диагностированным В-ХЛЛ 2—3 ст. по Rai. Медиана возраста 60 лет. Пациенты получали курсы ПХТ RFC (ритуксимаб флударабин циклофосфан). Уровень экспрессии основных генов внешнего пути апоптоза (DR3, DR4/5, FAS, TNFR2 и TRAIL) определяли методом RQ-PCR. Показатель исследуемых параметров определяли до и после курса ПХТ. Количественную оценку экспрессии генов проводили относительно экспрессии гена ABL, принятой за 100%. Статистический анализ полученных результатов проводили с использованием программного обеспечения STATISTICA10.

Результаты. После проведения индукционного лечения RFC средний уровень экспрессии гена DR3 увеличился с 553,5% до 1037,3% ($p<0,05$). Активность DR4/5 после терапии характеризовалась тенденцией к снижению с 727,01% до 543,9% ($p<0,05$). Активность FAS уменьшилась с 6855,9% до 848,1% ($p<0,05$). Уровень экспрессии TNFR2 увеличился с 1597,4% до 9618,3% ($p<0,05$), и уровень экспрессии гена TRAIL увеличился с 5801,3% до 6417,2% ($p<0,05$). Такая динамика показателей генов поверхностных рецепторов апоптоза сопровождалась клиническим улучшением у всех пациентов, определяемым по уровню опухолевых лимфоцитов (уменьшение средних значений с 128 тыс. до 26,73 тыс.) и 50% уменьшением размеров периферических л/у.

Заключение. Таким образом, возможно, что наиболее значимыми из изучаемых генов поверхностных рецепторов апоптоза являются DR3, TNFR2 и TRAIL, поскольку увеличение их показателей экспрессии коррелирует с позитивным противоопухолевым ответом. Снижение уровня экспрессии генов DR4/5 и FAS может свидетельствовать об их меньшей роли в достижении непосредственного противоопухолевого ответа.

Эффективность и безопасность подведения сниженной СОД 20 Гр в режиме ускоренного гиперфракционирования при облучении резидуальной лимфомы Ходжкина в средостении

Т.И. Богатырева¹, В.В. Павлов¹, А.Ю. Терехова¹, Н.В. Рябикова¹

Место работы: ¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России, г. Обнинск
e-mail: bogatyreva@mrrc.obninsk.ru

Цель. Оценить местный контроль резидуальной лимфомы Ходжкина (ЛХ) в средостении дозой 20 Гр в режиме УГФ.

Материалы и методы. Включены 257 больных ЛХ, завершивших риск-адаптированную программу лечения в период 2012—2016 гг. При благоприятной I—II стадии (1 гр., 38 чел.) и неблагоприятной I—II стадии (2 гр., 74 чел.) использовали схему ABVD; при III—IV стадиях выбирали ПХТ с учетом факторов риска МРНЦ: ABVD при благоприятном прогнозе (3 гр., 42 чел.), BEACOPP-21 при неблагоприятном (4 гр., 69 чел.) и BEACOPP-14 при особо неблагоприятном прогнозе (5 гр., 44 чел.). Резидуальные образования облучали до СОД 20Гр в режиме УГФ (1,3 Гр 1,5 Гр с интервалом 4 часа) или СОД 30Гр в традиционном режиме (ТФ).

Результаты. В изучаемых 1—5-й группах ответ на проведенную ПХТ оставался частичным соответственно в 8%, 42%, 50%, 69% и 66% случаев, преимущественно за счет наличия остаточных опухолевых образований средостения (6%, 35%, 38%, 64% и 54%). СОД 20Гр УГФ использовали у 84 больных с частичным ответом, 30 Гр ТФ — у 39. Медиана наблюдения после окончания ЛТ составила 32 мес. (6—60 мес.). В первой группе рецидивы после ЛТ не зарегистрированы. Во 2-й, 3-й, 4-й и 5-й группах рецидивы развились соответственно у 5 (7%), 1 (2%), 4 (6%) и 2 (4,5%) пациентов. Все рецидивы выявлены в сроки от 1 до 11 мес (медиана 4 мес) после окончания ЛТ. Из 12 (4,7%) неудач лечения 4 рецидива возникли в поле облучения, 3 — в поле облучения и вне его, 4 — только вне поля облучения; в одном случае пациентка умерла дома через 26 мес, сведений о рецидиве нет. Всего умерло двое из 12 больных. Размер резидуального образования в сре-

достении перед началом ЛТ не влиял на частоту рецидива: среди 67 больных с опухолью менее 5 см выявлены 4 случая рецидива, причем все вне поля облучения средостения. Резидуальные массы более 5 см определялись у 32 пациентов; единственной неудачей лечения в этой группе была смерть пациентки на 26 месяце. Примечательно, что все четыре истинных рецидива в облученном средостении (2 после 30 Гр ТФ, 2 после 20 Гр УГФ) развились у больных с полным неподтвержденным ответом на ПХТ по данным КТ при наличии повышенной метаболической активности опухоли (ПЭТ).

Заключение. Дистанционная лучевая терапия с подведением СОД 20—22 Гр в режиме УГФ с неравномерным дроблением дневной дозы является адекватной альтернативой конвенциональной СОД 30–36 Гр в облучении пораженных лимфатических зон, сохранившихся у больных лимфомой Ходжкина после завершения полихимиотерапии.

Определение частоты мутаций гена IKZF1 и их влияния на наличие минимальной остаточной болезни у взрослых больных Ph-негативным В-клеточным острым лимфобластным лейкозом на протоколах ОЛЛ-2009, ОЛЛ-2016

Г.А. Басхаева¹, Б.В. Бидерман¹, Ю.О. Давыдова¹, О.А. Гаврилина¹, Е.А. Степанова¹, К.И. Зарубина¹, В.В. Троицкая¹, А.Б. Сударинов¹, И.В. Гальцева¹, Е.Н. Паровичникова¹
Место работы: ¹Гематологический научный центр Министрства здравоохранения Российской Федерации, Москва
e-mail: rara4v1s@gmail.com

Введение. Мутации гена IKZF1 встречаются в 20% случаев среди взрослых больных Ph-негативным В-клеточным острым лимфобластным лейкозом и являются независимым неблагоприятным фактором. Наличие минимальной остаточной болезни (МОБ) на постиндукционном этапе ассоциируется с возрастанием риска рецидива заболевания. В ряде исследований наличие мутаций гена IKZF1 коррелирует с обнаружением МОБ на момент окончания индукции.

Цель. Определить частоту и влияние мутации гена IKZF1 на наличие МОБ у взрослых больных Ph-негативным В-ОЛЛ на протоколах ОЛЛ-2009, ОЛЛ-2016. Материалы и методы: В исследование включен 41 пациент с Ph-негативным В-ОЛЛ (медиана возраста 28 лет (17—56), соотношение мужчины: женщины — 15:26). Пациентам проводилась терапия по программе ОЛЛ-2009 с февраля 2010 по октябрь 2016, больным, включенным в исследование с ноября 2016 по март 2017, проводится лечение по программе ОЛЛ-2016.

Молекулярный анализ внутригенных делеций IKZF1 проводился методом мультиплексной флуоресцентной ПЦР, специфичной к «горячим точкам» внутригенных делеций согласно методике, приведенной в статье [Aurelie Caye et al, Haematologica, 2013]. ДНК была выделена из лейкомиических клеток замороженных образцов костного мозга. МОБ определяли на 70 день протокола (окончание индукционной фазы лечения) в аспирате костного мозга методом проточной цитометрии (BD FACS Canto II). Оценка МОБ проведена у 17 пациентов, включенных в исследование с марта 2015 по март 2017.

Результаты. Делеции гена IKZF1 были обнаружены у 9 (21%) пациентов из 41 (5 случаев с del 4—7 (55%), 2 — del 2—7 (22%), 1 — del 2—8 (11%) и у 1 пациента были определены все типы мутаций (del 4—7, del 4—8, del 2—7, del 2—8)). Медиана наблюдения составила 22 месяца (1,8—91 месяцев). 4 пациента умерли от причин, связанных

с заболеванием (10%), 2 пациента — в результате инфекционных осложнений, 35 пациентов живы. Из 17 больных, кому была выполнена оценка МОБ на 70 день, 8 были с мутациями гена IKZF1. Примечательно, что у всех больных с мутацией гена IKZF1 (100%) была выявлена МОБ на 70 день, среди 9 пациентов без мутации только у 2 (22,2%) определялись остаточные опухолевые клетки методом проточной цитометрии ($p=0,0011$).

Вывод. Частота встречаемости мутаций гена IKZF1 среди больных с Rh-негативным ОЛЛ составила 21%. Наличие мутаций IKZF1 в лейкоэмических клетках до начала лечения ассоциировано с персистенцией МОБ после окончания фазы индукции ремиссии.

Влияние активности гена PRAME на прогноз больных фолликулярной лимфомой

В.А. Мисюрин¹, А.Е. Мисюрина², С.К. Кравченко², Е.С. Нестерова, Н.А. Лыжко¹, В.В. Тихонова¹, М.А. Барышникова¹, А.В. Мисюрин¹

Место работы: ¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; ² ФГБУ ГНЦ Минздрава России, Москва
e-mail: vsevolod.misyurin@gmail.com

Введение. Активность раково-тестикулярного гена PRAME описана у больных В-ХЛЛ, лимфомой Ходжкина и диффузной В-крупноклеточной лимфомой. При данных заболеваниях гиперэкспрессия PRAME связана с большей резистентностью к терапии и меньшей продолжительностью общей выживаемости.

Цель. Оценить активность гена PRAME у больных фолликулярной лимфомой (ФЛ) и ее связь с прогнозом заболевания.

Материалы и методы. В исследовании были проанализированы данные 35 больных ФЛ, проходивших лечение в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ с 2009 по 2016 г. Медиана наблюдения составила 22 мес. (от 2 до 111 мес). Большинство больных 29 (83%) имели распространенную стадию ФЛ (III–IV) по Ann-Arbor классификации. Всем определялся уровень экспрессии гена PRAME с помощью количественной ПЦР в реальном времени на РНК, полученной из опухолевых лимфатических узлов, костного мозга и крови. Проводилась оценка зависимости уровня экспрессии PRAME от таких исходных клинических параметров, как стадия, наличие поражения костного мозга и лейкоэмизация (критерий Манна-Уитни). Время общей (ОВ) и бессобытийной выживаемости (БСВ) больных (за событие приняты гибель больных или рецидив) оценивалось в зависимости от исходного уровня экспрессии PRAME (лог-ранговый критерий). Пороговый уровень экспрессии был подобран таким образом, чтобы различия между группами были наиболее достоверными.

Результаты. Медиана ОВ больных, у которых в крови, костном мозге или лимфатическом узле PRAME экспрессировался на уровне, большем, чем 5%, составила 18,6 мес. Медиана выживаемости больных, имеющих меньший уровень экспрессии PRAME, не достигнута ($p=0,0384$). Медиана БСВ у больных с высоким уровнем экспрессии PRAME составила 11,3 мес. Медиана бессобытийной выживаемости у больных с низким уровнем экспрессии PRAME составила 79 мес. ($p=0,0523$). Экспрессия PRAME на уровне, превышающем 5% коррелировала с наличием поражения костного мозга ($p=0,0992$) и лейкоэмизацией ($p=0,0048$), но не зависела от стадии заболевания ($p=0,3426$).

Заключение. Экспрессия гена PRAME на уровне более 5% при фолликулярной лимфоме является негативным прогностическим признаком.

Прогностическое значение интенсивности экспрессии генов множественной лекарственной устойчивости у пациентов с множественной миеломой третьей стадии, получающих лечение на основе бортезомиба

Ю.Б. Черных¹, А.К. Голенков¹, Л.Л. Высоцкая¹, Е.В. Катаева¹, Е.В. Трифонова¹, К.А. Белоусов¹, С.Г. Захаров¹, Т.А. Митина¹, Е.Ф. Клинушкина¹, Е.Ю. Рыбалкина², С.С. Шушанов²

Место работы: ¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва, РФ; ²Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический центр имени Н.Н. Блохина», Москва, РФ

e-mail: yulia_chernih@mail.ru

Использование генетических данных для прогноза эффективности лечения пациентов с множественной миеломой является основой персонализированной медицины и имеет множество преимуществ, таких как уменьшение побочных действий препаратов, снижение стоимости лечения.

Цель. Определить прогностическое значение экспрессии генов MDR1/ABCB1, MRP1/ABCC1, BCRP/ABCG2, LRP/MVP, ассоциированных с множественной лекарственной устойчивостью, у больных множественной миеломой с впервые выявленным заболеванием в контексте противоопухолевого ответа на терапию бортезомиб-содержащими программами полихимиотерапии. Для достижения поставленной цели были определены частота и интенсивность экспрессии генов в моноклеарной фракции аспиратов костного мозга, содержащей не менее 80% опухолевых плазмочитов. Всем пациентам, включенным в исследование, проводили лечение на платформе бортезомиба, непосредственный и отдаленный противоопухолевый эффект которого оценивался в ассоциации с интенсивностью экспрессии генов.

Материалы и методы. Экспрессия генов МЛУ исследовалась в аспиратах костного мозга 15 пациентов (6 мужчин и 9 женщин) в возрасте от 51 до 77 лет (медиана возраста 61 год) с ММ III стадии по классификации Дюри-Салмон. Интенсивность экспрессии мРНК генов МЛУ изучалась методом полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией. Эффективность лечения оценивалась согласно Национальным клиническим рекомендациям по диагностике и лечению ММ от 2014 года. Общая выживаемость (ОВ) анализировалась по методу Каплана-Мейера, с применением критерия Кокса-Мантела. Различия считались статистически значимыми при $p<0,05$.

Результаты. В процессе исследования выявлена базовая первичная экспрессия мРНК генов МЛУ (MDR1, MRP1, BCRP, LRP) в аспирате костного мозга больных с ВВ ММ: у 67% пациентов обнаружена одновременная экспрессия 4-х изучаемых генов. Интенсивность экспрессии каждого из генов различалась. Согласно интенсивности экспрессии — выше или ниже среднего показателя, выделено 2 подгруппы пациентов: с высокой интенсивностью экспрессии гена МЛУ и с низкой интенсивностью/отсутствием экспрессии гена МЛУ. В этих подгруппах оценен непосредственный противоопухолевый ответ по уровню снижения патологического белка после бортезомиба — содержащего лечения и построены кривые ОВ.

Анализ влияния интенсивности экспрессии гена MDR1 на величину непосредственного и отдаленного противоопухолевого ответа на бортезомиб-содержащее лечение показал достоверное снижение абсолютного количества патологического белка после индукционной терапии на 50% от исходного (частичный ответ) в подгруппе низкой экспрессии гена и отсутствие ассоциаций между интенсивностью экспрессии

гена и ОБ больных. В подгруппе пациентов с низкой экспрессией мРНК гена BCRP абсолютное количество парапротеина после лечения снизилось более чем на 50%, что также входит в категорию частичной ремиссии. Высокая экспрессия мРНК гена BCRP ассоциирована со снижением количества парапротеина относительно исходного только на 30%. В подгруппах пациентов с высокой и низкой экспрессией гена LRP достигнуто минимальное снижение количества парапротеина после индукционной терапии. Анализ интенсивности экспрессии гена LRP и ОБ пациентов показал, что высокая экспрессия гена LRP ассоциирована с короткой медианой общей выживаемости больных с впервые выявленной ММ на бортезомиб-содержащих программах полихимиотерапии (17 месяцев против 62 месяцев при низкой экспрессии гена, $p < 0,05$). Интенсивность экспрессии гена MRP1 не влияет на эффективность бортезомиб-содержащего лечения и ОБ больных с ВВ ММ.

Заключение. Исследование экспрессии генов MDR1, BCRP, LRP до начала бортезомиб-содержащего лечения имеет значение для прогноза непосредственной и отдаленной эффективности терапии. Низкая экспрессия генов MDR1 и BCRP при впервые выявленной множественной миеломе является благоприятным фактором прогноза применения бортезомиб-содержащих программ лечения и сопровождается высоким непосредственным клинико-гематологическим ответом. Высокая интенсивность экспрессии гена LRP является биологическим маркером устойчивости опухолевых плазмодитов к воздействию бортезомиба.

Клиническая эффективность бортезомиб-основанных программ терапии для пациентов с множественной миеломой и сопутствующей сердечно-сосудистой патологией

Е. В. Юрова¹, С. В. Семочкин¹

Место работы: ¹ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва
e-mail: elena_yurova83@mail.ru

Цель. Оценить эффективность стандартных бортезомиб-основанных программ лечения для пациентов с множественной миеломой (ММ) и сопутствующей кардиологической патологией.

Материалы и методы. В исследование было включено 148 пациентов с ММ. Обязательным условием было наличие любой значимой кардиологической патологии на момент инициации текущей линии лечения ММ. Пациентов разделили на две группы. Первая группа — с впервые диагностированной (ВД) ММ ($n=72$, средний возраст 64,8 г.), вторая группа — с рецидивирующей или рефрактерной (РР) ММ ($n=76$, средний возраст 64,7 г.). Пациентам с РР ММ допускалось любое предшествующее лечение, включая применение мелфалана в высоких дозах, антрациклинов и бортезомиба. В рамках настоящего исследования пациенты получали терапию бортезомиб-содержащими 21-дневными схемами разной интенсивности: VCD, VMP, VD.

Результаты. Общий соматический статус (ОСС) по шкале ECOG от 2 баллов и выше имел 81 (54,7%) пациент. Общий ответ ($\geq$ ЧР) получен в 65,7% в группе ВД ММ и 59,5% случаев в группе РР ММ. Полная ремиссия (ПР) и строгая ПР (сПР) подтверждена у 22,9% и 20,3% соответственно. Показатель 5-летней бессобытийной выживаемости (БСВ) был значимо лучше для пациентов с ВД ММ по сравнению с РР ММ ($16,4 \pm 4,7\%$ против $1,5 \pm 1,3\%$; $p=0,039$), в то время как медиана БСВ между группами не различалась (12,0 и 12,6 мес.).

При медиане наблюдения 4,9 года показатель 5-летней ОБ по группам сравнения составил $22,8 \pm 5,3\%$ и $17,3 \pm 4,4\%$ соответственно ($p=0,295$), медиана ОБ — 40,0 и 31,8 мес. соответственно. При многофакторном анализе только ОСС по шкале ECOG ≥ 2 подтвердил свое независимое негативное прогностическое значение как в отношении БСВ (ОР 1,69; $p=0,006$), так и ОБ (ОР 1,76; $p=0,003$). Не оказывал влияние на выживаемость конкретный нозологический вариант сердечно-сосудистой патологии.

Заключение. Результаты лечения ММ в реальном мире уступают эффективности в контролируемых исследованиях вследствие селекции пациентов в последних. Применение бортезомиб-содержащих программ у пациентов с ММ и сопутствующей кардиологической патологией не сопровождается существенным повышением частоты нежелательных явлений со стороны сердечно-сосудистой системы. Плохой ОСС пациента является ограничительным фактором, препятствующим реализации противоопухолевой терапии в полном объеме, снижая ее эффективность.

Оценка развития остеорадионекрозов нижней челюсти после химиолучевой терапии больных раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки с использованием гиперфракционирования дозы облучения

М. У. Раджапова¹, А. В. Семенов¹

Место работы: ¹Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, г. Обнинск
e-mail: mradzh@mrrc.obninsk.ru

Серьезным осложнением лучевой терапии рака головы и шеи являются остеорадионекрозы нижней челюсти, заметно снижающие качество жизни больных при хорошем онкологическом результате. По данным обзора литературы частота этой патологии колеблется от 2% до 22%.

Цель. Оценка частоты и времени возникновения остеорадионекрозов нижней челюсти после одновременной химиолучевой терапии больных раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки с применением гиперфракционирования дозы облучения.

Материалы и методы. Клинические наблюдения представлены больными первичным раком слизистой оболочки полости рта и ротоглотки со II–IV стадиями заболевания ($n=91$). У всех пациентов диагностирован плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки. В исследуемой группе проводили одновременную химиолучевую терапию с дроблением дозы облучения на две фракции 1 Гр и 1,5 Гр с 5–6 часовым интервалом до суммарной очаговой дозы (СОД) 60 Гр. Дистанционная лучевая терапия осуществлялась на современных облучательных установках (Терабалт) с использованием объемного планирования. В схему системной полихимиотерапии (два цикла) были включены препараты цисплатин (100 мг/м^2) и 5-фторурацил (3000 мг). Характеристика остеорадионекрозов, возникших в сроки более трех месяцев после завершения лечения, оценена у 90 больных в соответствии со шкалой RTOG/EORTC. Один пациент умер от прогрессирования заболевания через два месяца после лечения. Группа сравнения представлена больными ($n=94$), которым проводилась стандартная лучевая терапия в самостоятельном варианте — разовая очаговая доза 2 Гр пять раз в неделю до СОД 60 Гр (исторический контроль).

Результаты. Остеорадионекрозы нижней челюсти возникли у 24 (13%) из 184 пациентов, находившихся под наблюдением более трех месяцев. После одновременной химиолучевой терапии в режиме 1 Гр+1,5 Гр остеорадионекрозы имели место у 8 (8,9%), после стандартного лучевого лечения — у 16 (17%) человек ($p=0,126$). Независимо от метода и режима фракционирования данное повреждение было обширным, а симптоматика тяжелой, что привело к снижению качества жизни. У 19 (79,2%) из 24 человек с данной патологией развился остеорадионекроз 3-4 степени тяжести и у 5 (20,8%) — второй. У всех пациентов отмечали выраженный болевой синдром, отечность мягких тканей челюстно — лицевой области, затруднения речи и приема пищи. У 15 больных (62,5%) развился остеомиелит с образованием свища и с последующим самопроизвольным отхождением секвестров. В дальнейшем у 4 пациентов наблюдался патологический перелом нижней челюсти и у 4 больных — тризм 3 степени. Обширные хирургические вмешательства с удалением костных и мягких структур с последующей пластикой образовавшегося дефекта были выполнены у 9 из 24 больных (37,5%).

Остальным пациентам проводили органосохраняющие операции и интенсивное консервативное лечение как в амбулаторных, так и в стационарных условиях. Отметим, что по времени возникновения большинство остеорадионекрозов, независимо от метода лечения, развиваются в течение первых четырех лет после проведенного лечения. Частота случаев повреждений в 1, 2, 3, 4 годы составила 41,9%, 64,5%, 77,4%, 90,3% соответственно. Только 3 случая (9,7%) имели место спустя 4 года. Однако стоит отметить более быстрое кумулятивное накопление данного осложнения после стандартного облучения. Так, на протяжении первого года после лечения развивается практически половина остеорадионекрозов (47,4%), и в течение первых трех лет количество их достигает 84,2% наблюдений.

После химиолучевой терапии с дроблением дневной дозы облучения 1 Гр+1,5 Гр на протяжении первых двух лет отмечается своеобразная «стабилизация» накопления этого повреждения, и лишь к трехлетнему сроку наблюдения количество остеорадионекрозов составляет 50,0% случаев, достигая 75,0% интервального накопления к четвертому году наблюдения. Медиана времени развития данного токсического эффекта после химиолучевой терапии гиперфракционированием дозы облучения составила $36,0 \pm 6,3$ месяцев (95% доверительный интервал 23,5–48,5) и $16,0 \pm 3,48$ месяцев (95% доверительный интервал 9,2–22,8) после лучевой терапии стандартным облучением.

Заключение. После одновременной химиолучевой терапии гиперфракционированием дозы облучения 1 Гр+1,5 Гр с 5–6 часовым интервалом до 60 Гр отмечается статистическая тенденция к снижению частоты развития остеорадионекрозов нижней челюсти по сравнению со стандартным лучевым лечением традиционным фракционированием. Кроме того, данное осложнение возникает в более поздние сроки по отношению к стандартной лучевой терапии.

Радиохирургическое лечение опухолей головного мозга и экстракраниальных локализаций на аппарате Novalis TX с навигационной системой BrainLab. Опыт областного онкологического диспансера

О.В. Железин¹, А.Н. Володин¹, Н.В. Канищева¹, Д.В. Сканницкий¹, М.Н. Шлякова¹

Место работы: ¹Нижегородский областной клинический онкологический диспансер

e-mail: N.kanischeva@yandex.ru

Радиохирургическое лечение опухолей головного мозга и экстракраниальных локализаций на базе Нижегородского областного диспансера проводится с августа 2015 года. За это время нами было пролечено 84 пациента в возрасте от 26 до 80 лет. Пациентов с доброкачественными опухолями головного мозга было 46, 22 пациента имели единичные или множественные метастазы злокачественных новообразований в головной мозг, у 1 пациентки проводилось облучение рецидива астроцитомы после иссечения. У 4 пациентов были единичные метастазы в легкое (в 2 случаях — метастазы рака легкого после ранее проведенного оперативного лечения, в 1 — метастаз рака молочной железы, в 1 — рака прямой кишки).

У 10 пациентов метастазы в печень (рака прямой кишки — 3 пациента, рака желудка — 1, рака почки — 1, рака молочной железы — 4, рака шейки матки — 1). В 1 — случае проводилось облучение метастаза почки в поджелудочную железу. При облучении краниальных опухолей изготавливаются трехслойные маски, матрасы в случае экстракраниальных очагов с обязательным контролем дыхания. Контроль за положением пациента осуществляется с помощью системы ExacTrac (BrainLab). Планирование облучения осуществляется на системе iPlan 4.5 (BrainLab) и Eclipse.

Применяемые методики: при облучении невриноом и менингиом РОД 14 Гр, при облучении каверном РОД 12–13 Гр, при облучении метастазов РОД 20–24 Гр, на экстракраниальные очаги подвели РОД 7,5 Гр 5–8 процедур.

Полученные результаты оценивались через 6 и 12 месяцев после облучения.

Наилучший ответ мы получили в группе больных с метастатическими повреждениями как краниальной, так и экстракраниальной локализации. У всех пациентов было отмечено регресс образований от 50 до 100% объема.

Структурные изменения без изменения объема очагов при МРТ контроле было выявлено в 70% случаев (32 пациента) доброкачественных образований головного мозга, в 30% (14 больных) отмечена стабилизация. У пациентки с рецидивом астроцитомы после SRS через 6 месяцев отмечен продолженный рост, что потребовало проведение повторной операции.

У 2 пациентов (50%) через месяц после облучения метастаза в легком развился клинически значимый лучевой пневмонит, явления которого купировались стандартной терапией. У всех пациентов при облучении метастазов в печени на фоне лечения отмечено повышение уровня АсАт и АлАт более чем на 150% от исходного. Облучение очага в поджелудочной железе не сопровождалось изменениями клинических анализов.

Высокомощностная брахитерапия локализованного рака предстательной железы в режиме монотерапии в Воронежской области

И. П. Мошуров¹, Н. В. Коротких¹, Д. Ю. Каменев¹, И. Н. Куликова², Е. Е. Дружинина², Д. Д. Харитонова²

Место работы: ¹Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, кафедра онкологии ИДПО; ²БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»

e-mail: kamenev_dmitrii@mail.ru

Цель. Показать эффективность лечения локализованного рака предстательной железы низкого и промежуточного

риска прогрессирования с применением источника высокой мощности дозы (Ir192) в самостоятельном режиме.

Материалы и методы. В Воронежском областном клиническом диспансере с ноября 2015 г. по март 2017 г. пролечено 39 пациента с локализованной формой рака предстательной железы. Из них 31 (79,5%) пациент имел низкий риск прогрессирования, 8 (20,5%) — промежуточный риск биохимического рецидива. Морфологическая структура опухоли — ацинарная аденокарцинома с индексом по шкале Глисон менее или равно 7, максимальный поток мочеиспускания менее или равно 15 мл/с, объем железы не превышал 50 см³, ПСА менее 10 нг/мл. Средний возраст пациентов составил 64,7 года. Все пациенты получали лучевое лечение, состоящее из 2-х фракций HDR-брахитерапии в суммарной дозе 30 Гр на аппарате GammaMed iX plus (Ir192).

Результаты. При лечении пациентов с применением технологий сочетанной лучевой терапии лучевых осложнений III–IV стадии по шкале EORTC/RTOG не отмечалось. У 82% пациентов в раннем послеоперационном периоде отмечалась гематурия, купированная консервативной гемостатической терапией. У 1 (2,6%) пациентов развилась острая задержка мочи, купированная консервативно путем длительной катетеризации мочевого пузыря и лекарственной терапией. Постлучевой ректит в данной группе пациентов зарегистрирован не был. Лучевых циститов отмечено не было. Ближайшие результаты оценивались каждые 3 месяца после лечения: уровень ПСА снизился и сохранялся на уровне 0–1,5 нг/мл. За представленный период наблюдения канцерспецифическая выживаемость составила 100%. Безрецидивная выживаемость составила 100%.

Заключение. Высокоэффективная брахитерапия является высокоэффективным методом лечения рака предстательной железы низкого и промежуточного риска прогрессирования. Преимущество данного метода заключается в возможности концентрации максимальных доз облучения непосредственно на опухолевый очаг при минимизации воздействия на критические органы и ткани.

Способ лечения лучевых язвенных ректитов с помощью терапевтического ультразвука

Л. Я. Розенко¹

Место работы: ¹ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт МЗ РФ
e-mail: lyarozenko@yandex.ru

Цель. Оценить возможности применения ультразвукового воздействия (УЗВ) для лечения лучевых язвенных ректитов (ЛЯР).

Материалы и методы. 23 больных раком шейки матки с ЛЯР ретроспективно составили 2 однородные группы: 11 вошли в основную, 12 — в контрольную. Размеры деструкции 0,5 см, до 1,0 см и более до 2,0 см были у 18,1, 54,5, и 27,3% больных в основной группе и у 33,3, 50, и 25% в контроле. Всем проводили 2 раза в неделю пресакральные блокады, ежедневно ректально пену Салофальк 1 гр и суппозитории с облепихой. Больным основной группы непосредственно к язве подводили «ex tempore» составленную смесь: 1 гр Салофальк и по 5 мг гидрогелевых салфеток «Колетекс-М» и «Колетекс СП-1» и проводили 10 минутный сеанс среднечастотного УЗВ (патент № 2585390 от 05.05.2016).

Результаты. В 1 неделю — стихание симптомов у 81,8 и 41,6% ($p < 0,05$) больных основной группы и контроля. Колоноскопически рубцевание язвы через 3 недели зафиксировано у 90,9% больных основной группы и у 58,3% — ($p < 0,05$) в контроле.

Количество блокад и продолжительность дней лечения были соответственно 71 и 253 дней в основной группе и 102 и 352 в контроле ($p < 0,05$). Рецидив ЛЯР возник у 1 (9,1%) пациентки основной группы через год после лечения.

В контрольной обострение и манифестация признаков ЛЯР наступила через 9 месяцев у 3 (25% — $p < 0,05$) больных, при этом у одной из них сформировался ректовагинальный свищ.

Заключение. Положительное действие предлагаемого способа лечения ЛЯР определяется синергизмом действия факторов: благодаря ультразвуку существенно интенсифицируется действие лекарственных препаратов.

Проведенный анализ клинического материала свидетельствует о высокой эффективности использования УЗВ при лечении ЛЯР, существенном улучшении качества жизни больных. Предлагаемый способ технологически прост, легко воспроизводим и перспективен для использования при других патологических состояниях, в том числе с профилактической целью.

Стереотаксическая лучевая терапия в режиме гиподифракционирования крупных симптоматических метастазов в головной мозг. Оценка качества жизни пациентов после лечения

Е. Р. Ветлова¹, С. М. Банов¹, А. В. Голанов¹, А. В. Терентьева², С. С. Подкин²

Место работы: ¹ФГАУ «ННПЦ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко» МЗ России, Москва; ²МГППУ, Москва
e-mail: vetlova@inbox.ru

Проблема правильного выбора лучевой терапии крупных симптоматических метастазов имеет особую актуальность при нахождении очагов в неоперабельных зонах головного мозга, когда проведение хирургического лечения невозможно. Вопрос целесообразности использования облучения всего головного мозга (ОВГМ) или добавление его к стереотаксической лучевой терапии в режиме гиподифракционирования (СЛТ) крупных метастазов в головной мозг (МГМ) поднимается в настоящем проспективном исследовании с точки зрения качества жизни и когнитивных функций.

Цель. Изучить результаты качества жизни пациентов, получивших СЛТ в режиме гиподифракционирования в самостоятельном варианте терапии МГМ в сравнении результатами EORTC исследования III фазы по добавлению ОВГМ к стереотаксической радиохирургии или хирургии ограниченного числа метастазов (EORTC 22952-26001).

Материалы и методы. Проведен анализ результатов лечения 83 пациентов с КМГМ (51 женщина и 32 мужчины), которые получили СЛТ в рамках рандомизированного исследования по выбору оптимального режима гиподифракционирования. Первичный онкологический диагноз был представлен немелкоклеточным раком легкого, раком молочной железы, меланомой, раком почки, колоректальным раком и др. у 20, 29, 11, 4, 14 и 5 пациентов соответственно. Медиана наблюдения составила 7,5 мес. Качество жизни оценивали по исходному показателю, далее через 6 недель, а затем каждые 3 месяца в течение 2 лет по данным опросника EORTC QLQ-C15 PAL и модуля EORTC, посвященного болезням головного мозга QLQ-BN 20, всего проведен анализ 308 опросников/визитов. Сравнение качества жизни с литературными данными проведено по следующим шкалам: общее качество жизни по шкале ВОЗ; физическое функционирование; эмоциональное функционирование; нарастания усталости. Отдельно оценены когнитивные функции по данным опросника MMSE.

Результаты. Анализ проводился только первого года наблюдения. Пациенты в исследуемой группе СЛТ имели лучшие показатели качества жизни в сравнении с пациентами, получившими ОБГМ после радиохирургии или хирургии в исследовании EORTC: различия были выявлены по шкале общего качества жизни (ВОЗ) через 8–9 месяцев и составили 63% против 52%, шкале физического функционирования через 2–4 месяца — 50% в сравнении с 40%, не было выявлено нарастания «усталости» через 8–9 месяцев в отличие от группы исторического сравнения, а также в группе СЛТ не выявлено снижения когнитивного функционирования через 12 месяцев в сравнении с 10% снижением в группе с ОБГМ.

Результаты стереотаксической лучевой терапии пациентов с метастазами меланомы в головной мозг — опыт ЦЛТ «Онкостоп»

Назаренко А.В.², Тер-Арутюнянц С.А.¹

Место работы: ¹Центр лучевой терапии «Онкостоп»,
²РОНЦ имени Н. Н. Блохина

e-mail: svetlana.ter-arutyunyants@onco-stop.com

Цель. проанализировать результаты стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) пациентов с метастазами меланомы в головной мозг на линейном ускорителе «Cyberknife-VSI».

Материалы и методы. Проанализированы случаи 63 пациентов с метастазами меланомы в головной мозг. Семь человек получили лечение дважды, таким образом, законченных случаев лечения насчитывается 70.

Среди 70 случаев лечения в 24 облучению подвергался единственный метастаз; от 2 до 5 очагов на момент лечения было у 34 больных. 6 и более очагов на момент лечения было у 12 человек.

При размере очага до 15–20 мм вся доза СТЛТ подводилась за одну фракцию в дозе 20–24 Гр, за исключением случаев, когда клиническая ситуация или расположение очагов не позволяли провести однофракционное лечение. В этих случаях мы выбирали схему 24 Гр за 2 фракции. В случае крупных отечных очагов размером 3–4 см подводилось 3 фракции по 8 Гр. При наличии 6 и более очагов, а также при наличии вскрытия в недавнем анамнезе мозговых оболочек ставился вопрос об облучении на первом этапе всего головного мозга (ОБГМ) до 30 Гр.

Результаты. Максимальный период наблюдения на текущий момент — 31 месяц, медиана наблюдений — 5 месяцев.

На момент анализа материала достоверно умерло 40 человек из 63. До 1 года наблюдения включительно погибло 32 из 40 умерших.

При расчете на всю группу наблюдения — 70 законченных случаев — неудача (местное прогрессирование) была зафиксирована в 7 случаях (10%). Медиана безрецидивной выживаемости (до выявления местного рецидива) — 4 месяца. В том или ином виде местное прогрессирование сопровождалось появлением новых очагов практически у всех больных (у 6 из 7).

По данным литературы известно, что принципиально лучший прогноз имеют больные с солитарным метастазом в головной мозг.

Заключение. Таким образом, наши данные не противоречат данным мировой литературы — имеется тенденция к улучшению выживаемости в группе больных с солитарным поражением. СТЛТ обеспечивает высокие показатели локального контроля, однако продолжительность жизни ограничивается в основном системным прогрессированием (в течение

первого года наблюдения оно регистрируется примерно у половины больных). Целесообразна комбинация локальных методов лечения с эффективной системной терапией. Исследования продолжаются.

Анализ дозовых нагрузок на сердце и легкие при разных методах лучевого лечения рака молочной железы

Н. Салим¹, А.В. Столбовой¹, Д.Х. Шонус,¹ Н.В. Громова¹,
А.И. Поподько¹, И.И. Прокофьев¹, О.А. Миронова¹,
И.В. Мармазеев¹

Место работы: ¹Европейский медицинский центр, Москва
e-mail: shonus-daria@mail.ru

Актуальность. Увеличение продолжительности жизни при раке молочной железы (РМЖ) в несколько раз выявило проблему смертности и снижения качества жизни от агрессивного лечения. Широкое распространение органосохраняющих операций при ранних стадиях этой болезни повысило роль послеоперационного облучения. Проблема изучения соотношений доза/объем/эффект вне мишени приобрела при химио-лучевом лечении РМЖ новую актуальность.

Цель. Мы поставили целью изучить дозовые нагрузки на сердце и легкие у 50 уже облученных нами больных с РМЖ справа и слева стадий T1–2N0M0 при использовании методик 3DCRT, IMRT и VMAT для выработки наиболее рациональной из них.

Материалы и методы. Трехмерное дозиметрическое планирование (прямое для 3DCRT и обратное для IMRT и VMAT) производилось в системе планирования Eclipse фирмы Varian. Критериями принятия плана было покрытие 95% объема PTV 95%-й предписанной дозой ($V47,5 \geq 95\% \text{ PTV}$). При оптимизации дозы мы руководствовались предписаниями протокола RTOG 1005. Оконтуривание мишени и критических органов производилось с соблюдением рекомендаций Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) и Доклада МКРЕ №83. Критическими органами были контралатеральная молочная железа, все сердце (миокард), левая передняя нисходящая коронарная артерия (ЛПНКА), контралатеральное и ипсилатеральное легкие. Сердце и ЛПНКА оконтуривались в соответствии с University of Michigan cardiac atlas. На момент подачи тезисов готовы статистические материалы по 16 больным. Облучение левой и правой молочной железы в представляемом материале получили по 8 человек.

Результаты. Параметры дозного распределения в PTV при всех трех методиках облучения оказались примерно одинаковыми, не зависимо от того, какая сторона облучалась. При облучении левой и правой молочной железы средняя доза на ипсилатеральное легкое была примерно одинаковой при всех трех методиках (3DCRT — 9,0 Гр, IMRT — 10,4 Гр, VMAT — 9,4 Гр).

Средняя доза в миокарде при облучении и левой и правой молочной железы оказалась значительно ниже при использовании 3DCRT и составила в среднем для левой молочной железы 2,7 Гр (VMAT — 5,5 Гр, IMRT — 7 Гр), при облучении правой молочной железы средние дозы на сердце были при 3DCRT 0,45 Гр (VMAT — 2,5 Гр и IMRT — 3,6 Гр). Распределение дозы в объеме соответствовало такому же принципу, как и распределение дозы в ипсилатеральном легком. Так же как и в миокарде, средняя доза на ЛПНКА была меньше при использовании 3DCRT — при облучении левой молочной железы в среднем 1,6 Гр (VMAT — 4,9 Гр, IMRT — 6,4 Гр), при облучении правой молочной железы 0,35 Гр при приме-

нении 3DCRT (VMAT — 2,3 Гр, IMRT — 2,9 Гр). Средняя доза в контралатеральном легком не зависимо от стороны облучения была ниже при использовании 3DCRT (усредненные значения — 0,5 Гр для 3DCRT, 4 Гр для VMAT и IMRT). Средняя доза в контралатеральной молочной железе, также не зависимо от того, какая молочная железа облучалась, была ниже при использовании 3DCRT (усредненные значения — 0,8 Гр для 3DCRT, 3 Гр для VMAT и IMRT).

Средняя доза в контралатеральной молочной железе, также не зависимо от того, какая молочная железа облучалась, была ниже при использовании 3DCRT (усредненные значения — 0,8 Гр для 3DCRT, 3 Гр для VMAT и IMRT).

Выводы. Наиболее современные технологии (VMAT, IMRT) для облучения молочной железы уменьшают дозную нагрузку на ипсилатеральное легкое, однако в контралатеральном легком и контралатеральной молочной железе дозная нагрузка выше, чем при 3DCRT за счет эффекта низкодозной ванны. Возможно, применение 3DCRT снизит осложнения на сердце за счет уменьшения приходящей на него и на коронарную артерию средней дозы. Эти данные планируется использовать для прогнозирования сердечных осложнений и вторых опухолей. При адъювантном облучении молочных желез без зон регионарного лимфооттока 3DCRT выгоднее других изученных нами методов облучения, и необходимо направить усилия на дальнейшее совершенствование этой методики при РМЖ.

Применение интраоперационной лучевой терапии у пациентов с рецидивирующими глиомами высокой степени злокачественности

Н. Салим, А.Л. Кривошапкин, А.С. Гайтан, И.В. Мармазеев, О.А. Абдуллаев, Г.С. Сергеев, Д.Х. Шонус

Место работы: Европейский медицинский центр, Москва; Новосибирский Государственный Медицинский Университет

e-mail: shonus-daria@mail.ru

Цель. Описать результаты интраоперационной лучевой терапии с применением аппарата XOFT Axxent Electronic Brachytherapy System при лечении рецидивирующих глиом высокой степени злокачественности.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 7 пациентов в возрасте от 36 до 77 лет, проходивших лечение с августа 2016 г по август 2017 г. Всем им было проведено по поводу рецидива глиом 3—4 степени злокачественности. До поступления в клинику с прогрессированием заболевания все пациенты получили комплексное лечение, включавшее хирургическое удаление опухоли, дистанционную лучевую терапию на ложе опухоли до СОД 60—70 Гр с сопроводительной химиотерапией темодалом. При поступлении на лечение во всех случаях не было выявлено общемозговых и менингеальных симптомов, присутствовала только очаговая неврологическая симптоматика, характерная для области поражения. В нашем исследовании перед проведением интраоперационного облучения во всех случаях было проведено микрохирургическое удаление опухоли под компьютерной и флюоресцентной навигацией. Всем пациентам во время операции после удаления опухоли проводилась интраоперационная лучевая терапия на аппарате XOFT Axxent Electronic Brachytherapy System. Для проведения лучевой терапии в послеоперационную полость вводился сферический баллон-аппликатор, размер которого варьировал от 20 до 80 см³, в зависимости от размера полости, образовавшейся после удаления опухоли.

К аппликатору подсоединялся источник ионизирующего излучения энергией 50 КэВ. РОД во всех случаях составила 20 Гр на поверхности баллона — аппликатора. После проведения лучевой терапии ушивалась твердая мозговая оболочка с последующей герметизацией клеем Дорасил, затем накладывались послойные швы на мягкие ткани и кожу и накладывалась асептическая повязка. В течение 24 часов после операции выполнялась контрольная МРТ.

Период наблюдения за пациентами составил от 1 до 12 месяцев. В основном послеоперационный период у всех пациентов протекал гладко, только в 1 случае были отмечены судороги, которые были купированы назначением противоэпилептических препаратов. При выписке из клиники у всех пациентов наблюдался регресс очаговой неврологической симптоматики.

Вывод. Интраоперационная терапия и глиом высокой степени злокачественности в РОД 20 Гр на поверхности аппликатора, является относительно безопасным методом лечения для пациента, в большинстве случаев с хорошим достижением локального контроля заболевания. Однако, учитывая то, что метод достаточно новый, он требует дальнейшего углубленного изучения.

Лучевая терапия рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии

П.В. Булычкин¹, С.И. Ткачев¹

Место работы: ¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

e-mail: pert_mma@mail.ru

Цель. Улучшение эффективности лучевой терапии у больных с рецидивами рака предстательной железы (РПЖ) после радикальной простатэктомии (РПЭ).

Материалы и методы. В работе использован клинический материал радиологического и урологического отделений ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с марта 2009 года по январь 2015 года. Было проведено лечение 92-м больным с локорегионарными рецидивами РПЖ после РПЭ без отдаленных метастазов.

Результаты. Период наблюдения за больными составил от 12 до 78 месяцев, медиана 40 месяцев. Показатель общей выживаемости составили 100%. Показатель локального контроля выявлены у 8 (14%) больных. У 6 (11%) больных — в кости, у 2 (3%) больных — в отдаленные парааортальные лимфатические узлы. Показатели 1-, 2- и 3-летней выживаемости без признаков болезни составили 96%, 91% и 86%, соответственно. Проведенный нами анализ также показал со статистической достоверностью ($p=0,037$), что показатель 3-х летней выживаемости без признаков болезни выше у больных, получавших лечение при величине простатспецифического антигена (ПСА) $\leq 0,5$ нг/мл — 95%, чем при подъеме уровня ПСА $\geq 0,51$ нг/мл — 82%.

Нами также показано, что при скорости удвоения ПСА менее 6 месяцев показатель выживаемости больных без признаков болезни достоверно ниже, чем при скорости удвоения ПСА более 6 месяцев ($p=0,035$).

Заключение. Конформная лучевая терапия и ее усовершенствованные многопольные или ротационные варианты с модуляцией интенсивности в монорежиме или в комбинации с гормональными препаратами у больных с локорегионарными рецидивами РПЖ после РПЭ при учете принципа зональности — включении в облучаемый объем рецидивной опухоли, ложа удаленной предстательной железы и зоны

лимфогенного метастазирования, позволяющие достичь показателя 3-летней выживаемости без признаков болезни 86% и отсутствии локорегионарных рецидивов — является в настоящее время методом выбора. А период удвоения ПСА менее 6 месяцев после РПЭ и уровень ПСА $\leq 0,5$ нг/мл на момент начала лечения являются достоверными негативными факторами прогноза эффективности лучевой и комбинированной гормонолучевой терапии.

Результаты внешнего аудита медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в субъектах Российской Федерации

М.Ю. Рыков^{1,2}, Е.Н. Байбарина³, О.В. Чумакова³, В.Г. Поляков^{1,4}

Место работы: ¹РОНЦ им. Н.Н. Блохина; ²Первый МГМУ им. И.М. Сеченова; ³Министерство здравоохранения Российской Федерации; ⁴РМАНПО
e-mail: wordex2006@rambler.ru

Цель. Повышение качества медицинской помощи (КМП) детям с онкологическими заболеваниями.

Материалы и методы. Проведен анализ историй болезней детей с солидными опухолями, которые в 2011—2015 гг. получали специализированное и симптоматическое лечение в онкологических отделениях областных больниц 7 субъектов РФ, входящих в состав Центрального, Северо-Западного, Северо-Кавказского, Приволжского и Южного федеральных округов, а также проведена оценка оснащенности отделений медицинским оборудованием и укомплектованность штатов медицинского персонала в соответствии с рекомендациями Приложений № 5 и № 6 к Приказу Минздрава России № 560н от 31 октября 2012 г. (в редакции Приказа № 608н от 02.09.2013 г.) «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи по профилю «детская онкология».

Результаты. В 2011—2015 гг. в анализируемых субъектах было выявлено 374 пациента (194 (51,9%) мальчика и 180 (48,1%) девочек) в возрасте 0—17 лет (средний возраст 5,4 года) со злокачественными новообразованиями. Количество госпитализаций — 1534, общее количество койко-дней — 22762, среднее — 14,8.

Пациентов с I ст. заболевания — 23 (6,1%), со II ст. — 112 (30%), с III ст. — 89 (23,9%) и с IV ст. — 146 (39%), с неустановленной стадией — 4 (1%). Федеральные клинические рекомендации были нарушены при лечении 46 (12,3%) пациентов. Штатное расписание и оснащенность медицинским оборудованием ни одного из отделений в полной мере не соответствовала рекомендациям Приложений № 5 и № 6.

Заключение. Представляется разумным разработать рекомендации, обосновывающие целесообразность проведения отдельных этапов лечения пациентов в различных регионах РФ с учетом их удаленности от федеральных центров, численности и плотности, а также заболеваемости детского населения с целью обеспечения оптимальной маршрутизации пациентов и повышения КМП.

Также необходимо усилить онкологическую настороженность врачей первичного звена (участковых педиатров) с целью раннего выявления онкологических заболеваний, в том числе во время профилактических осмотров.

Полученные результаты являются предпосылкой для внесения некоторых изменений в Приложения к Приказу № 560н, направленных на устранение требований к избыточности оснащения детских онкологических отделений.

Центральные катетеры, вводимые через периферическую вену при лечении детей с онкологическими заболеваниями: результаты мультицентрового исследования

М.Ю. Рыков¹, А.А. Петраш¹, С.В. Заборских¹, А.Н. Швецов¹, Е.В. Гончарова¹, В.В. Шукин¹

Место работы: ¹НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
e-mail: wordex2006@rambler.ru

Актуальность. Центральные катетеры, вводимые через периферическую вену (ЦКПВ), являются системами венозного доступа, рассчитанными на средний по продолжительности срок эксплуатации. При этом простота установки и минимальный процент осложнений позволяют использовать их при лечении детей с онкологическими заболеваниями как альтернативу подключичным катетерам, наиболее распространенным в медицинских учреждениях Российской Федерации.

Цель. Обоснование целесообразности применения ЦКПВ при лечении детей с онкологическими заболеваниями.

Материалы и методы. В анализ вошли и получали лечение 353 пациента в возрасте от 3 мес. до 17 лет (средний возраст 11,2 года) с различными онкологическими заболеваниями, которым в 2011—2016 гг. были установлены 354 ЦКПВ. Все установки осуществлялись с применением УЗ-навигации: у 138 (39%) пациентов использовались внешние анатомические ориентиры, у 216 (61%) — интраоперационная ретгеноскопия.

Результаты. Наибольшая продолжительность эксплуатации — 1,3 года, наименьшая — 1,5 мес., средняя — 6,3 мес. Среди технических трудностей при установке наиболее часто отмечались случаи миграции дистального конца катетера во внутреннюю яремную вену против тока крови — 32 (9%) пациента. У 1 (0,3%) пациента катетеризировать вены верхних конечностей не удалось.

Среди осложнений эксплуатации наиболее часто были отмечены тромбозы ЦКПВ — 26 (7,3%) случаев. Тромбоз вен был отмечен в 16 (4,5%) случаях. Катетер-ассоциированных инфекций кровотока отмечено не было. Удаления ЦКПВ, связанные с осложнениями эксплуатации, были выполнены у 19 (5,4%) пациентов, которым в дальнейшем были имплантированы венозные порты.

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

Обеспеченность детского населения Российской Федерации врачами-детскими онкологами

М.Ю. Рыков^{1,2}, В.Г. Поляков^{1,3}

Место работы: ¹НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация; ²Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва, Российская Федерация; ³Российская медицинская академия непрерывного последипломного образования Минздрава России
e-mail: wordex2006@rambler.ru

Цель. Анализ обеспеченности детского населения врачами-детскими онкологами.

Материалы и методы. Проанализированы данные Министерства здравоохранения Российской Федерации по численности врачей-детских онкологов в Российской Федерации.

Результаты. В 2015 г. в Российской Федерации общее количество врачей-детских онкологов составило 252 человека, что соответствует 0,09 на 10 тыс. По сравнению с 2014 г. отмечается увеличение этого показателя на 27 (12%) специалистов.

Наибольшее количество врачей зарегистрировано в Центральном федеральном округе (ЦФО) — 87 (34,5%, 0,13 на 10 тыс.), наименьшее — в Северо-Кавказском федеральном округе (СКФО) — 7 (2,7%, 0,03 на 10 тыс.). В Приволжском федеральном округе (ПФО) — 31 (21,3%, 0,05 на 10 тыс.), в Северо-Западном федеральном округе (СЗФО) — 30 (11,9%, 0,12 на 10 тыс.), в Уральском федеральном округе (УФО) — 29 (11,5%, 0,11 на 10 тыс.), в Сибирском федеральном округе (СФО) — 28 (11,1%, 0,07 на 10 тыс.), в Южном федеральном округе (ЮФО) — 25 (9,9%, 0,09 на 10 тыс.), в Дальневосточном федеральном округе (ДВФО) — 16 (6,3%, 0,12 на 10 тыс.). При этом по сравнению с 2014 г. отмечается увеличение количества врачей: в ЦФО — на 9 (11,5%), в ПФО — на 1 (3,3%), в СЗФО — на 7 (30,4%), в УФО — на 2 (7,4%), в СФО — на 8 (11,1%). В СКФО количество врачей сократилось на 1 (12,5%), в ЮФО произошло увеличение количества врачей на 2 (4,2%) специалиста за счет включения в состав федерального округа Республики Крым и г. Севастополя. В ЦФО наибольшее количество врачей — в Москве (63; 72,4%; 0,33 на 10 тыс.), в СЗФО — в Санкт-Петербурге (24; 80%; 0,31 на 10 тыс.), в ЮФО — в Волгоградской области (9; 36%; 0,19 на 10 тыс.), в СКФО — в Ставропольском крае (3; 42,9%; 0,05 на 10 тыс.), в ПФО — в Нижегородской области (8; 25,8%; 0,14 на 10 тыс.), в УФО — в Свердловской области (13; 44,8%; 0,15 на 10 тыс.), в СФО — в Красноярском крае (7; 25%; 0,12 на 10 тыс.), в ДВФО — в Приморском крае (6; 37,5%; 0,17 на 10 тыс.). В 19 (22,3%) субъектах работает лишь по 1 специалисту. В 29 (34,1%) субъектах детские онкологи отсутствуют.

Выводы. Целесообразно обеспечить грамотную маршрутизацию пациентов, основанную на трехуровневой модели оказания медицинской помощи с учетом возможностей проведения различных этапов лечения в медицинских организациях с учетом укомплектованности их штатов и оснащенности медицинским оборудованием.

Эволюция хирургического лечения детей, больных раком щитовидной железы

А. В. Гостимский¹, С. С. Передерев¹

Место работы: ¹ФГБОУ ВО СПбГПМУ Министерства здравоохранения РФ, г. Санкт-Петербург

e-mail: gostimsky@mail.ru

Введение. Проблема лечения детей, больных РЩЖ, остается актуальной. Единства взглядов на объем хирургического лечения и послеоперационное ведение нет.

Материалы и методы. В работу включены 162 ребенка, больных РЩЖ, находившихся на лечении в клинике СПбГПМУ в период с 1980 по 2017 год. Из них 55 детей оперированы в период с 1980 по 2000 год. (I группа) и 107 пациентов — с 2000 по 2017 год (II группа). Мальчиков было 32, девочек — 130, соотношение составило 1:3,6. Средний возраст 13,5±1,28 лет. В оба периода наблюдений применялись стандартные и специальные методики исследования.

Результаты. Диагностические ошибки имели место во все периоды, однако в I группе они встречались чаще. Анам-

нез заболевания в I группе был в среднем 24,1±2,4 месяца, во II — 8,6±3,1 месяца. ТПАВ в первой группе выполнена в 34 (61,8%) случаях, во второй — 101 (94,3%) наблюдениях. По данным цитологического исследования, в I группе злокачественный рост выявлен в 24 (70,5%) наблюдениях, во II — в 98 (97%) случаях. Органосберегательные операции в первой группе выполнены у 38 (69,0%) больных, во второй — лишь в 35 (32,7%) наблюдениях. ТЭ выполнена у 17 (31,0%) пациентов I группы и 72 (67,3%) — второй. В I группе в 32 (58,1%) случаях, во II в 83 (77,5%) наблюдениях операции на ЩЖ сочетались с вмешательствами на регионарном лимфатическом аппарате шеи.

Частота регионарных метастазов зависела от возраста и пола и не связана с размерами опухоли. Послеоперационные специфические осложнения отмечены у 3 (5,4%) больных первой группы и у 2 (1,7%) детей во второй. Терапию радиоiodом в послеоперационном периоде получили 5 (9,1%) больных, оперированных в ранний период, и 18 (16,8%) больных после 2000 года. В отдаленном периоде живы 46 (92,0%) человек I группы. Умерло 4 больных от генерализации процесса. Отдаленные результаты прослежены у всех детей второй группы. Все больные живы.

Выводы. Изменения тактики хирургического лечения детей, больных РЩЖ, в сторону увеличения объема операций связаны с агрессивным течением детских карцином, появлением радиоиндуцированного рака, возникновением карцином в младших возрастных группах и принятием РФ европейского консенсуса лечения пациентов. Адекватное хирургическое лечение приводит к безрецидивному течению заболевания и выздоровлению абсолютного большинства больных.

Оценка функционального состояния головного мозга у подростков в длительной ремиссии (5–12 лет), излеченных от лимфоидных опухолей

Е. И. Кузнецова¹, Н. Л. Горбачевская^{2,3}

Место работы: ¹ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ; ²НЦПЗ; ³Научная лаборатория Федерального ресурсного центра МГППУ, Москва

e-mail: kuznetsovaeeg@mail.ru

Цель. Оценка функционального состояния головного мозга у подростков в ремиссии, излеченных от лимфоидных опухолей.

Материалы и методы. Обследованы 16 подростков (8 юношей и 8 девушек), в возрасте от 11 до 20 лет (средний возраст 14 лет), излеченных от лимфоидных опухолей (ОЛЛ и НХЛ) и находящихся в ремиссии от 5 до 12 лет. Заболевания диагностированы в возрасте от 2 до 14 лет. Все пациенты ранее получили противоопухолевое лечение по программе m-BFM-90.

Пациентам с ОЛЛ с целью профилактики нейролейкоза проводили краниальное облучение в суммарной дозе 12–18 Грей. Подростки были разделены на подгруппы в зависимости от возраста, в котором проводилась терапия: от 2 до 6 лет — 7 подростков, из них 4 с ОЛЛ и 3 с НХЛ (1 подгруппа), старше 6 лет — 9 пациентов, из них 6 с НХЛ и 3 с ОЛЛ (2 подгруппа). Исследовали электроэнцефалограмму (ЭЭГ) с помощью компьютерного электроэнцефалографа «Нейро-КМ» (Россия) от 16 зон коры. Количественную обработку данных осуществляли методом быстрого преобразования Фурье с помощью программного комплекса «Система анализа и картирования электрической активности головного мозга «Brainsys» (Рос-

сия). Спектральные параметры ЭЭГ у подростков в ремиссии сравнивали с нормативной базой ЭЭГ-данных. Для оценки функционального состояния сосудов головного мозга проводили реоэнцефалографию (РЭГ). Оценку ликвородинамики осуществляли методом эхоэнцефалографии (Эхо-ЭГ). Для контроля показателей использовали общепринятые нормы. Данные обрабатывали при помощи стандартного пакета STATISTICA for Windows v. 6.0.

Результаты. У большинства подростков (70%) на момент исследования имелись жалобы на головные боли, головокружение, нарушение сна. По данным РЭГ, у подростков имелись признаки замедления венозного оттока в бассейнах внутренних сонных и позвоночных артерий. По данным Эхо-ЭГ, у 25% подростков отмечалось расширение III желудочка до 7 мм и усиление пульсации латеральных эхо-сигналов до 70–80%, что свидетельствовало о легкой внутричерепной гипертензии. Сравнение значений спектральной мощности (СМ) ЭЭГ всей исследованной группы с нормативной базой данных здоровых детей того же возраста, выявило снижение амплитуды биоэлектрической активности, и обнаружило снижение значений СМ в полосе бета-1 и бета-2 частот во всех зонах коры ($p < 0,05$). Отмечено незначительное увеличение тета-активности в лобно-центральных областях коры и альфа-2 активности в височных областях коры. Сравнительное ЭЭГ-картирование обнаружило в 1-й подгруппе увеличение значений относительной СМ в тета-полосе частот (6–7 Гц) в лобных зонах коры головного мозга ($p < 0,05$), наряду с уменьшением значений СМ в бета-полосах частот. Во 2 подгруппе отличия от нормы отмечали преимущественно в бета-полосе частот.

Заключение. У подростков в ремиссии (5–12 лет), излеченных от лимфоидных опухолей, обнаружены определенные нарушения функционального состояния головного мозга. Наибольшие изменения выявлены у тех пациентов, которые получали терапию в дошкольном возрасте, особенно при наличии профилактического облучения головного мозга в анамнезе. Данные нейробиологических исследований должны служить основой для разработки индивидуальных программ реабилитации детей с лимфоидными опухолями.

Место стереотаксической лучевой терапии в лечении менингиом головного мозга

М.М. Пименова¹, Т.М. Шаратура¹, А.А. Ложков¹, Е.Я. Мозерова¹, И.А. Важенкин¹, А.П. Пелевина¹, Д.В. Чибук¹
Место работы: 'ГБУЗ «Челябинский Областной Клинический Центр Онкологии и Ядерной Медицины»
e-mail: Pimenovamm@mail.ru

Введение. Менингиомы — одни из наиболее часто встречающихся первичных опухолей головного мозга. Большинство менингиом являются доброкачественными опухолями, характеризующимися медленным ростом, но не редко встречаются и злокачественные менингиомы, отличающиеся агрессивным течением и высоким риском рецидивов.

Цель. Установление места стереотаксической лучевой терапии (СЛТ) в лечение доброкачественных и злокачественных менингиом головного мозга среди возможных вариантов лучевой терапии.

Материалы и методы. В данное исследование вошло 60 пациентов с менингиомами головного мозга, которым проведена лучевая терапия на базе чоккод в период с 2006 по 2016 г. Среди оперированных пациентов части больным проведена конформная и конвенциональная ЛТ, 7 человек получили курс стереотаксической ЛТ на аппарате «Кибер — нож». Всем

пациентам, которым было отказано в хирургическом лечении, проведен курс стереотаксической лучевой терапии.

Средний возраст пациентов составил 57 лет. Соотношение между мужчинами и женщинами было приблизительно 1:3, с преобладанием женщин. Согласно морфологическому заключению у значительной части пациентов был диагностирован доброкачественный процесс.

Результаты. Период наблюдения составил от 4 до 108 месяцев (медиана наблюдения составила 85 месяцев). Показатели трехлетней, 5- и 7-летней выживаемости составили 98, 88, и 67% соответственно. Наибольшие показатели 5-летней общей выживаемости были отмечены у пациентов, получивших конформную и СЛТ терапию — 89% и 100% соответственно, 5-летняя выживаемость пациентов группы конвенциональной ЛТ составила 69%.

Больше всего рецидивов было у пациентов, получивших конвенциональную лучевую терапию. Особое внимание было уделено пациентам, которым проведена стереотаксическая ЛТ. Динамика после проведенной терапии оценивалась на основании МРТ исследования головного мозга через 6 месяцев после облучения и оценки неврологического статуса. Положительная динамика отмечена в 56% случаев за счет уменьшения объема опухоли и выраженности неврологического дефицита, отрицательная динамика зафиксирована у 7% пациентов и стабилизация — в остальных случаях.

Выводы. СЛТ имеет несомненные преимущества перед конвенциональной ДЛТ и является методом выбора для пациентов с небольшими менингиомами головного мозга, обеспечивая высокий локальный контроль и выживаемость.

Протонная терапия активным сканирующим пучком опухолей центральной нервной системы и основания черепа

И.А. Гулидов¹, В.Н. Галкин¹, К.Б. Гордон¹, Д.В. Гоголин¹, О.Г. Лепилина¹, А.Д. Каприн¹, Ю.С. Мардынский¹, С.Е. Ульяновко¹

Место работы: 'Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал Национального медицинского исследовательского радиологического центра Министрства здравоохранения Российской Федерации, г. Обнинск
e-mail: iagulidov@mrrc.obninsk.ru

Цель. Оценить острую токсичность и первые клинические результаты протонной терапии активным сканирующим пучком больных с опухолями центральной нервной системы и основания черепа на специализированном медицинском терапевтическом протонном комплексе «Прометеус».

Материалы и методы. Протонная терапия активным сканирующим пучком с визуальным контролем положения мишени была проведена 78 пациентам с различными опухолями центральной нервной системы и основания черепа (менингиомы — 23, глиомы различной степени злокачественности — 35, хордомы — 4, аденомы гипофиза — 6, гемангиоперцитомы — 3, эстезионейробластомы — 3, невриномы — 4) в период с ноября 2015 по июнь 2017 г. Лечение проводилось преимущественно больным, у которых: 1) вблизи от опухоли располагались критические с точки зрения радиочувствительности структуры, 2) требовалось повторное облучение, 3) необходимо было эскалировать суммарную очаговую дозу. Больные были в возрасте от 18 до 72 лет (средний возраст — 47 лет). Традиционное фракционирование использовано у 38 пациентов, в остальных случаях использовано умеренное гипотак-

ционирование (26 человек), стереотаксическая радиотерапия (10 наблюдений), радиохирurgia (4 больных). Повторному облучению подверглись 15 пациентов; в 1 случае это был третий курс лучевой терапии, еще в одном — четвертый.

Результаты. Все пациенты закончили курс протонной терапии без вынужденных перерывов. Сроки наблюдения за 60 больными составили от трех до 18 месяцев. Еще 18 больных наблюдаются менее трех месяцев. В 28 случаях в процессе лечения наблюдались дерматиты, в 4 — мукозиты. При этом только у 7 пациентов острая токсичность достигла Grade 3. Наблюдалась взаимосвязь между близостью мишени к коже или к слизистым и выраженностью лучевых реакций. Через три месяца после лечения у 44 больных наблюдалась стабилизация процесса, в 9 случаях — частичный регресс опухоли, еще у 7 больных (все с глиомами Grade III—IV) — прогрессирование процесса. Не менее года наблюдается 27 человек. Из них у одного выявлен полный регресс опухоли, у 8 — частичный, в 13 случаях отмечена стабилизация процесса, еще в 5 — его прогрессирование. Все случаи прогрессирования процесса зарегистрированы у больных с высокоагрессивными формами глиом.

Выводы. первые клинические результаты свидетельствуют о хорошей переносимости и непосредственной эффективности разработанных методик лечения. Продолжается набор клинического материала и наблюдение за ранее пролеченными больными.

Влияние тетраодотироуксусной кислоты на течение рака яичника в эксперименте

И.В. Соболев¹, К.А. Сулин², Р.И. Глушаков², Н.И. Тапильская³
Место работы: ¹Санкт-Петербургский КНПЦ СВМТ (онкологический), Санкт-Петербург; ²Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург; ³Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет МЗ РФ, Санкт-Петербург.
e-mail: glushakovruslan@gmail.com

Негеномные эффекты тиреоидных гормонов, заключающиеся в воздействии на интегриновый рецептор клеточной мембраны и проводящие к последующей активации фосфотидил-инозитол-3-киназы, митоген-активируемой протеин-киназы и серин-треониновой киназы, осуществляются за счет воздействия на мембранный рецептор — интегрин CD51/CD61). Тетраодотироуксусная кислота (TETRAC) является блокатором интегринового рецептора тиреоидных гормонов, что открывает перспективы воздействия на мембранный рецептор.

Задача исследования. В эксперименте установить влияние TETRAC на течение опухолевого процесса на модели переносимого рака яичника.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проведено на 38 половозрелых лабораторных самках белых беспородных крыс (возраст 7—8 недель, масса 200—250 г) с перевитыми клетками рака яичника. Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 18.03.1986 г., 15.06.2006 г.) и одобрена локальным этическим комитетом. Культуру опухолевых клеток рака яичника разводили в стерильном растворе Хенкса до концентрации $3,5 \times 10^6$ клеток в 0,1 мл, далее вводили крысам внутривентрально в стерильном физиологическом растворе. Лабораторные животные были рандомизиро-

ванно распределены на 2 равные группы: 1 (основная) группа получала однократное внутривентральное введение TETRAC в дозе 1 мг на 100 г массы животного через 48 ± 2 часа после введения опухолевых клеток, 2 группа служила контролем. Для оценки течения опухолевого процесса оценивались медиана продолжительности жизни и увеличение продолжительности жизни лабораторных животных. При оценке продолжительности жизни животных последним днем жизни считался предыдущий день перед днем гибели. Статистический анализ показателей выживаемости проводили с использованием критерия Лиллиефорса, показателей медианы продолжительности жизни в группах — с помощью непараметрического критерия U (Манна-Уитни), кривых выживаемости — по тесту Манта-Кокса.

Результаты. Медианы продолжительности жизни лабораторных животных составила $16,7 \pm 2,7$ и $9,2 \pm 1,9$ дней для основной и контрольной группы соответственно. Увеличение продолжительности жизни составило +81,5% в основной группе (при однократном введении TETRAC).

Заключение. Таким образом, медикаментозное воздействие на интегриновый рецептор у лабораторных животных с переносимым раком яичника приводит к статистически достоверному торможению роста опухоли.

Цитоморфологическая диагностика клеток рака в выпотах и смывах с органов брюшной полости на биочипах

М.В. Савостикова¹, Е.Ю. Фурминская¹, Е.С. Федосеева¹, А.Г. Кудайбергенова¹, С.В. Сметанина², С.В. Зиновьев², О.В. Уткин³

Место работы: ¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ НО «НОКОД», Нижний Новгород; ³ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н. Блохиной, Нижний Новгород

e-mail: savostikovamv@yandex.ru

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. Показать преимущества применения флуоресцентного иммуноцитохимического исследования (ФИЦХ) выпотных жидкостей на биочипах.

Материалы и методы. Цитологически и ФИЦХ исследовано 86 выпотных жидкостей и смывов с брюшной полости на биочипах. Биочип — это стеклопрепарат, разделенный на равные ячейки. Каждая ячейка имеет адгезивное покрытие 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. После оценки флуоресценции материал фиксировали и проводили окраску по Лейшману — 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.
- 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.

Цитоморфологическая диагностика ликвора при первичных и метастатических поражениях головного мозга с применением иммуноцитохимии

М.В. Савостикова¹, Л.Я. Фомина¹, Е.С. Федосеева¹, Е.Ю. Фурминская¹

Место работы: ¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

e-mail: savostikovamv@yandex.ru

Цитологическое исследование ликвора является «золотым стандартом» диагностики и, наряду с другими современными методами, позволяет повысить выявляемость первичных и метастатических поражений головного мозга. Для обнаружения зачастую немногочисленных клеток злокачественного новообразования в ликворе и уточнения их гистогенеза в нашей работе мы прибегаем к иммуноцитохимическому исследованию (ИЦХ).

Цель. Оценить возможности цитоморфологической и ИЦХ при исследовании ликвора с первичными и метастатическими поражениями головного мозга.

Материалы и методы. Проведено 60 цитологических исследований ликвора, полученного посредством люмбальной или вентрикулярной пункции, а также пункции объемных образований головного мозга, от 27 пациентов. У женщин подавляющее большинство вторичных поражений ЦНС (12 случаев) было представлено метастазами рака молочной железы, в одном случае диагностирована метастатическая меланома; у мужчин в трех случаях были выявлены метастазы рака легкого и в одном — метастаз плеоморфной липосаркомы. У 7 пациентов были верифицированы первичные опухоли головного мозга (медуллобластомы — 2, глиобластомы — 3, лимфома — 1, тератоидная рабдоидная опухоль — 1). Еще у трех пациентов по данным МРТ имели место доброкачественные, либо неопухолевые изменения головного мозга (аденома гипофиза — 1, очаг ишемии — 1, очаг атрофии — 1). Весь объем СМЖ был использован

для приготовления серии монослойных препаратов с помощью системы Cytospin-3. С целью уточнения цитологического диагноза 7 пациентам были проведены ИЦХ реакции с использованием моноклональных антител к общим цитокератинам (panCK), CK7, CD3, CD20, CD45, ER, ki67, S100, HMB45, melan A, десмину, ЭМА, Ber-EP4, p63, TTF-1, синаптофизину (Dako) на иммуногистохимическом оборудовании Ventana.

Результаты исследования. У 13 из 17 пациентов метастатические поражения головного мозга подтвердились цитологически. У 7 обследованных по поводу первичных опухолей ЦНС клетки опухоли в СМЖ были обнаружены в трех случаях. В трех наблюдениях с доброкачественными и неопухолевыми образованиями головного мозга клетки опухоли обнаружены не были. Из 60 цитологических исследований СМЖ в 29 случаях удалось выявить клетки опухоли. Чувствительность цитологического исследования составила 51%, что согласуется с данными мировой литературы. Иммуноцитохимическое исследование позволило определить гистогенез метастатической опухоли в 4 наблюдениях, в 2 — первичной опухоли головного мозга (лимфома, медуллобластома), в 1 доказать отсутствие опухоли.

Выводы. ИЦХ исследования расширяют возможности цитоморфологии в выявлении опухолевых клеток и определении их гистогенеза, однако традиционно малый объем ликвора и его низкая клеточность иногда ограничивает применение данного метода.

Новый взгляд на цитоморфологическую диагностику рака яичников

М.В. Савостикова¹, К.И. Жордания¹, Ю.Г. Паяниди¹, Н.Н. Гокадзе¹

Место работы: ¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: savostikovamv@yandex.ru

Рак яичников — одна из самых трудных проблем для онкологов всего медицинского мира. За последние 30 лет выживаемость больных этой патологией увеличилась лишь на 13%.

Материалы и методы. В лаборатории клинической цитологии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина выполнено 79 цитологических и 218 иммуноцитохимических исследований интраоперационных смывов и аспиратов из полости матки при патологии яичников и профосмотре: 36-карцином яичника, 5 — рак после нерадикального или ХТ лечения, 10 — метастазов в яичник, 12 — доброкачественные опухоли яичников, 16 — без патологии яичников.

Выводы.

— При цитологическом исследовании у 29 (74%) из 39 пациенток с диагнозом «рак яичников» в материале из полости матки (в 20 смывах и 19 аспиратах) отмечались единичные клетки и комплексы клеток соответствующих АК яичников. При ИЦХ исследовании материала из полости матки у пациенток с диагнозом «рак яичников» — в 79% (в 31 из 39 наблюдений) определяется коэкспрессия белка p53, WT1 в клетках соответствующего рака яичника. При совместном использовании цитологического и ИЦХ методов — в 82% (в 32 из 39 наблюдений) определяются клетки карциномы яичника в полости матки.

— При серозном раке яичников в 80% (в 20 из 25 наблюдений) в аспирате из полости матки, либо смыве, при цитологическом анализе определяются клетки карциномы, при ИЦХ исследовании 84% (в 21 из 25 наблюдений), при совместном использовании цитологического и ИЦХ методов — 88% (в 22 из 25 наблюдений).

- При наличии в яичнике метастаза карциномы из других органов, аналогичных клеток рака в материале из полости матки не выявляется.
- При цитологическом исследовании клеточного материала из полости матки у 12 пациенток с доброкачественной патологией яичников клеток АК в полученном материале выявлено не было! Однако ИЦХ исследование в 2 наблюдениях выявило очаговую слабую и умеренную экспрессию белка p53 в отдельных клетках эпителия эндометрия при серозной и муцинозной цистаденомах.
- Большую диагностическую ценность имеет маркер p53, поскольку, он экспрессировался клетками карциномы яичников, обнаруженных в полости матки, в 100% наблюдений.
- Маркер серозных карцином яичников и мезотелиомы WT1 экспрессировался 67% наблюдений в клетках рака яичников, обнаруженных в полости матки. Данный маркер может быть диагностически значимым для выявления и диагностики раков яичников в смывах и аспиратах из полости матки.

Современный подход в цитоморфологической диагностике диссеминированного рака желудка

Е. С. Федосеева¹, М. В. Савостикова¹, М. Н. Нариманов¹

Место работы: ¹ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

e-mail: savostikovamv@yandex.ru

Распространенность рака желудка диктует необходимость применения современных технологий в морфологическом исследовании.

Цель. оценить возможности современных методов цитологии в диагностике диссеминированного рака желудка.

Материалы и методы. Проведено 33 цитологических и 99 ИЦХ исследований на материале отпечатков с гастро-биоптатов, полученных при эндоскопическом исследовании у пациентов с клиническим диагнозом «рак желудка». Также проведено 55 цитологических и 165 ИЦХ исследований на материале выпотных жидкостей и смывов с брюшной полости у пациентов с распространенным опухолевым процессом. ИЦХ анализ проводился на препаратах, приготовленных с помощью Cytospin-технологии, исследовались реакции с МКАТ к p53, Ki67, HER2/neu, Ber-EP4. ИЦХ исследования проводились на иммуногистостейнере Вентана (BenchMark ULTRA). Также на материале выпотных жидкостей и смывов проводилось флюоресцентное ИЦХ исследование (n=55) с МКАТ к Ber-EP, конъюгированном с FITC (прямой метод), и на биочипах с флюорохромом Cy3. Все ИЦХ исследования были сопоставлены с ИГХ реакциями на операционном материале после гастрэктомии и на клеточных блоках, приготовленных из материала выпотных жидкостей и смывов.

Результаты. ИЦХ анализ показал выраженную и умеренную экспрессию белка p53 в 60% наблюдений, выраженную и умеренную экспрессию Ki67 в 75% наблюдений, выраженная экспрессия Her2/neu (3+) отмечалась в 32% исследований. При исследовании выпотных жидкостей и смывов (n=55) уверенное цитологическое заключение о наличии/отсутствии клеток опухоли было дано в 94,5% наблюдений, применение ФИЦХ позволило избежать гипердиагностики в 1 случае и гиподиагностики — в 2.

Выводы. Чувствительность цитологического метода в первичной диагностике рака желудка составила 93,8%. При неуверенном цитологическом заключении и даже при уверенности об отсутствии клеток опухоли в выпотных

жидкостях рекомендуется проводить ИЦХ исследование с BerEP4, либо ФИЦХ прямым методом при необходимости срочного исследования. Технология Cell-block может с успехом применяться для проспективного и ретроспективного ИГХ анализа — в сравнении с традиционной ИЦХ реакцией ярче, четче, нет фонового окрашивания, чаще сохраняется структурное расположение клеток опухоли.

Новые методы в цитологической диагностике уринарной патологии

М. В. Савостикова¹, А. Г. Кудайбергенова¹, Е. С. Федосеева¹, А. В. Хачатурян¹

Место работы: ¹ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

e-mail: savostikovamv@yandex.ru

Наименее благоприятными с точки зрения прогноза являются НГУС, которые относятся к генетически нестабильным опухолям, развиваются по диспластическому пути, характеризуются полисомией 3, 7, 17 хромосом и делецией локуса 9p21. Этот патогенетический путь ассоциирован с большим количеством мутаций — наиболее значимыми являются мутации, связанные с инактивацией гена TP53, которая наблюдается приблизительно в 60% случаев. Поскольку полисомия 17 хромосомы вызывает амплификацию гена, кодирующего Her2/neu, появляется возможность оценить его гиперэкспрессию иммуноцитохимически.

Материалы и методы. Исследовано: смывов с мочевого пузыря — 25, материала свободно выпущенной мочи — 15 у 30 пациентов с уротелиальной карциномой (УК) в анамнезе. Для приготовления препаратов использовали метод двойного центрифугирования. Все цитологические заключения формировались в соответствии с Парижской системой интерпретации уринарной цитологии 2016 года. Проведено 80 ИЦХ исследований (40 — p53 и 40 — HER2).

Результаты исследований. В 19 наблюдениях было дано заключение НГУС, при ИЦХ исследовании в 1 из 19 выявлена выраженная экспрессия Her2 в единичной мелкой группе клеток, в 4 из 19 отмечена слабая экспрессия p53 в 1—10% клеток. Гистологически в дальнейшем была выявлена уротелиальная папиллома в 2 наблюдениях, во всех остальных случаях опухолевой патологии не выявлено. В группу цитологических заключений АUC попало 2 наблюдения: ни в одном из них экспрессия HER2 не выявлена, в 1 отмечена слабая экспрессия p53 в 5% клеток (гистологически в одном случае была диагностирована LGUC, в другом — НГУС). В категории «атипические уротелиальные клетки, нельзя исключить уротелиальную карциному высокой степени злокачественности (AUC-H)» — 2 наблюдения: в обоих случаях отмечалась выраженная экспрессия HER2 и умеренная экспрессия p53 в 20% клеток (гистологически в их случаях — НГУС). Категория LGUC была дана в 9 случаях: в 5 из 9 выявлена умеренная и выраженная экспрессия HER2 и в 4 — умеренная p53 (от 5 до 20%) в клетках рака. Заключение о НГУС было дано в 8 наблюдениях: во всех случаях определена выраженная и умеренная экспрессия HER2 и p53 (в 10—90% клеток рака).

Выводы. Цитологический метод, несмотря на сравнительно невысокую чувствительность, остается единственным малоинвазивным морфологическим методом. Перспективным является иммуноцитохимический метод: выраженная экспрессия p53 и Her2/neu в атипичных уротелиальных клетках значительно повышает вероятность обнаружения НГУС.

Изучение экспрессии матричных металлопротеиназ (ММП-2 и ММП-9) в плоскоклеточном раке гортани

Р. Н. Кулагин³, С. В. Петров^{1,2}

Место работы: ¹ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрав России, Казань, Россия; ²Приволжский филиал РОНЦ им. Н. Н. Блохина, Казань, Россия; ³ГМУЗ «ГБН № 7», Казань, Россия.

e-mail: rnkulagin@yandex.ru

Цель. Исследовать экспрессию матричных металлопротеиназ (ММП-2 и ММП-9) в плоскоклеточном раке гортани и изучить ее связь с некоторыми клинико-морфологическими показателями и прогнозом заболевания.

Материалы и методы. Использовались парафиновые блоки архивного материала, полученного от 201-го больного за период с 2000 по 2009 г., с дальнейшим изготовлением восьми ТМА-мультиблоков (технология tissue microarray) и оцифровкой микропрепаратов на сканере Mirax MIDI (Carl Zeiss). Для иммуногистохимического исследования использовалось антитело против ММП-2 (MMP-2, 72kDa Collagenase IV, разведение 1:50, Clone VB3, LabVision Corp.) и MMP-9 (MMP-9, 92kDa Collagenase IV, разведение 1:35, LabVision Corp.).

Для визуализации применяли систему детекции UltraVision с DAB Plus хромогеном (LabVision Corp.).

Результаты. Распределение по клиническим стадиям следующее: I-я — 7 случаев, II — 56, III — 95, IV — 43. Больных с опухолями, имеющими степень дифференцировки G1, было 60, G2-54, G3-83. Метастазы в регионарные лимфатические узлы отмечены в 45 случаях (22,4%). Цитоплазматическая экспрессия ММП-2 обнаружена в 47,2%, а ММП-9 — в 35% (в 95-ти и 70-ти случаях, соответственно). Пятилетняя выживаемость в исследуемой группе составила 46,7% (94 случая), а рецидивы обнаружены в 7,9% (16 случаев). В низкодифференцированных опухолях (G3) наблюдается достоверное снижение экспрессии исследуемых маркеров по сравнению с высокодифференцированными (G1) ($p < 0,002$).

Нами обнаружено, что в группе больных (III IV) клинических стадий статистически увеличивается экспрессия ММП-2 по сравнению с начальными клиническими стадиями (I—II) ($p < 0,001$). При увеличении размера опухоли (T-стадия) наблюдалось увеличение экспрессии маркера без статистических различий, однако, у пациентов групп T3 T4 экспрессия ММП-2 статистически выше, чем у больных T1 T2 ($p < 0,05$).

У больных с метастазами и рецидивами экспрессия ММП-2 была выше, а ММП-9 — ниже, но без статистических различий ($p > 0,05$). Мы не выявили связи между 5-летней выживаемостью, локализацией опухоли в гортани и возрастом больных и экспрессией изучаемых маркеров.

Заключение. Таким образом, при прогрессии плоскоклеточного рака гортани наблюдается увеличение уровня экспрессии ММП-2, а уровень ММП-9 — снижается.

Взаимодействие клеток асцитной карциномы Эрлиха с анионными липосомами

О. М. Алексеева¹, Ю. А. Ким²

Место работы: ¹Институт биохимической физики им. Н. М. Эммануэля РАН, Москва, Россия; ²Институт биофизики клетки РАН, Пущино, Московская обл., Россия

e-mail: oigavek@yandex.ru

Исследовали взаимодействие клеток асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) с анионными липосомами как вероятными транспортерами лекарственных веществ в клетки карциномы.

Цель. Подбор условий для слияния отрицательно заряженных липосом с отрицательно заряженной мембраной клеток АКЭ и определение вида распределения липосомальных фосфолипидов на мембране и внутри клетки.

Материалы и методы. Флуорофоры N-NBD-PE (N- (7-нитробенз-2-окса-1,3-диазол-4-ил) фосфатидилэтаноламин) и N-Rh-PE (N- (лиссамин родамин В сульфонил) фосфатидилэтаноламин) «Avanti»; NaCl, HEPES «Sigma»; ПЭГ-300 «The British Drug Houses Ltd». Клетки АКЭ получали из инъектированных АКЭ мышей через 7—8 дней. Отмывали двукратным осаждением в среде Хенкса с 20мМ HEPES (pH 7,4).

Большие однослойные липосомы 1000 Å, сформированные из пальмитоилолеоилфосфатидилхолина, пальмитоилолеоилфосфатидилсерина и холестерина (2:2:1), получали методом упаривания обратной фазы в среде 100 мМ NaCl и 10 мМ HEPES (pH 7,4). Эфирно-водно липидную фазу интенсивным встряхиванием на вибрационном смесителе 30гц 30 мин до образования однородной эмульсии. Затем упаривали воду под вакуумом, освобождали от эфира, и пропускали через поликарбонатную мембрану-фильтр с порами диаметром 0,1—0,2 мкм для экстракции.

Флуоресцентные фосфолипидные метки N-NBD-PE (N- (7-нитробенз-2-окса-1,3-диазол-4-ил) фосфатидилэтаноламин) и N-Rh-PE (N- (лиссамин родамин В сульфонил) фосфатидилэтаноламин) вносили тонкой струей шприцом «Hamilton» в первоначальную смесь в концентрации 1 моль%. Липидные дисперсии пропускали через колонки с сефадексами G 15, G 25 и сефарозой В 2. Конечная концентрация липидов в дисперсиях 10 мМ. Флуоресцентномеченые липосомы содержали по 400—500 молекул флуорофора. Хранились при 50 С.

Флуоресценцию и кинетики слияния регистрировали на спектрофлуориметре «Perkin-Elmer — MPF 44В» при 370 С и постоянном перемешивании. Длины волн возбуждения и излучения соответственно для N-NBD-флуорофора 470нм и 530 нм и для родамин В-флуорофора 470 нм и 577 нм. Фузию и эндоцитоз липосом отслеживали с помощью конфокального лазерного микроскопа «LSM 510 NLO» (Carl Zeiss) с аргонным и гелий-неоновым лазерами с длинами волн возбуждения 488 нм и 543 нм соответственно. Регистрировали в трех каналах

Результаты. Было показано, что в определенных условиях происходит спонтанное слияние мембран липосом с мембранами клеток АКЭ. Полиэтиленгликоль ПЭГ 300 (15%) действует, как фузоген, а низкое значение pH среды инкубации (5,65) снижает заряженность липосом и клеток, что инициирует слияние мембран липосом из анионных липидов с мембранами клеток асцитной карциномы Эрлиха.

Для исследования слияния липосом с клетками АКЭ применили флуоресцентный метод регистрации кинетики слияния. С помощью метода резонансного переноса энергии между меченым (N-NBD) фосфолипидом-донором и меченым (родамин В) фосфолипидом-акцептором обнаружили, что флуоресценция донора не тушится в липосомах в присутствии клеток АКЭ, т.е. перенос энергии снижается. Это происходит из-за встраивания меченных фосфолипидов в мембрану клеток и, соответственно, из-за разбавления концентрации флуорофоров, ведущее к увеличению дистанции между донором и акцептором, и затруднению переноса энергии. На этом этапе были подобраны оптимальные условия слияния липосом с клетками pH 5,65 и концентрация ПЭГ 300 10%. Клетки перед опытом хранились при 50С в анаэробных условиях, в результате этого получили метаболическое истощение и увеличили проницаемость мембран.

По данным конфокальной лазерной микроскопии на разной глубине регистрации обнаружено свечение меченных фосфолипидов внутри клетки в близкорасположенных к плазмалемме областях цитоплазмы. Это указывает на то, что часть липосом эндоцитируется в клетки и локализуется вблизи внутренней поверхности мембраны. Также было обнаружено и в плазматической мембране изменение свечения фосфолипидных флуорофоров при резонансном переносе энергии. Это подтверждает слияние анионных липосом с клетками АКЭ и встраивание липосомальных фосфолипидов в плазматическую мембрану.

Заключение. Оптимальными условиями, подобранными для взаимодействия клеток асцитной карциномы Эрлиха с анионными липосомами являются инкубационные среды с низким значением pH или присутствие фузогена ПЭГ-300. Также клетки АКЭ должны быть метаболически истощены долгим нахождением при пониженной температуре в анаэробных условиях, что меняет состав и структуру клеточной мембраны и повышает ее проницаемость. Использовались анионные липосомы, сформированные из пальмитоилхолинфосфатидилхолина, аальмитоилхолинфосфатидилсерина и холестерина (2:2:1). В флуоресцентномеченные липосомы встраивали фосфатидилэтаноламин, ковалентно связанный с флуоресцентными метками: нитробензоксадиазолом или родамином В. Двумя методами исследовали взаимодействие клеток АКЭ с анионными липосомами.

Методом регистрации интенсивности флуоресценции при переносе энергии от фосфолипидного флуорофора-донора к фосфолипидному флуорофору — акцептору показано встраивание фосфолипидов в мембрану клеток АКЭ и соответственно слияние анионных липосом с клетками карциномы. С помощью конфокальной лазерной микроскопии зарегистрировали флуоресценцию на клеточной мембране и в цитоплазме приближенной к плазмалемме. Таким образом, в определенных условиях обнаруживаются меченные фосфолипиды в мембране и в цитоплазме, что указывает на слияние липосом с клетками АКЭ и захват клетками липосом посредством эндоцитоза.

Механизм функционирования Ni(Fe)-ARD Диоксигеназ в цикле синтеза и воспроизводства метионина, способствующего поддержанию нормального гомеостаза

Л. И. Матиенко¹, В. И. Бинюков¹, Е. М. Миль¹, Л. А. Мосолова¹
Место работы: ¹ФГБУН ИБХФ РАН
e-mail: mila.matienko@yandex.ru

Цикл синтеза и воспроизводства метионина (MSP) играет важную роль в регуляции ряда важных метаболитов у прокариот и эукариот. Ациредуктон Диоксигеназы Ni (Fe) — ARD являются ферментами, участвующими в пути рециркуляции метионина. Метилтиоаденозин (МТА) — первый промежуточный продукт в этом пути, и формируется из S-аденозил метионина (SAM) в процессе синтеза полиаминов у животных и этилена в растениях.

МТА является ингибитором как синтеза полиаминов, так и реакций трансметилирования. Ингибирование синтеза полиаминов тормозит репликацию ДНК, а увеличение концентрации полиаминов может привести к развитию злокачественных новообразований.

Концентрация МТА в клетках жестко контролируется циклом MSP, и Ni (Fe) — ARD Диоксигеназы выполняют важнейшие функции в этом процессе. Фермент Fe-ARD катализирует

предпоследний шаг в метаболическом пути окислительного (молекулярный O₂) разложения субстрата Ациредуктона (1,2-дигидрокси-3-кето-5- (метилтио) пент-1-ен) в формиат и кето-кислотный предшественник метионина 2-кето-4- (тиометил) бутират (KMTB).

Путь реакции окислительного превращения Ациредуктона молекулярным кислородом, катализируемой Ni-ARD, не приводит к образованию метионина, но в результате этой реакции образуется CO, являющийся нейротрансмиттером. Можно было предположить направляющую роль водородных связей, как один из важных факторов в регулировании синтеза метионина при участии Ni (Fe) — ARD.

Используя метод ACM, мы впервые показали возможность самоорганизации комплексов никеля: Ni²⁺ (AcO)₃ (acac) NMP•(H₂O)₂ (NMP=N-метил-2-пирролидон), {Ni (acac)₂×L₂×L₃} (L₂=NMP, HMPA, MSt, L₃=PhOH, Tyr (L-Tyrosine)), и железа FeIIIx (acac)_y18C6m (H₂O)_n, (18C6=18-crown-6) — являющихся структурными и функциональными моделями Ni (или Fe) — ARD, в макроструктуры за счет межмолекулярных H-связей. Самоорганизация комплексов железа в структуры, напоминающие форму микро волокнистой трубочки тубулина (как, например, это происходит в случае FeIIIx (acac)_y18C6m (H₂O)_n), может благоприятствовать реакциям, приводящим к образованию метионина.

Образование многомерных форм (в случае Ni-ARD) может быть одним из путей регулирования Ni (Fe) — ARD активности. Здесь мы обсуждаем возможную регуляторную функцию Tyr-фрагмента в механизме действия Ni-ARD, основываясь на экспериментальных данных (ACM), которые мы получили впервые на модельных системах. Полученные данные могут приблизить нас к пониманию процессов, происходящих в механизме функционирования Ni (Fe) — ARD, участвующих в цикле MSP.

Редокс-зависимая регуляция активности каспазы-3 опухолевых клеток линии Jurkat

О. Л. Носарева¹, Е. А. Степнова¹, Е. В. Шахристова¹
Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия
e-mail: olnosareva@yandex.ru

Неуклонный рост заболеваемости гемобластомами в России обосновывает актуальность поиска эффективных способов лечения этого заболевания. Дисрегуляции апоптоза и пролиферации опухолевых клеток сопровождается нарушением редокс-статуса клеток. Важную роль в поддержании редокс-состояния клетки и активности метаболических процессов играют глутатион и ферменты глутатион-зависимой системы. Белки-ферменты, благодаря наличию SH-групп в строении, одними из первых подвергаются окислению и отвечают изменением конформацией активных центров. В связи с этим, большой интерес представляет поиск молекулярных механизмов редокс-зависимой регуляции клеточной гибели при участии компонентов системы глутатиона.

Цель. Оценить активность каспазы-3 при действии блокатора (N-этилмалеимида (NEM) 5 mM) и протектора (1,4-дитиоэритрита (DTE) 5 mM) SH-групп протеинов и пептидов в опухолевых клетках линии Jurkat.

Материалы и методы. Объектом исследования служила опухолевая клеточная линия Jurkat («Т-лимфобластный лейкоз человека»). Культивирование опухолевых клеток линии Jurkat

проводили суспензионным методом в полной питательной среде RPMI-1640. Содержание восстановленного (GSH) и окисленного глутатиона (GSSG), общего белка в клетках определяли спектрофотометрически методом. Активность каспазы-3 определяли спектрофлюориметрическим методом. Статистическую обработку полученных результатов проводили при помощи программы Statistica 6.0. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни.

Результаты. В результате проведенного нами исследования было установлено, что добавление NEM или DTE в среду культивирования опухолевых клеток линии Jurkat сопровождалось достоверно значимым снижением концентрации GSH в 5,13 раз и в 2,53 раз ($p < 0,05$), GSH/GSSG в 4,03 раза и в 3,52 раза ($p < 0,05$), соответственно, на фоне сопоставимых значений GSSG по сравнению с показателями в интактных опухолевых клетках. При этом активность каспазы-3 опухолевых клеток линии Jurkat при дополнительном внесении в среду культивирования NEM или DTE была достоверно выше в 4,87 раза и в 3,37 раза ($p < 0,05$) соответственно по сравнению с полученным значением в интактных опухолевых клетках.

Заключение. Действие NEM и DTE сопровождалось активацией эффекторного фермента апоптоза в опухолевых клетках линии Jurkat. Это позволяет сделать заключение о редокс-чувствительности этого фермента и возможности использования компонентов системы глутатиона в качестве молекул-регуляторов апоптоза гемобластозных клеток.

Лимфоидные органы при экспериментальном канцерогенезе простаты

А.А. Ломшаков², В.В. Астахов¹, Ю.И. Бородин¹,
В.И. Козлов¹, О.В. Казаков²

Место работы: ¹ФГАОУВО «Российский университет дружбы народов», Москва; ²Россия ФГБНУ «НИИ клинической и экспериментальной лимфологии», Новосибирск, Россия
e-mail: vastashov³@gmail.com

Цель. Изучение особенностей структурной организации лимфоидных органов в физиологических условиях и при опухолевом росте в предстательной железе.

Материалы и методы. Наблюдались 60 половозрелых самцов-мышей СВА массой 28–30 г. Эксперимент выполнен в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных», приказ Минздрава СССР № 577 от 12.08.77 г. Модель рака простаты создавалась при лапаротомии инокуляцией (под эфирным наркозом) разведенного клеточного штамма трансплантируемой асцитной опухоли Эрлиха в паренхиму простаты.

Выяснено, что на 5 сутки индуцированного канцерогенеза в простате формируется опухолевый узел объемом 2 мм³, состоящий из полиморфных атипичных клеток. Животные поделены на экспериментальные группы: 1) Интактные; 2 и 3) Экспериментальные — на 18 и 28 сутки роста опухоли простаты. Эвтаназию животных производили путем дислокации шейных позвонков под эфирным наркозом на 18 и 28 сутки эксперимента. Для гистологического исследования забирали простату, тимус, тазовые лимфатические узлы с последующей фиксацией и исследованием методами световой микроскопии (морфометрия, клеточный состав).

Результаты экспериментов обрабатывали с использованием методов вариационной статистики, определили вероятность достоверности различий с помощью критерия Стьюдента, при $p < 0,05$.

Результаты. Установлено, что на 18 сутки роста опухоли нами выявлено практически полное замещение ткани простаты атипичными полиморфными клетками (паренхима опухоли — 82,28±0,63%, строма опухоли — 17,72±0,43%), ядерно-цитоплазматический индекс опухолевых клеток составлял 1,66±0,08. В тимусе увеличивались размеры коркового вещества на 8%, площади соединительнотканых структур (капсула, трабекулы) на 29%, железистых эпителиальных образований в 2,8 раза, на фоне уменьшения площади мозгового вещества на 16% по сравнению с интактными животными. Во всех зонах тимуса уменьшалась численность иммунобластов, малых лимфоцитов, клеток на стадии митоза и макрофагов, на фоне возросшего числа средних лимфоцитов и эпителиоретикулярных клеток по сравнению с интактными животными.

Исключение составляла кортико-медуллярная зона, в которой, количество иммунобластов росло. На 18 сутки опухолевого роста в краевом и мозговых синусах тазовых лимфатических узлов определяли метастазы опухоли — крупные атипичные клетки, отличающиеся выраженным полиморфизмом. По сравнению с контрольными значениями в тазовых лимфатических узлах площадь паракортикальной зоны уменьшалась на 20%, наблюдались структурные признаки выраженной фолликулярной реакции (увеличивалась площадь вторичных лимфоидных узелков в 2,7 раза). Выявлено увеличение размеров мозговых тяжей на 18,2%, В-зоны — на 24,5%.

Площадь мозговых синусов в лимфатических узлах уменьшалась на 25%, в них наблюдались признаки лимфостаза (белковые сгустки). В герминативных центрах лимфоидных узелков, в сравнении с интактными животными, возрастало число иммунобластов на 48%, макрофагов на 40%, а в мозговых тяжах — количество иммунобластов увеличивалось в 4 раза, незрелых плазматических клеток на 40%, макрофагов на 41%. На 28 сутки рост опухоли простаты можно было определить, как инфильтрирующий, клеточные тяжи опухоли разрушали окружающую жировую клетчатку и окружающие поперечно-полосатые мышцы, врастали в сосуды, формируя опухолевые эмболы.

Паренхима опухоли составила на 72,1±1,0%, строма — 27,9±0,73%, увеличивался на 23,5% ядерно-цитоплазматический индекс клеток опухоли в сравнении с 18 сутками эксперимента. В тимусе уменьшались размеры коркового и мозгового вещества как по сравнению с интактными животными, так и в сравнении с 18 сутками эксперимента. Площадь соединительнотканых структур органа увеличивается на 25% по сравнению с животными на 18 сутки эксперимента. Во всех зонах тимуса уменьшалась численность иммунобластов, малых лимфоцитов, клеток на стадии митоза и клеток с пикнотическими ядрами, макрофагов, на фоне увеличения числа средних лимфоцитов и эпителиоретикулярных клеток (в подкапсульной зоне и в центральной части мозгового вещества) по сравнению с интактными животными.

В сравнении с 18 сутками, эксперимента выявлены максимальные изменения цитоархитектоники кортико-медуллярной зоны тимуса и его мозгового вещества (уменьшение количества бластных форм лимфоидных клеток, клеток на стадии митоза и клеток с пикнотическими ядрами, эпителиоретикулярных клеток и макрофагов). В синусной системе тазовых лимфатических узлов на 28 сутки опухолевого роста увеличивалось число опухолевых клеток, что свидетельствует об активации лимфогенного метастазирования (крупные атипичные клетки с 2-я или несколькими ядрами, значительное варьирование их формы и размеров). В мозговом веществе

лимфатических узлов выявлены структурные признаки активации пролиферации клеток плазматического ряда (увеличилось число иммунобластов, незрелых плазматических клеток). По сравнению с 18 сутками опухолевой инвазии площадь паракортикальной (Т-зависимой) зоны уменьшается на 11%, а площадь мозговых синусов увеличивается на 23,4%, наблюдался выраженный лимфостаз.

Заключение.

- Структурные преобразования в тимусе при экспериментальном канцерогенезе простаты свидетельствуют о его акцидентальной инволюции, что может являться следствием выраженной антигенной стимуляции, и, по данным литературы, результатом иммуносупрессивного действия ростового фактора эндотелия сосудов (VEGF).
- В динамике роста экспериментальной опухоли простаты структурная дезорганизация и инволюция тимуса, сопровождается параллельными зависимыми структурными преобразованиями в регионарных к опухоли лимфатических узлах (уменьшение размеров Т-зависимой зоны, мозговых синусов, изменении соотношения количества зрелых и незрелых лимфоидных клеток).

Влияние гипоксии и эстрогенов на экспрессию BRCA1 и рецептора эстрогенов α

Е.А. Шестакова¹, А.М. Щербakov¹, К.Е. Галеева¹, Н.О. Выхлянцева¹, Т.А. Богущ¹

Место работы: ¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

e-mail: elenaanshestakova@mail.ru

Цель. изучение влияния гипоксии, эстрогенов и антиэстрогенов на экспрессию BRCA1, ключевого регулятора репарации ДНК, в клетках гормонозависимого рака молочной железы (РМЖ).

Материалы и методы. Клетки РМЖ линии MCF7 культивировали в среде DMEM с 10% сыворотки телят. Для моделирования условий гипоксии клетки инкубировали 24 ч в атмосфере с содержанием 1% O₂. Инкубацию с 17 β -эстрадиолом (E2, 10 нМ) и/или тамоксифеном (Там, 5 мкМ) проводили в течение 24 ч в среде без стероидов. Иммунофлуоресцентный анализ экспрессии BRCA1 и рецептора эстрогенов α (РЭ α) проводили с использованием проточной цитофлуориметрии и первичных антител к BRCA1 (SD118) и РЭ α (SP-1). Анализ экспрессии маркеров проводили методом Колмогорова-Смирнова с помощью программы FlowJo: уровень — количество (%) специфически флуоресцирующих клеток относительно показателя в контроле (инкубация с вторичными антителами); интенсивность — отношение специфической флуоресценции клеток в опыте к контролю; индекс — произведение уровня и интенсивности экспрессии маркера, деленное на 100.

Результаты. В условиях гипоксии наблюдалась тенденция к уменьшению интенсивности и индекса экспрессии BRCA1 по сравнению с контрольными клетками (уменьшение в 1,3 и 1,4 раза, соответственно). При инкубации клеток с E2, Там или их комбинации не выявлено существенных изменений уровня, интенсивности и индекса экспрессии BRCA1 по сравнению с контролем. Напротив, показатели экспрессии РЭ α в этих условиях значительно уменьшились. При инкубации с E2 интенсивность и индекс экспрессии РЭ α снизились в 3,9 и 4,3 раза, соответственно. При воздействии Там оба показателя снизились в 1,6 раза, а инкубация с E2 и Там привела к уменьшению интенсивности и индекса экспрессии РЭ α в 2,9 и 3,1 раза, соответственно.

Заключение. Полученные данные демонстрируют, что короткая инкубация клеток рака молочной железы линии MCF7 в условиях гипоксии ведет к уменьшению экспрессии BRCA1, что говорит о влиянии гипоксии на процессы репарации ДНК в опухолевых клетках молочной железы. Запланированное увеличение продолжительности гипоксии позволит установить роль BRCA1 в нестабильности генома опухолевых клеток при недостатке кислорода и в регуляции чувствительности опухолей с гипоксическими регионами к химиотерапии. Продемонстрировано воздействие эстрогенов и антиэстрогена тамоксифена на экспрессию РЭ α , при этом экспрессия BRCA1 не регулируется гормонами. Гранты РФФИ № 15-04-06991-а и № 15-04-02172.

Функционирование надпочечниковой, тиреоидной и гонадной систем регуляции на этапах экспериментального метастазирования в печень

И.В. Каплиева¹, Е.М. Франциянц¹, Л.К. Треница¹, Н.Д. Черярина¹

Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

e-mail: kaplirina@yandex.ru

Цель. По изменению уровней гормонов в крови и динамике весовых показателей органов изучить морфо-функциональную активность трех основных систем регуляции организма: гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГНС), — тиреоидной (ГГТС) и -гонадной (ГГТС) на этапах метастазирования в печень.

Материалы и методы. Работа выполнена на 43 белых крысах-самцах. Через 1, 2, 5, 7 недель от момента введения клеток саркомы 45 (С45) в дислоцированную под кожу селезенку определяли вес органов; в крови методом РИА исследовали уровни ФСГ, ЛГ, ТТГ, АКТГ, кортизола, альдостерона, тироксина и трийодтиронина (Т3); методом ИФА — эстрогена, эстрадиола, свободного тестостерона.

Результаты. На этапе, предшествующем появлению опухоли в селезенке, изменялось функционирование ГГНС: низкие весовые показатели надпочечников сочетались с гипокортизолиемией (снижение в 2,3 раза). ГГТС работала в гиперактивном режиме (высокий сыровоточный уровень тиреоидных гормонов). Уровень эстрогена в крови увеличивался постепенно и ко 2 неделе становился в 6,6 раз больше контроля. Свободный тестостерон, напротив, резко возрастал на 1 неделе (в 122 раза) и несколько снижался на 2 неделе (в 10,4 раза).

При этом весовой коэффициент простаты уменьшался в 1,6 раза. В период, предшествующий появлению метастазов в печени при наличии сформированной опухоли в селезенке, на фоне гиперальдостеронемии (в 3,2 раза) и увеличения весовых показателей надпочечников (в 1,5 раза), уровень кортизола в крови возрастал до контрольных значений. Нарастание сыровоточного ТТГ (в 5,0 раз) сочеталось с уменьшением веса щитовидной железы (в 1,4 раза) и ослаблением ее гиперфункции. В крови уменьшались уровни эстрогена — в 4,8 раза, эстрадиола — в 1,3 раза.

Повторно возрастала концентрация свободного тестостерона (в 3,9 раза) и редуцировался ФСГ (в 3,4 раза). В период сформированных метастазов в печени уровни кортизола и альдостерона в крови уменьшались (в 1,8 раза) на фоне снижения веса надпочечников. Пятикратное увеличение

уровня ЛГ в крови сочеталось с уменьшением веса семенников (в 1,7 раза), гипотестостеронемией (в 9,7 раза) и гиперэстрадиолемией (в 2,3 раза). Резко снижался сывороточный уровень ТЗ (в 4,6 раза).

Заключение. В основе развития онкопатологии с метастазированием в печень лежит нарастающая активация и перенапряжение основных регуляторных систем организма: ГНС, ГТС, ПГС, приводящая, в конечном итоге, к истощению надпочечников, семенников и формированию «low ТЗ» синдрома.

Ключевые слова: метастазирование в печень, гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система, гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система, гипоталамо-гипофизарно-гонадная система, крысы, саркома 45

Модификация злокачественным процессом метаболизма стероидов на этапах метастатического поражения печени в эксперименте

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

Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации

e-mail: kaplirina@yandex.ru

Цель. Изучить особенности стероидного метаболизма в метастазах (МТС) печени, надпочечниках и крови на этапах метастазирования и выявить диагностические признаки метастазирования.

Материалы и методы. 43 белым крысам-самцам саркому 45 перевивали интралиенально. Исследовали уровни эстрогена, эстрадиола, св. тестостерона, 17ОНР, холестерина, кортизола, альдостерона, ДГЭАс и АКТГ стандартными методиками ИФА или РИА. **Результаты.** На начальных этапах эксперимента в надпочечниках уменьшалась концентрация кортизола (в 1,7 раза), 17ОНР (в 3,0 раза) и ДГЭАс (в 1,3 раза).

В период, предшествующий появлению МТС в печени, в надпочечниках увеличивался синтез альдостерона (в 1,4 раза), кортизола (в 2,8 раза) и восстанавливался уровень ДГЭАс. В период сформированных МТС печени в надпочечниках резко уменьшался уровень кортизола (в 22,2 раза) и увеличивалось содержание альдостерона (в 1,2 раза); в парамета-стической зоне печени редуцировался кортизол (в 1,7 раза); в МТС — накапливались эстрон (в 8,3 раза) и 17ОНР (в 7,9 раза); в МТС и тканях, их окружающих увеличивалось содержания ДГЭАс (в 1,6 раза) и уменьшалось количество св. тестостерона (более чем в 3,0 раза).

Отличительными признаками МТС в печени, которые сочетались с МТС в легких, были: сохранение высокого уровня кортизола в надпочечниках; умеренное накопление кортизола в парамета-стической зоне печени (в 1,4 раза); значительное увеличение содержания эстрогена (в 18,1 раза) и 17ОНР (в 13,7 раза) в МТС; меньшая (в 1,8 раза) степень снижения уровня св. тестостерона в МТС и тканях, его окружающих. Гипоэстрадиолия (в 1,3 раза) и гипертестостеронемия (в 3,9 раза) — диагностические критерии скорого метастазирования в печень. Гиперэстрадиолия на фоне редукции высокого уровня св. тестостерона — признаки сформированных МТС в печени.

Гипокортизолия (в 1,8 раза), гипохолестеринемия (в 1,2 раза) и уменьшение соотношения эстрадиол/свободный тестостерон (в 2,9 раза) в крови — критерии сформирован-

ных МТС в печени. Гиперкортизолия (в 1,6 раза), гиперхолестеринемия (в 1,4 раза) и сохранение контрольных цифр соотношения эстрадиол/свободный тестостерон — признаки сформированных МТС печени, сочетающихся с отдаленными МТС в легких.

Заключение. Патогенетическим механизмом метастазирования в печень у самцов крыс является модификация стероидогенеза, приводящая к накоплению эстрогена в МТС и разнонаправленным сдвигам кортизола в парамета-стической зоне и крови в зависимости от наличия или отсутствия отдаленных МТС.

Ключевые слова: метастазы в печень, стероиды, диагностика, крысы

Развитие остеолитических метастазов рака молочной железы связано с кининовой системой и ингибиторами плазмы крови

Л.С.Козлова¹, О.И.Кум¹, Е.М.Франциянц¹, Л.Н.Ващенко¹, А.А.Барашев¹, М.И.Верескунова¹, Л.Я.Розенко¹

Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации

e-mail: super.gormon@ya.ru

Возникновение костных метастазов связано с особенностями костной ткани: хорошим кровоснабжением, постоянными процессами костеобразования и остеолизиса. Механизм развития остеолитических метастазов малоизучен, обязательным их компонентом является вялотекущее воспаление как результат резорбции костной ткани.

Цель. изучение калликреин-кининовой системы (ККС), трипсиновых протеиназ и универсальных ингибиторов плазмы крови при солитарных остеолитических метастазах рака молочной железы.

Методы. Исследована цитратная плазма крови 33 больных 38—72 лет с солитарными остеолитическими метастазами (pT3-4NxM1) и 32 доноров (N): до операции (фон), после операции (1 и 7 сутки) и в отдаленный период (1 и 6 месяцев после выписки). Статистика: программа Statistica 10.0.

Результаты. До лечения активность калликреина (К) была резко повышена относительно N, при сниженном уровне прекалликреина (ПК), без выраженной динамики в течение всего наблюдения. Активность кининазрушающего фермента карбоксипептидазы N была в 2,7 раза ниже N, в 1 сутки продолжала снижаться, в дальнейшем — достоверно повышалась, не достигая нормы. Это способствовало более длительному существованию брадикинина в циркуляции, а также проявлению биологических свойств его и К. Общая активность трипсиноподобных протеиназ (ОТП) плазмы крови больных до лечения превышала N в 3,4 раза и сохранялась на высоком уровне в течение всего периода наблюдения. Активность α2-макроглобулина (α2М) до лечения была снижена в 2,0 раза, относительно N, после операции сохранялась низкой с постепенным повышением к концу наблюдения. До лечения α1-протеиназный ингибитор (α1ПИ) был ниже N в 1,9 раза и сохранялся пониженным в течение всего периода наблюдения.

Выводы. 1. При развитии остеолитических метастазов рака различной локализации длительная активация ККС приводит к истощению ПК в плазме крови, сохранению высокой активности калликреина, при снижении активности кининазрушающего фермента и универсальных ингибиторов α2М и α1ПИ.

2. Кининовая система, $\alpha 2M$ и $\alpha 1PI$ являются непосредственными участниками процесса формирования остеолитических метастазов.

Ключевые слова: остеолитические метастазы, кининовая система, ингибиторы

Уровень ростовых факторов семейства VEGF в интактной и патологически измененной коже самок мышей при злокачественной меланоме, развивающейся на фоне хронической боли

И.М. Котиева¹, Е.М. Франциянц¹, И.В. Каплиева¹, Л.К. Трепиаки¹, В.А. Бандовкина¹, Н.Д. Черярина¹, Ю.А. Погорелова¹, Л.Я. Розенко¹, И.В. Нескубина¹

Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации

e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Изучение уровня факторов ангио-, лимфангиогенеза и их рецепторов в ткани опухоли, ее перифокальной зоне и интактной коже мышей-самок, в динамике роста экспериментальной меланомы B16/F10, воспроизведенной на фоне нейрогенной хронической боли (ХБ).

Материалы и методы. Работа выполнена на 64 мышах-самках линии C57BL/6. После медикаментозного сна выделяли седалищный нерв, накладывали лигатуру. Через 2 недели перевивали меланому B16/F10 в физиологическом растворе в разведении 1:10. В тканях с помощью стандартных тест-систем ИФА методами определяли уровень: VEGFA, VEGFC, VEGFR1, VEGFR3 (BenderMedSystem, Австрия).

Результаты. ХБ вызывала повышение уровня VEGFA и VEGFC в коже интактных мышей в 2,7 и 6,1 раз соответственно. Уровень VEGFR1 повышался в 2,9 раза, а VEGFR3 снижался в 6,1 раз. С 1 недели после перевивки опухоли на фоне ХБ резко нарастало содержание факторов семейства VEGF: уровень VEGFA в неизменной коже (НК) возрос в 17,7 раза, в ткани меланомы (М) — 27,9 раза и в ткани перифокальной зоны (ПЗ) — 16,9 раза, VEGFR1-11, 27 и 11,6 раз соответственно. Уровень VEGFC увеличился в НК, М и ПЗ в 15,5; 40,9 и 16,8 раз соответственно, VEGFR3 не изменялся в НК и снижался в 4,3 и 3,2 раза соответственно в ткани М и ее ПЗ.

В предтерминальной стадии (3 недели от перевивки), не обнаружено изменений VEGFA и VEGFC в образцах тканей мышей основной группы относительно предыдущего срока исследования. Снижение VEGFR1 в ткани М и ее ПЗ в 2,8 и 3,9 раза привело к нарастанию в них свободной формы VEGFA в 2,5 раза. Снижение VEGFR3 в НК в 1,7 раза и в ПЗ в 2,5 раза привело к увеличению в них же уровня свободного VEGFC в 1,9 раза. VEGFA и VEGFC во всех исследуемых образцах мышей основной группы значимо превышали таковые в образцах контрольной группы.

Заключение. ХБ еще до появления злокачественной М в коже мышей активирует факторы, создающие условия для роста и развития стромы злокачественной опухоли. Учитывая увеличение продукции факторов семейства VEGF можно предположить, что уже на ранних этапах роста перевиваемой меланомы B16/F10 ХБ стимулирует образование сосудодобных структур, происходящее стадийно не только в ткани М, но и в ПЗ и в НК. Создание в организме животных хронической боли, приводящей к активации факторов гемангио- и лимфангиогенеза, можно рассматривать, как один из механизмов ее влияния на прогрессирование неоплазмы.

Ключевые слова: хроническая боль, меланома, мыши

Регуляция ангиогенеза факторами роста в интактной и патологически измененной коже самок мышей при злокачественной меланоме, развивающейся на фоне хронической боли

И.М. Котиева¹, Е.М. Франциянц¹, И.В. Каплиева¹, Л.К. Трепиаки¹, В.А. Бандовкина¹, Н.Д. Черярина¹, Ю.А. Погорелова¹, Л.Я. Розенко¹, И.В. Нескубина¹

Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации

e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Изучение механизмов активации ангиогенеза в ткани опухоли, ее перифокальной зоне и интактной коже мышей-самок, в динамике роста экспериментальной меланомы B16/F10 (ЭМ), воспроизведенной на фоне нейрогенной хронической боли (ХБ, основная группа — ОГ).

Материалы и методы. Работа выполнена на 64 мышам-самках линии C57BL/6. В течение медикаментозного сна выделяли седалищный нерв, накладывали лигатуру. Через 2 недели перевивали ЭМ в физрастворе, в разведении 1:10. В тканях с помощью стандартных тест-систем ИФА определяли уровень: EGF, sEGFR, IGF1 и IGF2, FGF21 и TGF β 1, VEGFA, VEGFC, VEGFR1, VEGFR3.

Результаты. Установлено, что ХБ в самостоятельном варианте вызывала в коже интактных мышей (норма — Н) повышение экспрессии VEGFA и VEGFC в 2,7 раза и 6,1 раз соответственно. Увеличивался относительно Н и уровень факторов, запускающих ангиогенез: IGF1-23,7 раза, IGF2-2,8 раза, EGF — в 2,7 раза. Содержание растворимого рецептора EGFR, напротив, снижалось в 1,6 раза.

Анализ корреляционных связей показал, что в визуально неизменной коже самок ОГ показатели VEGFA имели сильную положительную корреляцию с EGF ($r=84$; $p<0,01$), VEGF-C — сильную положительную корреляцию с IGF1 ($r=81$; $p<0,01$). В визуально неизменной коже самок группы сравнения (ГС, без боли) в динамике роста ЭМ показатели гемангио- и лимфангиогенеза — VEGF-A и VEGF-C коррелировали с IGF2 до 2 недели ($r_1=71$, $r_2=69$; $p_{1,2}<0,05$), а затем с IGF1 ($r_1=61$, $r_2=59$; $p_{1,2}<0,05$).

Анализ корреляционных связей в ткани опухоли мышей ОГ выявил только среднюю положительную корреляцию VEGFA с EGFR ($r_2=67$; $p<0,01$). В ткани опухоли мышей ГС VEGFA коррелировал с IGF1 и IGF2 ($r_1=73$, $r_2=81$; $p_{1,2}<0,05$). В опухоли обеих групп животных не найдено корреляции VEGFC с остальными факторами роста.

Анализ корреляционных связей в перифокальной зоне опухоли мышей ОГ показал, что положительная корреляция выявлялась между VEGFA и EGFR ($r=92$; $p<0,01$), с IGF1 ($r=89$; $p<0,01$), с IGF2 ($r=88$; $p<0,01$) и VEGFC с EGFR ($r=91$; $p<0,01$), IGF1 ($r=93$; $p<0,01$), IGF2 ($r=89$; $p<0,01$). В перифокальной зоне меланомы мышей ГС выявлена корреляция VEGFA с IGF1, IGF2 ($r_1=81$, $r_2=80$; $p_{1,2}<0,05$), VEGFC — с IGF2 ($r=83$; $p<0,05$) и EGF ($r=79$; $p<0,05$).

Заключение. Найдены изменения корреляционных связей факторов ангиогенеза с изученными факторами роста под действием ХБ. Очевидно, что одним из ведущих факторов влияния стал EGFR.

Ключевые слова: меланома, хроническая боль, ростовые факторы, корреляции, мыши

Функционирование системы ферментов СОД, каталаза и глутатионзависимых ферментов

В ткани аденокарциномы желудка разной степени агрессивности

О.И. Кит¹, Е.И. Сурикова¹, И.А. Горошинская¹, Е.М. Франциянц¹, А.А. Маслов¹, Д.Е. Медведева¹, Е.В. Шалашная¹, П.С. Качесова¹, Л.А. Немашкалова¹

Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации
e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Оценка значимости изменений в работе системы глутатион-зависимых ферментов в ткани аденокарциномы желудка в зависимости от степени дифференцировки опухоли.

Материалы и методы. Содержание восстановленного глутатиона ВГ и активность глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР), глутатионтрансферазы (ГТ), супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ) определяли общепринятыми спектрофотометрическими методами в образцах опухоли, перитуморальной зоны и условно интактной ткани (взятой по линии резекции), полученных во время операции у 29 первичных больных раком желудка — 13 больных аденокарциномой G1 и G2 (T3-4N0-1M0, II—III st) и 16 больных аденокарциномой G3 степени дифференцировки (T3-4N1-3M0, II—III st). Также были использованы результаты изучения ткани здорового желудка (интактный желудок) 12 случайно погибших людей, полученные в предыдущих исследованиях.

Результаты. Не выявлено значимых различий между исследованными показателями в условно интактной ткани при аденокарциноме G1-G2 и интактным желудком. Найдено только значимое снижение активности КАТ на 27% в ткани опухоли и увеличение активности ГТ в 2,6 раза в ткани перитуморальной зоны по сравнению с здоровой тканью ($p < 0,05$). При аденокарциноме G3 в условно здоровой ткани по сравнению с интактным желудком были значимо увеличены активность ГТ в 2,7 раз и содержание ВГ в 2,3 раза ($p < 0,05$, $p < 0,01$). В ткани опухоли было выявлено значимое снижение активности СОД, ГР и ГТ на 24—44% и содержания ВГ в 2,0 раза, а также увеличение активности ГПО на 26% по сравнению с перитуморальной зоной ($p < 0,05$). Перитуморальная зона характеризовалась снижением активности СОД на 44%, ГР на 30% и каталазы на 34%, а также более низким в 1,9 раза содержанием ВГ по сравнению с соответствующей условно здоровой тканью ($p < 0,05$, $p < 0,01$). При этом активность ГТ в условно здоровой ткани была в 3,0 раза выше по сравнению с активностью в ткани аденокарциномы G1-G2 ($p < 0,01$).

Заключение. Результаты показали, что при высоко- и умеренно-дифференцированной аденокарциноме желудка изменения происходят в перитуморальной зоне — значительное усиление активности ГТ. При снижении степени дифференцировки и усилении агрессивности неоплазмы происходит снижение активности антиоксидантных ферментов в тканях опухоли и перитуморальной зоны и изменение метаболизма GSH-зависимой системы в условно здоровой ткани по сравнению с интактным желудком.

Ключевые слова: аденокарцинома желудка, степень дифференцировки, глутатионзависимая система

Локальный гормональный фон невусов имеет отличия от меланомы кожи

В.А. Бандовкина¹, Е.М. Франциянц¹, Ю.А. Погорелова¹, Н.Д. Черярина¹

Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации
e-mail: super.gormon@ya.ru

Более чем в 70% случаев меланома кожи возникает на фоне врожденного или приобретенного пигментного невуса. Исследования в сравнительном аспекте локального гормонаногенеза невусов и меланомы кожи не проводятся.

Цель. В сравнительном аспекте изучить уровень гормонов в ткани диспластических невусов и меланомы кожи (pT1-2N0M0).

Методы. Методом ИФА были изучены уровни пролактина (ПрЛ), прогестерона (P4), тестостерона общего и свободного (Т и св. Т), эстрогена (Е1) и эстриола (Е3) и секс-стероид-связывающего глобулина (ССГ) в 17 образцах ткани меланомы кожи pT1-2N0M0 и 23 образцах диспластических невусов. В качестве контроля использовали интактную кожу ($n=15$), полученную при оперативном лечении больных без онкопатологии.

Результаты. В ткани невусов, по сравнению с интактной кожей, установлено повышение в 1,4 раза уровня Т, и в 8,7 раз свТ, на фоне снижения в 1,9 раза концентрации ССГ. Выявлено повышение в 1,6 раз уровня Е3 на фоне нормального содержания Е1. Концентрация ПрЛ в невусах снижена в 1,4 раза. При pT1-2N0M0 в опухоли, по сравнению с кожей отмечен локальный андрогеновый дисбаланс: уровень Т снизился в 1,8 раз, в то время как св. Т превысил норму в 1,8 раза, на фоне повышенного в 6 раз ССГ. В 1,6 раза возросло содержание Е1 и в 2,8 раза снизилась концентрация Е3. Коэффициент Е1/Е3 в ткани невусов был снижен в 1,6 раз, а в меланоме повышен в 4,4 раза. Соотношение Т/Е1 в невусах повышено в 1,4 раза, в меланоме снижено в 2,8 раза соответственно. Не обнаружено достоверных различий по содержанию ПрЛ и P4 в тканях меланомы, невусов и интактной кожей.

Заключение. Отличительной особенностью меланомы, обуславливающей злокачественную трансформацию меланоцитов, оказалась гиперэстрогения, за счет повышения уровня Е1, на фоне низкого содержания Е3. Вероятнее всего, в меланоме св. Т расходуется на синтез эстрогена, о чем свидетельствует повышение Е1/Е3 и снижение Т/Е1. Повышенный синтез Е1 может способствовать осуществлению генотоксической воздействию эстрогенов. В ткани невусов эти механизмы не реализуются. Гиперандрогения в ткани невусов возможно препятствует злокачественной трансформации в силу низкой активности ароматазы.

Ключевые слова: невусы, меланома, гормональный фон

Повышение степени злокачественности меланомы на фоне хронической боли у самок мышей

И.М. Котиева¹, Е.М. Франциянц¹, И.В. Каплиева¹, Л.К. Трепятаки¹, В.А. Бандовкина¹, Н.Д. Черярина¹, Ю.А. Погорелова¹, Л.Я. Розенко¹, И.В. Нескубина¹

Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации
e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Изучение влияния хронической боли на рост меланомы B16/F10 у самок мышей линии C57BL/6.

Материалы и методы. Работа выполнена на 64 мышках-самках линии C57BL/6. После наступления медикаментозного сна в стерильных условиях выделяли седалищный нерв, накладывали

вал на него лигатуру, ушивал рану послойно и обрабатывал шов 5% спиртовым раствором йода. Через 2 недели после заживления операционной раны подкожно вводили 0,5 мл взвеси опухолевых клеток мышшиной меланомы B16/F10 в физиологическом растворе в разведении 1:10.

Результаты. Средняя продолжительность жизни для мышей основной группы (ОГ, 64 штук) составила $19,17 \pm 1,35$ дней, максимальная — 24 дня. В контрольной группе (КГ, без боли, 22 мыши) — первая смерть наступила на 24 сутки, средняя продолжительность их жизни составила $30,25 \pm 1,67$ дня, максимальная — 36 дней.

У мышей ОГ, средний размер опухоли на 2 неделе эксперимента был в 1,9 раза больше, чем у мышей КГ в это же время, а на 3 неделе — достоверно не отличался от нее. Минимальный размер впервые зафиксированных подкожных опухолей у мышей ОГ на 1 неделе был в 2 раза больше, чем у КГ на 2 неделе, в то время как максимальный размер опухоли на 3 неделе эксперимента у мышей из КГ был в 2,3 раза больше, чем у мышей с болью. При этом у большинства мышей ОГ 3 неделя — предтерминальный период, а у мышей из КГ — нет. Несмотря на то, что у мышей ОГ объем опухоли нарастал менее активно, у значительного количества мышей на разных этапах исследования, начиная уже с 1 недели, отмечался ее 2-фокусный рост. Кроме того, поверхностный некроз опухоли появлялся на неделю раньше и у большего количества животных, чем в КГ.

У мышей ОГ меланома B16 вела себя более агрессивно, поскольку метастазировала чаще, иногда в несколько органов и имела нетипичные для себя зоны метастазирования. Метастазы у мышей основной группы регистрировались уже через неделю после перевивки, а у мышей КГ — через 4 недели. У мышей ОГ опухоль метастазировала, кроме типичных мест (печень, селезенку, легкие), в нетипичные — сердце, матку. Предтерминальное состояние у мышей ОГ регистрировалось на 1 неделе после перевивки, с развитием процесса количество животных увеличивалось. В КГ предтерминальное состояние мышей регистрировалось, начиная с 3 недели.

Заключение. Хроническая боль уменьшает продолжительность жизни самок мышей и делает метастазирование меланомы B16/F10 у них более агрессивным.

Ключевые слова: хроническая боль, меланома, мыши, VEGF

Гипометилирование LINE-1 в аденокарциномах толстой кишки

Н.Н. Тимошкина¹, М.А. Кожушко¹, Ю.А. Геворкян¹, Д.И. Водолажский¹

Место работы: ¹ФГПУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

e-mail: molcancer@yandex.ru

Метилирование ДНК является распространенным механизмом эпигенетической регуляции экспрессии генов, который активно используется при разработке моделей канцерогенеза, рассматривающих aberrантное метилирование как причину подавления активности генов-супрессоров опухолей или активации онкогенов. Уровни метилирования повторяющихся мобильных элементов, в частности ретротранспозонов LINE-1 (Long interspersed nuclear element или длинные диспергированные повторы), играют важную роль в поддержании геномной стабильности и используются для оценки статуса метилирования генома в целом.

Цель. Оценка статуса метилирования LINE-1 при колоректальном раке (КРР) в зависимости от клинико-патологических

характеристик, наличия мутаций гена KRAS, метилирования промоторных областей онкосупрессоров.

Материалы и методы. Метод пиросеквенирования (система анализа PyroMark Q24, Qiagen, Germany) был использован для количественного определения уровня метилирования CpG-сайтов LINE-1 и 6-ти генов-онкосупрессоров (APC, CDH13, MLH1, MGMT, P16 и RASSF1A) в опухолях и нормальной ткани 50-ти пациентов с диагнозом КРР различных TNM-стадий. Статус гена KRAS оценивали методом прямого секвенирования по Сэнгеру (AB 3500, Life Technologies, USA). Вычисления статистических показателей и достоверности различий проведены в пакете IBM SPSS Statistics v. 23.0.

Результаты. Уровень метилирования LINE-1 в опухолях составил $66,8 \pm 0,89\%$, что достоверно ниже ($p=0,0013$) уровня, определяемого в условно нормальных тканях $72,5 \pm 0,45\%$.

Изменение метилирования LINE-1 не было связано с возрастом пациентов (в отличие от гена MGMT), стадией заболевания, степенью дифференцировки и локализацией опухоли. Некоторое снижение метилирования мобильных элементов в опухолях с активирующими мутациями в гене KRAS ($64,9\%$ против $68,5\%$, соответственно) также не было статистически значимым. Отмечена достоверная отрицательная корреляция уровня метилирования локусов LINE-1 и CDH13 ($r=-0,427$, $p<0,05$). Используемая панель маркеров-онкосупрессоров позволила дискриминировать опухоли дистального и проксимального отдела толстой кишки ($p=0,041$), при этом в последних достоверно чаще встречался статус гиперметилирования CDH13 ($p=0,004$). Деметилирование мобильного элемента коррелировало с прогрессией TNM-стадий опухоли ($r=0,606$, $p<0,001$). Кроме того, в выборке КРР с метастазами чаще отмечали случаи CpG-метилирования LINE-1 ниже 70% ($\chi^2=3,83$ при $p=0,045$). Исследованные онкосупрессоры генов были гиперметилированы в 70% случаев аденокарцином толстой кишки, в 90% случаев отмечалось деметилирование LINE-1 в КРР-опухоли по сравнению с условно нормальным эпителием толстой кишки.

Заключение. Анализ CpG-метилирования позволяет идентифицировать различные подгруппы КРР. Настоящее исследование продемонстрировало ассоциацию метилирования LINE-1 с TNM-стадией опухоли, что вместе с оценкой гиперметилирования онкосупрессоров может быть полезным маркером для ранней диагностики и прогноза течения спорадического КРР.

Влияние доксорубина на экспрессию генов и микроРНК EGFR-сигнального пути в культуре клеток линии HeLa

Д.И. Водолажский, А.А. Пушкин, Н.Г. Васильченко, С.Б. Панченко, Н.Н. Тимошкина

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

e-mail: molcancer@yandex.ru

Химиопрепарат доксорубин (Adriamycin, DXR) — известный ДНК-интеркалирующий цитостатик, используемый при лечении различных видов опухолей. Ключевым механизмом ответа опухолевых клеток на действие DXR является активация про-апоптотического пути [Tomankova et al., 2015]. Показано, что DXR стимулирует экспрессию генов некоторых сигнальных путей, например, транскрипционных факторов STAT1,2, N-мус, каспазы-1 в клетках цервикального рака HeLa [Hussner J et al., 2012].

Цель. Исследование профилей экспрессии генов сигнального каскада EGFR, а также микроРНК, мишенями которых могут быть гены этого сигнального пути, в клетках линии HeLa, культивируемых при различных концентрациях DXR.

Материалы и методы. В работе использовали культуру клеток карциномы шейки матки человека линии HeLa CCL-2. Культивирование проводили в среде RPMI-1640 (Биолот, Россия) с добавлением 10% фетальной телячьей сыворотки (Thermo Scientific Hyclone, США) в присутствии гентамицина (50 мкг/мл; Биолот, Россия) в условиях 5% CO₂ (инкубатор CB 150 Binder, Германия). Питательную среду заменяли при достижении 70% уровня покрытия культуральной поверхности клетками во всех флаконах. В экспериментальных флаконах среду заменяли на RPMI-1640, содержащую 2 или 4 мкг/мл доксорубина. Экспозиция составила 1; 5 и 24 часа. Экстракцию суммарной РНК проводили с использованием реагента Trizol (Thermo Fisher Scientific, США). Препараты суммарной РНК использовали в качестве матрицы для синтеза кДНК с помощью набора «Реверта Л» (Синтол, Россия) и получения библиотеки кДНК микроРНК после полиаденилирования в присутствии poly (A) полимеразы E. coli (New England Biolabs, Великобритания). Экспрессию 11-ти генов (EGFR, GRB2, SOS1, KRAS, BRAF, MEK1, STAT1, PIK3CA, Akt, mTOR) и транскрипционный уровень 7-ми микроРНК (Let71, miR92a, miR143, miR126, miR266, miR513a, miR7110) определяли методом RT-PCR на амплификаторе DTrime («ДНК-технологии», Россия) в 25 мкл ПЦР-смеси с красителем EvaGreen DYE (Biotium). Референсными локусами служили GAPDH для анализа экспрессии генов, RNU6 — для микроРНК. Различия между группами оценивали с помощью двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с post hoc попарными сравнениями средних значений. Все статистические анализы проводили в пакете IBM SPSS Statistics v. 23.0.

Результаты. При часовой экспозиции клеток HeLa с доксорубином (2 мкг/мл) отмечалась тенденция к снижению уровня экспрессии генов EGFR и mTOR (более чем на 30%), увеличение экспрессии гена BRAF в 1,5 раза по сравнению с уровнем контроля. При концентрации DXR в среде 4 мкг/мл фиксировали снижение уровня экспрессии генов STAT1 и PIK3CA на 50%, гена MEK1 на 88% и увеличение экспрессии гена BRAF в 3 раза. Одновременно отмечено статистически значимое (для $p < 0,05$) увеличение экспрессии всех микроРНК во всех вариантах. Следует отметить, что DXR в концентрации 2 мкг/мл оказывал большее влияние на экспрессию микроРНК.

Культивирование в течение 5-ти часов клеток HeLa с доксорубином (2 мкг/мл) понижало транскрипционную активность гена EGFR на 56%. В отличие от 1-часовой экспозиции уровень мРНК гена BRAF падал на 34% по сравнению с контролем. Экспрессия Akt, mTOR снижалась на 34% и 43%, соответственно. Экспрессия гена MEK1 увеличивалась в 8,5 раз. При концентрации доксорубина 4 мкг/мл фиксировали снижение уровня экспрессии следующих генов: EGFR — на 56%, BRAF — на 59%, STAT1 — на 77%, PIK3CA — на 46% и Akt — на 34%. Увеличение экспрессии гена MEK1 было более выражено и в 18,3 раз превышало значение контроля. Характер экспрессии микроРНК также изменялся по сравнению с часовой инкубацией: экспрессия miR-92a-1-5p в клетках HeLa уменьшалась в 1,2 и 8,28 раз при концентрации DXR 2 мкг/мл и 4 мкг/мл, соответственно; наоборот, увеличивался уровень экспрессии miR-7110-5p — в 2,22 и 8,28 раз; miR-143-3p — в 17,5 и 208 раз; miR-126 — в 1,3 и 1,7 раз; miR-513a-5p — в 2

и 6,3 раза; miR-26b-3p — в 3,14 и 12,5 раз, соответственно. Уровень транскрипционной активности hsa-let-7a изменялся незначительно. При 5-часовой экспозиции доксорубин влиял на относительную экспрессию микроРНК эффективнее в концентрации 4 мкг/мл.

Режим культивирования клеток HeLa в течение 24-х часов при концентрации DXR 2 мкг/мл в целом понижал уровень экспрессии генов: от 38% для MEK1 до 94% для PIK3CA. При концентрации DXR 4 мкг/мл в отличие от эффекта дозы 2 мкг/мл наблюдали увеличение экспрессии гена MEK1 в 2,5 раза относительно контроля. Относительная экспрессия микроРНК в клетках HeLa в указанной экспозиции увеличивалась в тысячи раз (кроме miR-143, miR-126 и let-7a), что, возможно, обусловлено за пределами стрессовым или апоптотическим состоянием клеток.

Согласно результатам двухфакторного ANOVA, оба фактора и их сочетание (экспозиция и концентрация DXR) достоверно изменяют экспрессию всех проанализированных микроРНК. В отношении генной экспрессии значимый совокупный эффект времени культивирования и дозы доксорубина был выявлен только для гена MEK1 ($p = 0,0001$).

В условиях эксперимента наблюдали обратную достоверную корреляцию между уровнем экспрессии miR-143 и генов EGFR, BRAF и Akt; уровнем экспрессии miR-126 и гена SOS1 ($p < 0,05$).

Заключение. DXR в различных дозах (2 и 4 мкг/мл) повышает транскрипционную активность гена MEK1 после 1, 5, 24-х часов культивирования клеток HeLa и достоверно изменяет динамику экспрессии исследованных микроРНК. Данные эксперимента указывают на большую чувствительность, как с точки зрения латентного периода, так и амплитуды ответа изменения экспрессии исследованных микроРНК по сравнению с экспрессией генов сигнального пути EGFR.

Некоторые морфоиммунологические показатели в саркомах мягких тканей

Е.М. Непомнящая¹, И.А. Новикова¹, Л.Н. Ващенко¹, Т.А. Алиев¹, Е.П. Ульянова¹, Г.И. Загора¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия

e-mail: iftrnioi@yandex.ru

Цель. Изучить некоторые морфоиммунологические особенности сарком мягких тканей: первичных и рецидивных.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили истории больных первичными и рецидивными саркомами, операционный материал удаленных опухолей. Группу первичных сарком составили 30 наблюдений, рецидивных — 29. Фрагменты удаленных опухолей вырезали, фиксировали в 10% забуференном формалине, проводили по стандартной методике и заливали в парафин. В дальнейшем окрашивали гематоксилином и еозином. Просмотр гистологических препаратов осуществляли на светооптическом уровне. Иммуногистохимическое исследование проводили на срезах с парафиновых блоков. Окрашивание проводили на автоматизированной платформе Thermo Scientific. Для визуализации иммуногистохимической реакции использовали систему детекции Reveal Polyvalent HRP-DAB Detection System. Определяли следующие маркеры: пролиферативную активность (ki 67), факторы апоптоза и проапоптоза (bcl2, bax), ангиогенеза (CD34). Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 7.0 (StatSoftInc., США).

Результаты. Одной из важных характеристик опухоли является пролиферативная активность. Определяли пролиферативную активность в группе первичных и рецидивных СМТ. В группе первичных сарком показатель Ki67 составили $30,7 \pm 9,2\%$, а в группе рецидивов $35,5 \pm 8,72\%$, $t > 2$. ($P > 0,05$). Пролиферативная активность в группе рецидивных сарком была выше по сравнению с первичными, однако показатель χ^2 оказался недостоверным. Экспрессия Ki67, в ядрах опухолевых клеток, колебалась от 5% до 45% в каждом конкретном случае. Тоже относилось и к рецидивным опухолям мягких тканей. В развитии рецидивов и метастазов имеют значение факторы ангиогенеза. CD34 и VEGF (фактор роста эндотелия сосудов). Показатели были следующими: в группе первичных сарком мягких тканей CD34 составил $12,2 \pm 0,94$ а в рецидивных $9,18 \pm 1,6$ ($p < 0,05$). VEGF в первичных СМТ составил $10,6 \pm 1,88$, а в рецидивных $8,12 \pm 1,6$ ($p > 0,05$). Вероятно, некоторое снижение факторов ангиогенеза в рецидивных опухолях можно объяснить проводимой адъювантной химиотерапией, способствующей подавлению роста опухоли. Учитывая, что особое значение в механизмах опухолевого роста имеют факторы апоптоза, и в частности в СМТ, были изучены маркеры Bax и Bcl². При этом, в группе первичных опухолей показатели были следующими: bax $7,67 \pm 2,3$; bcl2 $4,42 \pm 1,46$. Экспрессия bax отсутствовала в трех наблюдениях, bcl2 — в двух. Соотношение bax/bcl2 составило $1,68 \pm 0,54$. В литературе имеются противоречивые сведения, касающиеся соотношения bax/bcl2 в развитии метастазов. В некоторых работах отмечена его позитивная роль, например при меланоме увеального тракта, раковых опухолях яичников. Однако до конца эти механизмы не раскрыты. В группе рецидивных опухолей: bax $1,68 \pm 0,54$; bcl2 $4,28 \pm 0,67$. В данной группе экспрессия bax отсутствовала в 4х наблюдениях, bcl2 — 7. Соотношение bax/bcl2 составило $0,60 \pm 0,15$. При проведении статистической обработки отмечена тенденция к изменению показателей. В группе первичных СМТ Bax по сравнению с рецидивными, был статистически выше ($7,67 \pm 2,3$ и $1,68 \pm 0,54$) соответственно ($p < 0,05$). Данные статистически достоверны. Показатели bcl2 как в группе первичных, так и в рецидивных были примерно одинаковы ($4,42 \pm 1,46$ и $4,28 \pm 0,67$ соответственно). **Заключение.** Таким образом, проведенное ИГХ исследование некоторых показателей пролиферативной активности, апоптоза и проапоптоза, факторов ангиогенеза выявило ряд особенностей в первичных и рецидивных СМТ.

Воздействие различных комбинаций цитокиновых препаратов на рост и метастазирование меланомы В-16 в эксперименте на мышях линии C57Bl/6

Е.Ю. Златник¹, Е.И. Золотарева¹, Е.М. Непомнящая¹, О.Г. Шульгина¹, И.А. Новикова¹, А.О. Гранкина¹
Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия
e-mail: iftrnoi@yandex.ru

В настоящее время известно, что метастазирование является одной из основных причин смертности онкологических больных. Иммунодепрессия, вызываемая противоопухолевыми средствами, способствует продолжению опухолевому росту из химиорезистентных клеток. В последнее время активно ведется изучение противоопухолевых агентов естественного происхождения. Вместе с тем разработаны

и применяются отечественные рекомбинантные препараты, характеризующиеся двойным действием на опухолевые клетки: непосредственным, ведущим в реализации которого является угнетение пролиферативной активности опухолевых клеток и индукция их апоптоза, и опосредованным через активацию различных звеньев иммунной системы, прежде всего, цитотоксических (CTL- и NK-клеточного), благодаря чему они нашли применение в клинике, в т.ч., при лечении меланомы (Абрамов М.Е., 2006, 2009; Proper D.J., 2003), рака яичника (Windbichler G.H., 2000) и других опухолей (Артамонова Е.В., 2014; Vladimirova L.Y., 2013).

Цель. Разработка и экспериментальное обоснование новых методов иммунотерапии меланомы с применением различных комбинаций цитокиновых препаратов.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 30 мышах-самках линии C57Bl/6 с перевиваемой меланомой В16, которую трансплантировали подкожно в правую надлопаточную область в количествах 5×10^6 живых опухолевых клеток, разведенных в 0,5 мл физиологического раствора. Вводились различные комбинации иммуномодуляторов на основе рекомбинантных цитокинов: IL-2 (Ронколейкин), IFN- γ (Ингарон), TNF- α с тимозином (Рефнот) по схемам: 1 группа — 4 дня «Ронколейкин», затем 4 дня «Доксорубин»; 2-я «Ронколейкин» и «Ингарон» через день; 3-я «Ронколейкин» и «Рефнот» через день; 4-я чередование «Ронколейкин», «Ингарон» и «Рефнот»; 5-я «Доксорубин»; 6-я контроль (физиологический раствор).

Воздействие начинали на 10 день после перевивки (по достижении опухоли измеряемого размера) и продолжали в течение 8 дней. Изучали динамику опухолевого роста, наличие макро- и микрометастазов меланомы в легкие и селезенку, морфологию меланомы, селезенки и тимуса, состав субпопуляций лимфоцитов в крови и в селезенке методом проточной цитофлюориметрии.

Результаты. В процессе сравнительного анализа эффективности различных сочетаний цитокиновых препаратов было выявлено торможение роста опухоли под действием комбинации Ронколейкин+Ингарон, которая как в процессе введения, так и после его окончания, тормозит рост опухоли на 30-38%. Эффект торможения наблюдался и при комбинациях Ронколейкин+Доксорубин, Ронколейкин+Рефнот, а также Доксорубин, но только до тех пор, пока продолжалось воздействие препарата, а по окончании воздействия опухолевый рост возобновлялся. При применении комбинации Ронколейкин+Ингарон наблюдался выраженный (100%) антиметастатический эффект, т.е., полное отсутствие метастазов у животных, тогда как в контрольной группе они выявлены у 60%. Количество метастатических очагов было минимальным в группе, получавшей Ронколейкин+Ингарон+Рефнот, а также в группе, получавшей Ронколейкин+Доксорубин. Процент животных с метастазами в этих двух группах одинаков (25%), однако количество метастатических очагов в группе Ронколейкин+Доксорубин было значительно больше и сравнимо с их количеством в контроле, тогда как в группе с введением Доксорубина количество метастатических очагов было меньше, чем в контроле.

Морфологическое изучение опухоли показало обширные очаги некроза (до 2/3 площади опухоли), лейкоцитарную инфильтрацию, кровоизлияния, тромбы в просвете сосудов и дистрофические изменения опухолевых клеток, отмеченные при действии всех исследованных комбинаций иммуномодуляторов. У животных контрольной группы меланома имела типичное строение. Выявленные метастазы были как мелкими, так и крупными, иногда множественными с обширным

поражением легких. У некоторых животных отмечено наличие метастазирования в селезенку.

В группе мышей, получавших Ронколейкин+Ингарон, наблюдалось наиболее активное состояние тимуса. Морфологическое исследование тимуса выявило развитое корковое вещество с плотным расположением тимоцитов, что свидетельствует об активном состоянии Т-клеточного звена иммунитета. По результатам субпопуляционного анализа спленоцитов содержание Т-клеток у мышей данной группы было выше, чем в контроле ($60,33 \pm 1,42\%$ против $46,1 \pm 2,06\%$), за счет Th, уровень которых был максимальным среди всех групп ($47,9 \pm 1,5\%$), тогда как в других группах он колебался от 15 до 35%. В селезенке этих же мышей отмечалась развитая белая пульпа с крупными фолликулами.

Заключение. Проведенные исследования свидетельствуют об антиметастатическом и иммуномодулирующем эффекте паратуморального применения комбинации Ронколейкин+Ингарон в эксперименте, а также о целесообразности ее использования в лечении онкологических больных. Дальнейший поиск может выявить и другие эффективные сочетания иммунопрепаратов, что позволит оптимизировать цитокинотерапию и уточнить ее роль и место в комплексном лечении злокачественных опухолей, в том числе, в комбинации с химиотерапией.

Оценка противоопухолевой активности фармацевтической субстанции эноксифол на модели экспериментальной опухоли легкого

Е. Ф. Комарова¹, Е. П. Коробейникова¹, Л. В. Ванжа, М. И. Брагина¹, А. А. Спасов², А. С. Морковник³, О. Н. Жуковская³, В. А. Анисимова³

Место работы: ¹ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону; ²ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград; ³НИИ ФОХ ФГАОУ ВО «ЮФУ», г. Ростов-на-Дону

e-mail: katitako@gmail.com

Цель. Исследовать динамику роста перевиваемой опухоли легкого Льюис (LLC) мышей при внутрижелудочном применении фармацевтической субстанции эноксифол (дигидробромид-2- (3,4-дигидроксифенил) — 9-диэтиламино-этилимидазо- [1,2-а] бензимидазол).

Материалы и методы. Изучение противоопухолевой активности вещества проводили в соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ. Опухолевый штамм эпидермоидной карциномы легкого Льюис (LLC) прививали 80 мышам-самцам C57/Bl6 весом 18–20 грамм подкожно. Введение эноксифола внутрижелудочно (0,5 мл в сутки) начинали через 48 часов после перевивки опухоли ежедневно до достижения суммарных доз для каждой из опытных групп (500 мг/кг — 1 группа, 2 200 мг/кг — 2 группа и 5 000 мг/кг — 3 группа). Мышам контрольной группы (n=20) внутрижелудочно вводили физиологический раствор в тех же объемах, что и эноксифол.

Результаты. При анализе результатов эксперимента было показано, что средняя продолжительность жизни животных опытных групп была различной. Так, средний срок жизни животных 1 группы составил — $18,2 \pm 2,9$ дней, 2-й группы — $28,1 \pm 2,3$ дней, в 3 группе — $21,8 \pm 2,2$ дня. Продолжительность жизни контрольной группы составила $19,3 \pm 3,1$ день. Сроки выхода опухоли в 1 группе были аналогичны контролю

и составили $6,4 \pm 0,5$ против $6,8 \pm 0,4$, а во 2-й и 3-й группе превышали контрольные показатели ($8,8 \pm 0,7$ и $7,2 \pm 0,6$ дней соответственно).

При исследовании динамики роста первичной опухоли уже на 11-е сутки после перевивки опухоли (на 9 сутки после начала воздействия) объемы первичного очага различались в группах. При применении эноксифола в большой дозе (3 группа) объем опухоли был аналогичен показателям контрольной группы. При этом, в 1 группе размеры опухоли в 1,5 раза были больше, а во 2-й группе — в 3,8 раза меньше по сравнению с контролем. Изучение опухолевых объемов на 21 сутки от момента перевивки показали сходную с предыдущим сроком исследования динамику. Также в 3-й группе размеры опухоли были подобны контролю, в 1-й группе — в 1,4 раза больше, а во 2-й группе — в 3 раза меньше по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Выявлено увеличение средней продолжительности жизни животных, увеличение срока выхода опухолей после перевивки, а также наименьшие размеры опухоли и ее регресс у животных с LLC при внутрижелудочном применении эноксифола в суммарной дозе 2 200 мг/кг.

Изучение противоопухолевых свойств и механизма действия препарата анфен

Е. М. Миль¹, В. Н. Ерохин¹, В. И. Бинюков¹, В. А. Семенов¹, А. А. Албантова¹

Место работы: ¹Институт биохимической физики РАН e-mail: elenamil2004@mail.ru

Ранее нами было показано, что синтетические антиоксиданты из класса пространственно затрудненных фенолов, такие как фенозан и анфен синтезированные в ИБХФ РАН, обладают противоопухолевой активностью. Одним из методов контроля за развитием опухоли может служить изменение содержания антиапоптозных белков (Bcl-2 и p53). Известно, что высокий уровень белка Bcl-2 препятствует апоптозу и отвечает за контроль и выживаемость клеток. Уменьшение уровня белка может свидетельствовать о снижении репарационных и усилении процессов апоптоза. Показано, что при ряде онкологических процессов происходит изменение уровня этого белка, что может иметь прогностическое значение, например, в случае операбельного немелкоклеточного рака легких. Поэтому эти методы могут иметь определенное значение при оценке противоопухолевой активности различных физико-химических агентов.

Цель. Изучение действия антиоксиданта анфен (1-(Карбокси)-1-(N-метиламид)-2-(3',5'-ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)-пропанат натрия) на развитие перевиваемой опухоли саркома 37 у мышей и на трансформированные клетки мышей с опухолью Льюис. Для изучения противоопухолевых свойств и механизма действия анфена животным или в суспензию опухолевых клеток вводили водные растворы препарата в различных концентрациях.

Материалы и методы. При изучении противоопухолевых свойств препарата, анфен в концентрации 10 мг/кг и 100 мг/кг в 0,2 мл физиологического раствора вводили животным внутрибрюшинно ежедневно 11 раз после трансплантации клеток саркомы 37. Противоопухолевая активность оценивалась по проценту торможения опухолевого процесса на 12-е сутки его развития (определяли суммарный объем опухолевых клеток в асцитной жидкости).

В работе были использованы мыши — гибриды C57Bl × DBA (возраст 3–4 месяца, масса 25 г). Клетки выделяли из изолированной опухоли на 14 день развития карциномы Льюис,

которая образовывалась после трансплантации реципиентам 7×10^6 клеток на мышь.

Анфен в физиологическом растворе смешивали с суспензией опухолевых клеток в среде 199, содержащей 5×10^8 кл/мл. Клетки выделяли из изолированной опухоли на 14 день развития карциномы. Для исследования готовился образец объемом 8 мл, в котором содержалось $3,2 \times 10^8$ опухолевых клеток и 8 мг анфена. Соответствующим образом готовился контрольный образец, где вместо раствора анфена использовался физиологический раствор. Суспензию опухолевых клеток с анфеном инкубировали при 37° в течение 0,5–3 часов. Клетки разрушали путем перемораживания и гомогенизирования, затем центрифугировали, и в супернатанте определяли уровень белка Bcl-2 (в опыте с анфеном и в контроле). Содержание белка Bcl-2 определяли методом иммуноблотинга с помощью моноклональных антител «Monoclonal Anti-BCL-2 clone10C4», и второго антитела — меченого пероксидазой хрена иммуноглобулина anti-rabbit IgG («Sigma»).

Результаты. В результате эксперимента было показано, что при многократном введении препарата после трансплантации асцитной опухоли — саркомы 37, анфен обнаруживает высокую противоопухолевую активность. Следует отметить, что антиоксидант приводил к 97–98%-ному торможению развития этой опухоли вплоть до 12 суток. Наблюдали за животными в течении 3х месяцев, в то время как животные с опухолью Льюис погибают на 21–24 сутки. Высокая противоопухолевая активность препарата была обнаружена как в дозе 100 мг/кг, так и в дозе 10 мг/кг.

На модельной системе, анфен вводили непосредственно в суспензию опухолевых клеток карциномы Льюис и инкубировали в течении нескольких часов. Было обнаружено, что анфен оказывает негативное воздействие на трансформированные клетки. Показано, что сразу после введения анфена уровень антиапоптозного белка Bcl-2 в клетках резко снижается на 40–50% по отношению к контролю, держится на низком уровне в течении 1–1,5 часа и затем восстанавливается через 3 часа. Такие изменения могут быть связаны с воздействием анфена на клеточные мишени пути апоптоза. При этом в контрольных опухолевых клетках уровень антиапоптозного белка оставался стабильным в течении 3-х часов.

Заключение. Таким образом, наше исследование показало, что при контакте анфена с трансформированными клетками происходит воздействие препарата на внутриклеточные сигнальные системы, что может привести к запуску запрограммированной гибели клеток — апоптозу. Возможно, механизм противоопухолевого действия анфена в используемой концентрации, особенно при непосредственном контакте с опухолевыми клетками, в частности при ведении после трансплантации клеток асцитной саркомы 37, может быть связан с усилением апоптоза опухолевых клеток.

Этапное изучение хемосинтетических реакций у злокачественной клетки

В.А. Мельников¹, О.В. Тюмина¹, И.В. Тюмин¹

Место работы: ¹Самарский государственный медицинский университет

e-mail: inbio@bk.ru

Нами выдвинута и опубликована рабочая гипотеза об «энергетической метаплазии раковых клеток», т. е. смена гетеротрофного пути получения энергии на автотрофный (хемосинтез). Успешное доказательство этой гипотезы открывает перспективы объяснения некоторых вопросов онкогенеза и нового

подхода к профилактике и лечению раковых заболеваний — применение эффективных ингибиторов хемосинтеза.

Цель. Доказать *in vitro* существование хемосинтетического способа получения энергии раковой клеткой на основе этапного исследования различных блокаторов хемосинтетических реакций.

Проведенный аналитический обзор научных работ по эволюции способа получения энергии растительными и животными клетками выявил возможную хемосинтетическую реакцию у раковых клеток — окисление ионов железа ($\text{Fe} + 2 \text{Fe} + 3 + \text{E}$). Изучение хемосинтетических реакций у раковых клеток *in vitro* проведено в IV этапа:

I — связывание Fe в культуральной среде,

II — насыщение культуральной среды ионами Fe^{3+} в нетоксичных дозах,

III — насыщение культуральной среды наночастицами Fe^{3+} ,

IV — введение в культуральную среду диметилбигуанида (метформин).

Изучение хемосинтеза по пути окисления ионов Fe^{2+} у злокачественных клеток было проведено в 117 опытах с блокадой ионов Fe^{2+} в культуральной среде.

В эксперименте использовалась суспензионная культура базальных эпителиальных клеток альвеолярной аденокарциномы человека A549 и в качестве контроля культура мезенхимальных стромальных стволовых клеток (МСК), полученная из ткани пуповины донора. При проведении экспериментов проводилась стратификация пробирок со средой: опытная среда с добавлением блокатора хемосинтеза, контрольная среда №1 с добавлением эквивалентного количества физиологического раствора, контрольная среда №2 без добавок и контрольная среда №3 с культурой МСК. Клетки вносились в чистую стандартную среду. На 3 сутки культивирования в среды вносились соответствующие блокаторы хемосинтеза (опытная среда), с физиологический раствор (контрольная среда №1). Культивирование проводилось в 24-луночных планшетах при 37°С, CO₂ 5% в течение 8 суток.

Культивирование проводили с использованием стандартных питательных сред: DMEM high glucose without L-glutamine (LONZA, Швейцария), 2mM L-глутамин (ПанЭко, Россия), 10% сыворотки плодов коровы (MSC FBS, Gibco, Австралия). В процессе культивирования проводился подсчет количества клеток в поле зрения, оценка общей морфологии культуры и жизнеспособности клеток, по завершении культивирования — автоматический подсчет абсолютного количества клеток.

Фотодокументирование проводилось с помощью микроскопа CarlZeiss AxioObserver A1. Подсчет количества клеток в поле зрения проводился в течение 4 суток культивирования (с 5 по 8 сутки) на программном обеспечении AxioVision 2011. Подсчет общего количества клеток, оценка жизнеспособности проводилось на автоматическом клеточном анализаторе Countess II FL (Life Technologies, США) по завершении культивирования.

Обработка данных с помощью программного обеспечения Excel (пакета Microsoft Office 2007, Microsoft, США).

Анализ результатов проведенных экспериментальных исследований с культурой мезенхимальных стромальных стволовых клеток показал, что введение в культуральную среду ионов Ca^{++} , Fe^{3+} , наночастиц трехвалентного железа и диметилбигуанида не влияет на рост МСК в процессе культивирования, так как не получено статистически значимых различий по изучаемым показателям с контрольным экспериментом. Так, в контрольной среде №2 (без добавок) количество клеток в поле зрения прогрессивно увеличивалось со $110,5 \pm 6,2$ до $357,5 \pm 8,2$ в конце культивирования. В среде с добавле-

нием ионов Ca^{++} также увеличивалось концу культивирования количество клеток со $100 \pm 5,4$ до $340,5 \pm 6,8$. Культивация в среде с добавлением физиологического раствора выявляла аналогичные результаты. Проведенный по завершению культивирования на 8 сутки автоматический подсчет клеток и оценка их жизнеспособности показали, что существенных различий между анализируемыми опытами нет.

Анализ серии экспериментов по культивированию злокачественных клеток A549 показал статистически значимые различия по показателям при культивировании в среде с добавлением ионов Ca^{++} , Fe3, наночастиц трехвалентного железа и диметилбигуанида. Изменение количества клеток в поле зрения в контрольной среде № 2 (без добавок) происходило от $30,0 \pm 3,4$ до $112,5 \pm 3,6$ в конце культивирования. В среде с добавлением изучаемых блокаторов хемосинтетических реакций к концу культивирования количество клеток было в 2,3 раза меньше ($48,0 \pm 2,7$), чем в контрольной среде № 2 ($112,5 \pm 3,6$). Абсолютное количество клеток в конце культивирования в среде с добавлением блокаторов составило $2,21 \pm 1,6 \times 10^5$, а в контрольной среде № 2 — $3,54 \pm 1,3 \times 10^5$. Жизнеспособность культуры A549 в опытной среде достоверно снижалась в процессе культивирования и на 8-ой день составила 43,7%, против 86,2% в контрольной среде № 2. Культивация в среде с физиологическим раствором не выявляла торможения роста клеток и снижения их жизнеспособности.

Проведенные *in vitro* поэтапные исследования с применением блокаторов хемосинтеза выявили различные реакции изучаемых клеток. Культура МСК достоверно не реагирует на блокаторы хемосинтеза в культуральной среде, а культура злокачественных клеток A549 резко останавливает свой рост. Эти данные могут указывать на наличие хемосинтетических реакций у раковых клеток A549 и отсутствие их у клеток МСК. Таким образом, у злокачественных клеток A549 возможны хемосинтетические реакции связанные с окислением железа, что указывает на смену способа получения энергии злокачественной клеткой в процессе онкогенеза.

Избирательная цитотоксичность катионных пептидов *in vitro*

А.А. Лушникова, Д.А. Понкратова, Л.Ф. Морозова, А.А. Рудакова, С.М. Андреев, Н.И. Моисеева, Е.Ю. Рыбалкина
Место работы: ¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ; ²ФГБУ Институт иммунологии ФМБА России
e-mail: LAN21@yandex.ru

Для молекулярно направленной терапии злокачественных опухолей представляют интерес низкомолекулярные катионные пептиды (КП) со специфической структурой, взаимодействующие как с поверхностными, так и внутриклеточными мишенями в опухолевых клетках. В качестве мишеней рассматриваются гиперэкспрессированные в опухолях, но не в норме многофункциональные шаперонные белки нуклеолин/C23 и нуклеофозмин/B23.

Цель. Изучение цитотоксичности КП на перевиваемых клеточных линиях солидных опухолей человека.

Материалы и методы. Цитотоксичность пяти КП с дендритной структурой молекулы изучали на полученных в РОНЦ перевиваемых клеточных линиях меланомы кожи (МК) — melIS и melH, глиобластомы (Гл) — G1b-Sh и G1b-17, рака яичника (РЯ) — CrovCel., линии рака молочной железы (РМЖ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) — HBL-100 и линии РМЖ — HBL, контроль — фибробласты кожи перевиваемой линии H1036. Клеточную суспензию в полной питательной среде RPMI-1640 + 10% эмбриональ-

ная телячья сыворотка культивировали в 96-луночных планшетах, по 180 мкл среды и 7—10 тыс. клеток в лунке. После 24-часовой инкубации в лунки, за исключением контрольных, вносили по 20 мкл водного раствора каждого из тестируемых катионных пептидов в конечной концентрации от 0,25 мкг/мл до 4 мкг/мл, в 3-кратных повторах.

Цитотоксичность КП анализировали в стандартных МТТ-тестах через 2—3 суток инкубации клеток с КП, а также после 1—4-часовой инкубации суточной культуры клеток МК, Гл, РЯ и РМЖ с КП, флуоресцентно меченным Су-5 (1 мкг/мл) в миниячейках на предметном стекле. После инкубации с КП клетки окрашивали красителем Хекст 33342 или трипановым синим и иодистым пропидием. Для вестерн-блоттинга и ИГХ использовали коммерческие моноклональные тела к C23, B23 и p53.

Результаты. МТТ-тесты выявили высокую цитотоксичность 5 КП в отношении всех изученных линий, включая линию РМЖ с МЛУ. Количество выживших клеток варьировало от 8% до 25% по сравнению с клетками в контрольных лунках без добавления КП. (100%). В культуре фибробластов после инкубации с КП цитотоксичность не обнаружена. По результатам вестерн-блоттинга, механизм избирательной токсичности связан с гиперэкспрессией в опухолевых клетках шаперонных белков C23/B23, регулирующих ключевые функции клетки и апоптоз. После инкубации клеток МК, РЯ и Гл и РМЖ в присутствии Су-5-КП также наблюдался апоптоз, подтвержденный путем микроскопического анализа клеток, и дополнительно окрашенных Хекст 33342. ИГХ-окрашивание выявило совместную локализацию КП, C23 и B23 и p53 в клеточном ядре/ядрышках с последующим экспортом C23/B23 в цитоплазму.

Заключение. На перевиваемых клеточных линиях МК, РЯ, Гл, РМЖ с МЛУ и РМЖ показана специфичная цитотоксичность пяти КП, нетоксичных для морфологически нормальных фибробластов кожи. Механизм цитотоксичности связан с p53-зависимым апоптозом.

Влияние различных режимов системной фотодинамической терапии на процессы метастазирования в эксперименте

Т.М. Литвинова¹, И.А. Косенко¹, Д.А. Церковский¹, М.В. Хорошун¹, И.М. Пранович¹
Место работы: ¹БГМУ, РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова
e-mail: doctor.litvinova@gmail.com

Системная фотодинамическая терапия (СФДТ) — новый адъювантный метод лечения злокачественных опухолей, разработанный сотрудниками РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, который был использован как этап химиолучевой терапии нерезектабельного рака шейки матки. До клинического применения метода в эксперименте на животных было установлено, что СФДТ статистически значимо индуцирует исчезновение опухоли, уменьшает площадь под кривой опухолевого роста, увеличивает среднюю продолжительность жизни животных и снижает индекс роста новообразований. Однако остался не изученным вопрос о влиянии СФДТ на процессы метастазирования экспериментальных опухолей.

Цель. Оценить влияние различных режимов системной фотодинамической терапии на процессы метастазирования экспериментальных опухолей *in vivo*.

Материалы и методы. В исследовании использовано 50 линейных мышей C57Black в возрасте 2,0—2,5 месяца, массой тела $20,0 \pm 3,0$ грамм, полученных из вивария РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Эксперимент проведен в соответствии с техническим кодексом «Надлежащая лабораторная прак-

тика», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28 марта 2008 г. № 56, а также Международными этическими и научными стандартами качества планирования и проведения исследования на животных (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации, 2000 г.). Все манипуляции на животных проводились после введения их в состояние нейролептаналгезии путем введения дроперидола в дозе 5 мг/кг. Умерщвление мышей выполняли с помощью общепринятых методик эвтаназии.

В качестве опухолевого штамма в эксперименте использовали эпидермоидную карциному легких Льюис (РЛ-67), которую перевивали в мягкие ткани подошвенной поверхности левой стопы путем введения 0,1–0,15 мл 10% опухолевой взвеси в растворе Хенкса.

Все животные были разделены на 3 группы: контрольную (1-я группа), состоящую из 30 мышей, и две исследуемые (2-я и 3-я группы) — по 10 особей в каждой. Животным 2-й и 3-й групп на пятые сутки после перевивки опухоли проводили сеанс системной фотодинамической терапии, состоящей из введения отечественного фотосенсибилизатора «Фотолон» внутривенно в дозе 5 мг/кг и сеанса лазерной гемотерапии, который осуществляли на аппарате «ЛЮЗАР-МП» (длина волны 670 нм, мощность на выходе световода 1,5–2,0 мВт) в течение 15 мин. Во 2-й группе животных введение фотолон и сеанс внутривенного лазерного облучения крови проводили одновременно, в 3-й — через 3 часа после введения фотосенсибилизатора.

Для оценки процессов метастазирования использовали следующие параметры: частоту метастазирования опухоли, общее и среднее число метастазов в легких, степень поражения легочной ткани метастазами и индекс торможения метастазирования. Количество метастазов в легких определяли после фиксации органа в жидкости Карнуа с использованием бинокулярной лупы.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью прикладных программ «Microsoft Excel» и «Origin Pro 7.0». Для оценки достоверности различий использовали U критерий Манна-Уитни.

Результаты. У всех 30 мышей, вошедших в контрольную группу, были обнаружены метастазы в легких, т.е. частота метастазирования у этих животных составила 100%. Во 2-й группе мышей опухолевые очаги появились только в 20% случаев, а в 3-й — в 10%. Общее число возникших метастазов во трех группах мышей было различным. В 1-й группе диагностировано 373 метастаза, во 2-й — 5, в 3-й — 2. Таким образом, использование СФДТ привело к уменьшению количества метастазов в легких во 2-й группе в 74,6 раза, во 3-й — 196,5 раз. Среднее число опухолевых очагов в исследуемых группах также было значительно меньше, чем в контроле, и составило $0,5 \pm 0,3$ и $0,2 \pm 0,2$ против $12,4 \pm 2,6$. Также установлена разница в величине индекса торможения опухоли. У мышей контрольной этот показатель был равен 0, у животных 2-й группы — 98,5%, 3-ей — 99,8%. Мыши, вошедшие в контрольную группу, имели различную степень метастатического поражения легочной ткани: в 40% была обнаружена I степень, в 23% — II, в 17% — III. В исследуемых группах была обнаружена только I степень изменений, при этом у мышей в 3-ей группы их было на 20% меньше.

Заключение. В результате проведенного экспериментального исследования установлено, что наиболее выраженным противометастатическим действием обладает такой режим проведения системной фотодинамической терапии, при котором сеанс внутривенного лазерного облучения крови проводится через 3 часа после введения фотосенсибилизатора.

Экспериментальное обоснование режимов фотодинамической терапии при опухолях брюшины

А.А. Панкратов¹, Э.А. Сулейманов¹, Е.В. Филоненко¹, Ю.Б. Венедиктова¹, А.Д. Плютинская¹, Р.И. Якубовская¹, А.Н. Урлова¹, М.А. Шульгин¹, А.В. Бутенин¹

Место работы: ¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, РФ
e-mail: shulgin.mike.a@gmail.com

Актуальность. Метод фотодинамической терапии (ФДТ) широко применяется для лечения опухолей различных локализаций. Разработаны оптимальные режимы ФДТ при лечении первичного и рецидивного рака кожи, мочеполовой системы, пищеварительного тракта, дыхательных путей. Однако использование данных режимов лечения невозможно при ФДТ опухолей брюшины в связи с высоким риском развития тяжелых побочных реакций.

Цель. Отработка оптимальных режимов лазерного облучения для проведения интраоперационной ФДТ брюшины.

Материалы и методы. Исследования in vitro проводили на культуре опухолевых клеток человека — эпидермоидной карциноме гортаноглотки (HEp2). В качестве источника излучения применяли светодиодный источник с максимумом излучения 670 нм. Исследования in vivo выполнены на мышах-гибридах BDF1, самках, весом 20–25 г. В качестве опухолевой модели использовали саркому мыши S-37. Источником оптического излучения при проведении процедуры ФДТ служил лазер MRL250 (КНР) с длиной волны генерации, равной 671 нм.

Результаты. Проведенные исследования в биологических системах in vitro на культуре опухолевых клеток человека и in vivo на животных с перевиваемой злокачественной опухолью показали высокую противоопухолевую эффективность метода ФДТ с препаратами фотосенс и фотогем в «низкоинтенсивном» режиме облучения. Максимальная противоопухолевая эффективность фотодинамического воздействия с препаратом фотосенс in vitro на монослой опухолевых клеток была достигнута при Ps 10 мВт/см² и Рw 3 Дж/см², а in vivo на опухолевый узел объемом 48–75 см³ — при Ps 10 мВт/см² и Рw 30 Дж/см². Максимальная противоопухолевая эффективность ФДТ с препаратом Фотогем in vivo на опухолевый узел объемом 48–75 см³ — при Ps 10 и 20 мВт/см² и Рw 30 Дж/см². При этом высокие показатели противоопухолевой эффективности (ТРО 90%–79%) зарегистрированы на дозах — 10 Дж/см² для фотосенса и 20 Дж/см² — для фотогема.

Выводы. В результате работы был выработан оптимальный режим лазерного облучения для проведения интраоперационной ФДТ брюшины, который может быть рекомендован для клинического использования.

Возможность использования микрочастиц железоуглеродных сорбентов в качестве магнитоуправляемых переносчиков для адресной доставки рубомидина

Л.Х. Комиссарова¹, В.Н. Ерохин¹, В.А. Семенов¹, Н.А. Марнатов¹, А.С. Татиколов¹

Место работы: Место работы: ¹ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва
e-mail: komissarova-lkh@mail.ru

Цель. Изучение сорбционной емкости и десорбции микро-частиц железоуглеродных сорбентов, полученных плазмохимическим методом (I) и методом температурного пиролиза активированного угля в присутствии солей железа (II), к рубомицину с целью оценки возможности их использования в качестве магнитоуправляемых переносчиков для адресной доставки рубомицина.

Материалы и методы. Сорбент (I) представляет собой наноструктурированный железоуглеродный композит состава: 44% Fe, 56% C с размером частиц в растворе 1–2 мкм. Сорбент (II) представляет железоуглеродный композит, ядром которого согласно данным рентгенофазового анализа является железо в форме магнетита (Fe_3O_4). Размер частиц железоуглеродного сорбента (II) в растворе, определенный методом динамического светорассеяния, составляет 0,5–0,6 мкм.

Для предотвращения агрегации частиц в растворе и получения однородной суспензии порошки сорбентов (1% суспензия в дистиллированной воде) были озвучены на УЗ-диспергаторе при частоте излучения 22 кГц и температуре 2–40°C. Поверхность частиц была модифицирована желатином. Сорбционная емкость магнитных микрочастиц к рубомицину была оценена спектрофотометрически путем определения оптической плотности супернатанта при 480 нм после 1,5 час. инкубации суспензии частиц с рубомицином при весовом соотношении сорбент/рубомицин: 10/1. Исследование динамики десорбции рубомицина проводилась путем инкубации магнитных частиц с иммобилизованным рубомицином в модельной биологической жидкости (0,6% альбумин в физиологическом растворе) при 37°C, pH 7.4 с периодическим взятием проб для определения оптической плотности супернатанта для оценки количества десорбированного рубомицина.

Результаты. Рассчитанные значения сорбционной емкости для микрочастиц к рубомицину составили: 60,0 мг/г и 48,0 мг/г для железоуглеродных сорбентов I и II, соответственно и 35,5 мг/г для этих сорбентов с модифицированной желатином поверхностью. Общее количество десорбированного рубомицина после 4-х час. инкубации составило: 65,5% и 70,0% для сорбентов I и II, соответственно. После четырех часов инкубации скорость десорбции снижалась и кривая выходила на плато. Для микрочастиц, модифицированных желатином, скорость десорбции уменьшилась в 3,5 раза.

Исходя из терапевтической дозы рубомицина, определенной нами для мышей с карциномой Льюиса, равной порядка 4 мг/кг массы тела, была проведена оценка количества магнитных частиц с иммобилизованным рубомицином, необходимого для интратуморального введения животным с учетом значений сорбции и десорбции рубомицина. Это значение, рассчитанное на мышью весом 20–22 г, равно 2 мг, т.е. для достижения терапевтического эффекта необходимо ввести 0,2 мл 1% суспензии магнитных частиц с иммобилизованным рубомицином.

Заключение. Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о возможности использования микро-частиц железоуглеродных сорбентов в качестве магнитоуправляемых переносчиков для адресной доставки рубомицина.

Разработка метода функциональной микроволновой термографии: предклинические исследования

С.В. Зиновьев¹

Место работы: ¹ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ

e-mail: svz321@mail.ru

Необходимо практическое применение методов контроля развития злокачественных новообразований имеющих

«характерные времена» такие же, как и характерные времена взаимодействия новообразования и терапевтического фактора (лекарственного препарата, лучевых методов терапии, термических воздействий и т.п.) при их введении в организм больного — т.е. секунды, минуты и десятки минут.

Злокачественная опухоль представляет собой сложное динамическое морфо-физиологическое образование, прогноз развития которого можно сделать только основываясь на анализе изменений в ней, как целостной структуре.

Одним из таких информативных системных изменений является изменение теплового баланса в зоне опухолевого роста (соотношение процессов термopодyкции и термодиссипации), выявляемого путем локальной регистрации электромагнитного микроволнового широкополосного излучения на основе принципов контактной радиотермометрии. Конструкторско-инженерно-технические решения, выполненные фирмой РЭС, позволили разработать на базе НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ России новый медицинский метод — метод функциональной микроволновой термографии (метод ФМТ), который в данное время находится на стадии предклинических испытаний и патентной регистрации.

Метод основан на комплексных радиофизических измерениях биологических объектов и анализе результатов этих измерений математическим аппаратом нелинейной динамики. Технические особенности регистрации сигнала открывают возможности получения новой информации о процессах метаболизма, кровоснабжения (микроциркуляции) и клеточной кинетики злокачественных новообразований. Рассмотрены теоретические предпосылки методологии анализа первичных данных (получаемых в виде нестационарных временных рядов определенной длительности) с применением математического аппарата нелинейной динамики. Определены оптимальные режимы регистрации интенсивности теплового излучения внутренних тканей лабораторных животных в микроволновом диапазоне длин волн. Приводятся примеры использования данного метода в условиях применения различных терапевтических агентов в предклинических исследованиях: химиотерапевтических препаратов, фотодинамической терапии, сонодинамической терапии в комбинации с термочувствительными наноконструкциями. Внедрение метода ФМТ может существенно облегчить поиск оптимальных параметров применения лекарственных препаратов и физических факторов в экспериментальных исследованиях и клинической практике.

Разработка метода флуоресцентного определения 5-фторурацила в крови больных со злокачественными новообразованиями in vitro

А.В. Султанбаев¹, Д.Д. Сакаева¹, Р.Р. Каюмова², С.С. Остахов²

Место работы: ¹ГБУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер республики Башкортостан; ²Уфимский институт химии РАН

e-mail: sova@rambler.ru

Взаимодействие фторурацила (FU) с триптофановой компонентой белков, влияющую на интенсивность флуоресценции (ФЛ) белков, открывает возможность определения наличия лекарственного препарата в биологических жидкостях, измерения его концентрации и, как следствие, получения различных фармакокинетических данных.

Для оптимизации флуоресцентного анализа была поставлена цель: разработать качественную и количественную мето-

дику определения 5-фторурацила в крови человека *in vitro* по тушению ее собственной ФЛ.

Материалы и методы. Скорректированные спектры ФЛ регистрировали на спектрофлуориметре «СМ-2203» в кварцевых кюветах ($l=5$ мм) при фотовозбуждении под углом 450. Фотовозбуждение крови проводили в полосу S2 ← S0 перехода аминокислоты на длине волны (λ_{ex}) 220 нм и записывали спектры ФЛ в интервале длин волн эмиссии (λ_{em}) 300–400 нм. Забор венозной крови осуществлялся у больных с плоскоклеточным раком ротоглотки, раком шейки матки и толстой кишки из локтевой вены. На этапе разработки метода флуоресцентного анализа FU использовали кровь пациентов, разбавленную антикоагулянтом — раствором цитрата натрия в соотношении 1/1. Для достижения необходимой температуры крови с FU использовали термостат ($T=310$ К или 37°C). Для исследования использовали препарат «5-Фторурацил».

Результаты. С целью исключить влияние на интенсивность ФЛ крови гидроксида натрия, содержащийся в лекарственном препарате «5-Фторурацил — Эбеве» в качестве вспомогательного вещества, перед исследованием был проведен контрольный опыт. Концентрацию NaOH в крови получили из расчета на 50 мг FU 14,7 мг. NaOH (при внутривенном введении 750 мг FU, концентрация NaOH в крови пациента составляет $1,2 \times 10^{-3}$ М). Оказалось, что щелочь не оказывает влияния на характер ФЛ крови и ее интенсивность. Аналогичные результаты были получены при добавлении цитрата натрия (антикоагулянт), в исходный образец крови, увеличивающего длительность хранения образцов. В данном случае тушение интенсивности ФЛ происходило и не отличалось от интенсивности тушения ФЛ крови при добавлении в нее воды того же объема, что связано с разбавлением растворов. Поэтому равное смешивание образцов крови с антикоагулянтом в процессе одного исследования (кинетики интенсивности ФЛ крови) не будет влиять на его результаты, так как одинаковое уменьшение интенсивности ФЛ крови будет наблюдаться во всех образцах. При добавлении FU к крови наблюдается уменьшение интенсивности ее ФЛ. Наличие тушения ФЛ крови 5-фторурацилом открывает возможность ФЛ контроля над его содержанием, что позволит персонально подбирать дозу противоопухолевого препарата для пациента. Степень тушения собственной флуоресценции крови зависит от концентрации FU. На основании этого нами были получены калибровочные зависимости интенсивности ФЛ крови от концентрации FU при комнатной температуре ($T=20^\circ\text{C}$), и средней температуре тела онкобольных пациентов ($T=37^\circ\text{C}$).

Наличие зависимости взаимодействия белков крови с FU от температуры окружающей среды указывает на то, что данная реакция — эндотермичная.

С целью определения концентрации FU в крови пациентов были получены спектры ФЛ до и через 1 минуту после введения FU на примере трех пациентов.

Заключение. Разработана методика определения концентрации 5-фторурацила в крови «*in vitro*» методом тушения собственной люминесценции крови, обладающим высокой чувствительностью, с целью проведения фармакокинетических исследований при индивидуальном подборе доз противоопухолевого препарата.

Изучение экспрессии и роли PNF10 (BAF45a) в клеточном цикле

А.И. Хамидуллина, М.А. Ястребова, Е.В. Татарский, Н.В. Сошникова, В.В. Татарский

Место работы: ¹ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва; ²ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва; ³ФГБУН Институт биологии гена РАН, Москва
e-mail: 94alvina@gmail.com

Комплексы SWI/SNF регулируют экспрессию генов за счет перемещения нуклеосом. Компоненты SWI/SNF комплексов подвергаются мутациям в 20% опухолей человека, что определяет свойства опухоли и чувствительность к химиотерапии. Компонент PBAF SWI/SNF комплекса PNF10 участвует в процессах дифференцировки, пролиферации и программируемой клеточной гибели, однако его функции мало изучены.

Цель. Изучить экспрессию и роль изоформ PNF10 в клеточном цикле, а также рассмотреть влияние белков-ингибиторов циклин-зависимых киназ (p27, p21) и белков про-пролиферативных клеточных каскадов на экспрессию и локализацию PNF10 в клетке.

Материалы и методы. Линии HCT116, SW620 (карциномы толстой кишки), ПФЧ (первичные фибробласты), HEK293 (эмбриональные клетки почки), MEK (эмбриональные мышечные фибробласты) культивировали в среде DMEM с 5% телячьей сыворотки. Подавление экспрессии PNF10, β -катенин, с-Мус осуществлялось с помощью использованием CRISPR/Cas9 (нокаут) или антисмысловой РНК (shPNK, нокадаун). Гиперэкспрессия с-Мус, p27 осуществлялась с помощью ретровирусной трансдукции. Клеточный цикл исследовали методом проточной цитофлуориметрии. Экспрессию PNF10 и белков клеточного цикла изучали с помощью иммуноблоттинга, проточной цитофлуориметрии и флуоресцентной микроскопии.

Результаты. Экспрессия PNF10 коррелирует с уровнем с-Мус. В клеточных линиях PNF10 экспрессируется во всех фазах клеточного цикла, но не в покоящихся (G0) клетках. При увеличении плотности происходит изменение экспрессии изоформ PNF10, что коррелирует с подавлением циклина D1 и увеличением p27. Ингибирование PNF10 приводит к понижению экспрессии циклина D1 и повышению экспрессии p21. В клетках ПФЧ, с гиперэкспрессией p27, наблюдается увеличение синтеза всех изоформ PNF10. Нокаут β -катенина и с-Мус в клетках линий SW620 и HCT116 приводит к подавлению экспрессии всех изоформ PNF10. Ингибирование PNF10 сопровождается повышением уровня p21 и изменением уровня экспрессии циклинов E1, A2 и D1. В клетках HCT116 с нокаутом PNF10 наблюдается снижение скорости роста клеток, и увеличению количества выхода из клеточного цикла в G0-фазу.

Заключение. PNF10 экспрессируется во всех фазах клеточного цикла, переключение изоформ происходит при выходе в G0-фазу; PNF10 связан с белками-регуляторами клеточного цикла: подавляет экспрессию циклина D1, и активирует — p21; экспрессия PNF10 регулируется β -катенином, с-Мус и p27; нокаут PNF10 отражается на скорости роста клеток, возможно, играя роль при вхождении в G1-фазу клеточного цикла.

Влияние доксорубина на транскрипционный профиль раково-тестикулярных антигенов в модельном эксперименте на клеточной линии HeLa CCL-2

Д.И. Водолажский¹, Д.С. Кутилин¹, А.А. Пушкин¹, Е.В. Вереникина¹, Х.А. Могушкова¹, О.И. Кум¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ, Ростов-на-Дону
e-mail: k.denees@yandex.ru

Раково-тестикулярные антигены (РТА) являются одной из групп опухоль-ассоциированных антигенов. В зрелых соматических клетках экспрессия РТА практически отсутствует, и ее появление может служить молекулярным маркером малигнизации ткани. Иммунный ответ на РТА может быть активизирован с помощью генно-клеточных противоопухолевых вакцин. Однако иммунотерапия наиболее часто применяется в качестве дополнения к основным методам лечения опухолей — хирургическому лечению, радио- и химиотерапии. Доксорубин (DXR) в настоящее время продолжает использоваться в составе химиотерапии при раке шейки матки, при этом его эффекты на экспрессию генов РТА и результаты последующей иммунотерапии остаются не изученными. Поэтому целью нашего исследования стала оценка влияния разных концентраций доксорубина и времени экспозиции (культивирования клеток) на транскрипционный профиль РТА клеток HeLa CCL-2.

Материалы и методы. В работе использована культура клеток человека — рак шейки матки линии HeLa CCL-2. Культивирование клеток HeLa CCL-2 проводилось в 9 стерильных плоскодонных культуральных флаконах площадью 25 см² с адгезионной поверхностью и вентилируемыми крышками (Sarstedt, Германия). Инкубирование шло в условиях контролируемого 5% CO₂ и 95% влажности при 37 градусах по Цельсию в мультигазовом инкубаторе CB 150 (Binder, Германия). Культивирование клеток проводилось в среде RPMI-1640 (Биолот, Россия) с 10% фетальной телячьей сывороткой (Thermo Scientific hyclone, США) при концентрации гентамицина 50 мкг/мл и различными концентрациями доксорубина: 0 мкг/мл (контроль), 2 мкг/мл и 4 мкг/мл (по 3 флакона). Через 1, 5 и 24 часа культивирования клеточные линии снимались с подложки флакона и анализировались: подсчет количества живых и мертвых клеток, определение относительной экспрессии генетических локусов.

Суммарную РНК из образцов выделяли по методу Р. Chomczynski и N. Sacchi (2006). Для синтеза библиотеки кДНК использовали набор реагентов «РЕБЕРТА-Л» (Россия, «Интерлабсервис»). Праймеры разработали с использованием базы данных NCBI GenBank. Определение относительной экспрессии 17 генетических локусов (MAGE-A1, MAGE-A2, MAGE-A3, MAGE-A4, MAGE-B1, MAGE-B2, GAGE1, GAGE3, GAGE4, MAGE-C1, BAGE, CTAG-1B, XAGE3, NY-ESO1, SSX2, SYCP1, PRAME1) проводили методом Real-Time qPCR (референсный ген — GAPDH) на термоциклере Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, USA). Статистический анализ проводили с использованием двухфакторного дисперсионного анализа с повторениями (оценивалось влияние факторов А-время культивирования и Б — концентрация доксорубина), а также Post Hoc теста (тест Newman-Keuls) в программе Statistica 8.0 (StatSoft Inc).

Результаты. В ходе исследования установлено, что факторы времени инкубации клеток и концентрации DXR вместе взяты статистически достоверно ($p < 0,005$) влияют на экспрессию 13 из 17 (77%) исследованных генов: MAGEA1, MAGEA3, MAGEA4, MAGEB1, MAGEB2, GAGE1, GAGE3, BAGE, CTAG1B, XAGE3, NY-ESO1, PRAME1 и SYCP1. При этом факторы времени инкубации клеток и концентрация DXR статистически достоверно не влияли на экспрессию генов SSX2, MAGEA2, GAGE4 и MAGEC1, концентрация DXR отдельно взятая статистически достоверно не влияет на экспрессию генетических локусов MAGEB1 и MAGEB2 (влияет фактор времени инкубации, $p < 0,05$), а фактор времени инкубации не влияет на экспрессию гена PRAME1 (влияет фактор концентрации DXR, $p < 0,05$).

Выполненное с использованием теста Newman-Keuls попарное сравнение 9 групп по 2 факторам для каждого гена РТА, выявило следующие статистически значимые отличия для $p < 0,002$: 1. Относительно контроля (среда без доксорубина) через 1 час культивирования обнаружено повышение экспрессии MAGEA1, MAGEA4, MAGEA3 и SYCP1 (2 мкг/мл), NY-ESO1 (2 и 4 мкг/мл доксорубина), а также подавление экспрессии генов GAGE1 и BAGE (2 мкг/мл доксорубина). 2. Относительно контроля через 5 часов культивирования обнаружена пониженная экспрессия BAGE (2 и 4 мкг/мл доксорубина), относительно контроля через 24 часа культивирования обнаружена сниженная экспрессия GAGE1 (2 и 4 мкг/мл), BAGE (2 мкг/мл) и повышенная экспрессия гена XAGE3 (2 и 4 мкг/мл). 3. Относительно точки 1 час культивирования с доксорубином разной концентрации обнаружено снижение экспрессии MAGEA1, MAGEA4, MAGEA3, MAGEB1 (2 мкг/мл), MAGEB2 (4 мкг/мл), BAGE и SYCP1 (2 мкг/мл) через 5 часов культивирования, MAGEA1, MAGEA4, MAGEA3, MAGEB1 (2 мкг/мл), MAGEB2 (4 мкг/мл), BAGE и SYCP1 (2 мкг/мл) через 24 часа культивирования. 4. Относительно точки 1 час культивирования с доксорубином разной концентрации обнаружено повышение экспрессии GAGE1 (2 мкг/мл) через 24 часа, GAGE3 (2 мкг/мл) через 5 и 24 часа, XAGE3 (2 и 4 мкг/мл) через 24 часа культивирования.

Закключение. Существенное влияние на экспрессию генов клеточной линии HeLa CCL-2 MAGEA1, MAGEA3, MAGEA4, MAGEB1, MAGEB2, GAGE1, GAGE3, BAGE, CTAG1B, XAGE3, NY-ESO1, PRAME1 и SYCP1 оказывает время культивирования и концентрация доксорубина. На экспрессию РТА генов SSX2, MAGEA2, GAGE4 и MAGEC1 клеточной линии HeLa CCL-2 эти факторы существенного влияния не оказывали, что может позволить рекомендовать данные РТА в качестве мишени для иммунотерапии. Полученные данные также позволили сформировать следующие группы РТА: 1) повышающие экспрессию под воздействием доксорубина (MAGEA1, MAGEA4, NY-ESO1, MAGEA3, SYCP1, XAGE3); 2) снижающие экспрессию под воздействием доксорубина (GAGE1 и BAGE). Эти результаты имеют важное значение для проведения иммунотерапии, в частности, для создания и применения дендритно-клеточных вакцин.

Влияние экстракта аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.) на экспрессию маркера пролиферации ki67 и маркера апоптоза p53 в перевиваемом раке почки (РА) лабораторных крыс

Н.А. Наволокин¹, Д.А. Мудрак¹, Н.В. Полуконова¹, А.Б. Бучарская¹, Г.Н. Маслякова¹

Место работы: ¹ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

e-mail: nik-navolokin@yandex.ru

Введение. На сегодняшний день не создано ни одного противоопухолевого препарата, который был бы безопасен в рекомендуемых дозах и не имел бы ограничений для использования. Особое внимание уделяется созданию лекарственных средств растительного происхождения с минимальными побочными эффектами [Е.Д. Гольдберг, 2008].

Цель. В экспериментах in vivo исследовать на примере перевитого рак почки влияние флавоноидсодержащего экстракта аврана на маркер пролиферации ki67 и маркер апоптоза p53.

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

В эксперименте было использовано 30 самцов белых крыс линии Вистар, массой 150 ± 50 г, которым перевели подкожно в области лопатки по 0,5 мл 25% опухолевой взвеси рака почки РА. Первая и вторая группы — опытные, крысы получали экстракт аврана либо перорально, либо внутримышечно в дозе 110 мг/кг. Третью группу — сравнения, составили животные с перевиваемым раком, но без воздействия. В опытных группах через 72 ч после перевивки вводили ежедневно экстракт в течение двух недель, после чего всех животных выводили из эксперимента и производили забор образцов ткани опухоли. Применяли стандартные морфологические методы, окраску по Браше, иммуногистохимические маркеры Ki67 и p53. Использован статистический критерий Крамера-Уэлча (Т).

Результаты. В конце эксперимента объем опухоли в группе с внутримышечным введением аврана на 40% меньше ($T \geq 1,96$), чем в группе сравнения. При пероральном введении экстракта аврана объем опухоли был на 23% меньше ($T \geq 1,96$), чем в группе сравнения. Индекс торможения по массе опухоли составил 71% для перорального введения и 73% для внутримышечного пути введения.

При гистологическом исследовании в ткани опухоли под действием аврана наблюдали обширные зоны некроза и апоптотные тельца. При окраске по Браше отмечали уменьшение экспрессии ядерной РНК в ткани опухоли при обоих путях введения.

В группе без воздействия положительную экспрессию дал маркер пролиферации Ki67 и при обоих путях введения экстракта аврана экспрессия отсутствовала. Маркер p53 показал высокую экспрессию при обоих путях введения экстракта и отсутствие ее в группе сравнения, что говорит о запуске апоптоза в клетках рака почки.

Заключение. Таким образом, отмечается выраженный патоморфоз рака почки под влиянием экстракта аврана и наиболее эффективен при внутримышечном введении, за счет снижения пролиферативной активности и активации апоптоза.

Еюногастропластика при раке желудка: функциональная оценка

И.Б. Уваров¹, И.А. Вербицкий¹, С.Н. Дербенев¹

Место работы: ¹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1», г. Краснодар, Россия
e-mail: uvarovivan@yandex.ru

Цель. Сравнительная оценка функциональных результатов гастрэктомии (ГЭ) в зависимости от варианта эзофаго-энтероанастомоза (ЭЭА) и схемы восстановления непрерывности пищеварительного тракта.

Материалы и методы. В исследование включили 133 пациента, в перенесших ГЭ, в сроки более 12 мес. после операции. Пациентов разделили на группы в зависимости от варианта ЭЭА и схемы восстановления непрерывности ЖКТ. I группа — (n=83) с арефлюксным концево-петлевым ЭЭА (КПЭЭА); группа разделена на 3 подгруппы: Ia — без включения ДПК (n=27), Ib — еюногастропластика (ЕГП) с включением ДПК и частичным шунтированием дуоденального пассажа (n=41), Ic — ЕГП с полным включением ДПК (n=15). II группа — (n=32) — с ЭЭА конец в бок. III группа — (n=18) — с ЭЭА по Ру. Оценивали наличие и степень тяжести демпинг-синдрома (ДС), рефлюкс-эзофагита (РЭ).

Результаты. ДС зарегистрирован у 16 пациентов I группы (19,2%), 17 — II группы (53,1%) и 7 — III группы (38,9%) (PI-II <0,001; PI-III <0,05). В подгруппе Ia ДС отмечен у 11 (40,7%), в подгруппе Ib и Ic — у 4 (9,7%) и 1 (6,7%) (P Ib — II;

Ib — III; Ic — II; Ic — III <0,001). ДС тяжелой степени у больных с включением в пассаж ДПК не отмечался, средней степени тяжести — у 4 (14,8%) в Ia, у 1 (2,4%) в Ib подгруппе (P Ia — Ib <0,05) и ни в одном случае — в подгруппе Ic (P Ia — Ic <0,05). В целом в I группе ДС тяжелой степени отмечен у 2 (2,4%), во II группе у 5 (15,6%), в III — у 3 (16,7%) (PI-II; I-III <0,05).

Изжога, как симптом РЭ, выявлена у 4 (4,8%) в I группе, при этом у 3 симптом имел слабую выраженность, а у 1 — умеренную, различий по подгр. не отмечено. В группе II частота выявления изжоги составила 62,0% (PI-II <0,001). В III группе изжога слабой и умеренной ст. наблюдалась у 3 (16,7%) (PII-III <0,001). При эндоскопической оценке слизистой оболочки пищевода в I группе явления РЭ выявлены у 7 (8,4%), у 5 из них (6,0%) носили характер катарального. В группе II эрозивный РЭ имел место в 37,5% случаев, катаральный — в 18,8%, язвенный — в 6,3%. В III группе катаральный РЭ зарегистрирован у 4 (22,2%), эрозивный — у 2 (11,1%).

Заключение. Частота и тяжесть клинических и эндоскопических проявлений РЭ в отдаленные сроки после ГЭ зависят от конструкции ЭЭА. Включение в пассаж пищи ДПК при ЕГП способствует уменьшению частоты и тяжести ДС. Выполнение ЕГП с частичным (по типу double tract) или полным включением в пассаж ДПК показано у пациентов с потенциально благоприятным клиническим прогнозом заболевания.

Опыт применения системы «наноож» при нерезектабельном нематастатическом раке поджелудочной железы

Ю.И. Патютко¹, А.Н. Поляков¹, Н.Е. Кудашкин¹, Д.В. Подлужный¹

Место работы: ¹Отделение хирургическое №7 Федерального Государственного Бюджетного учреждения «Российский онкологический Научный центр имени Н.Н. Блохина» Министрства здравоохранения Российской Федерации, Москва
e-mail: dr.alexpr@gmail.com

Цель. Улучшить результаты лечения больных местнораспространенным нерезектабельным раком поджелудочной железы.

Материалы и методы. С февраля 2015 года по июнь 2017 выполнено 6 необратимых электропораций нерезектабельных опухолей поджелудочной железы, одна из них — в сочетании с паллиативной гастропанкреатодуоденальной резекцией. Средний возраст — 58 лет (41—68 лет). Обязательное условие — морфологическое подтверждение диагноза. Всем больным проведена предоперационная химиотерапия. В одном случае в результате индукционной терапии достигнут частичный ответ, в пяти — стабилизация по данным лучевых методов диагностики, но в двух из них отмечено значимое снижение уровня опухолевых маркеров.

Средний размер опухоли, по данным лучевой диагностики, до индукционной терапии составил 48,5 мм, перед электропорацией 41,7 мм. Количество обработанных полей — от 1 до 5 (в среднем 2,3). Подвергнуть электропорации весь опухолевый инфильтрат удалось 5 пациентам (83,3%). Послеоперационная химиотерапия с использованием гемцитабина — 6 курсов — проведена 2 пациентам. Результаты осложнения отмечены у двух больных (33,3%). Одна пациентка (16,7%) умерла на 21 день от панкреонекроза.

Результаты. Осложнения отмечены у двух больных (33,3%). Одна пациентка (16,7%) умерла на 21 день от панкреоне-

кроза с формированием парапанкреатических абсцессов. На аутопсии: в области электропорации — склеротические изменения, без опухолевых клеток. Еще у одного пациента диагностированы очаги деструкции в зоне воздействия, осуществлена санация под контролем эндоскопического ультразвукового исследования. В разные сроки наблюдения (1, 3, 4 и 12 месяцев) живы четверо пациентов — без прогрессирования заболевания. Одна больная умерла через 13 месяцев от прогрессирования заболевания.

Заключение. Необратимая электропорация — одно из немногих эффективных средств локального воздействия при нерезектабельных местнораспространенных опухолях поджелудочной железы. Для улучшения результатов лечения целесообразно сочетать метод с периоперационной химиотерапией и лучевой терапией.

Современная тактика при множественных опухолях, обусловленных синдромом von Hippel-Lindau. Особенности хирургии поджелудочной железы

В. Егоров¹, Р. Петров¹, Д. Бельцевич²

Место работы: ¹ГКБ им. братьев Бахрушиных ДЗ г. Москвы;

²Эндокринологический научный центр, 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 наблюдения и резекций поджелудочной железы у 15 пациентов с VHL.

Метод. Проспективный анализ наблюдений из базы данных ГКБ им. братьев Бахрушиных (2013—16).

Результаты. Пятнадцать пациентов с VHL находились под наблюдением в связи с опухолями ПЖ. Десять продолжают наблюдаться согласно современной концепции лечения больных с VHL в связи с размерами пНЭО, не достигших критического уровня.

Пяти пациентам 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 гепангиобластомами 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.

5. У пациентки 33 лет, перенесшей ранее удаление гемангиобластомы головного мозга, обследование обнаружило три нейроэндокринных опухоли поджелудочной железы на фоне тотального поражения железы серозными цистаденомами, три фокуса рака правой почки, один фокус рака — в левой почке, феохромоцитомы левого надпочечника. Ей одновременно было выполнена левосторонняя адреналэктомия, корпорокаудальная резекция ПЖ с сохранением селезенки, тройная резекция правой почки и резекция левой почки.

Заключение. Своевременная и максимально паренхимосохраняющая резекция ПЖ является операцией выбора при пНЭО на фоне VHL. Обширные резекции ПЖ — исключительная процедура при этом заболевании.

Как сохранить кровоснабжение печени и селезенки, не прибегая к реконструкции артерий, при опухолях тела — хвоста поджелудочной железы. Опыт 21 операции Appleby и 30 операций Sutherland- Warsaw

В.И. Егоров, Р.В. Петров, Н.С. Старостина, К.А. Дмитриева, Ю.А. Журина¹

Место работы: ¹ГКБ им. братьев Бахрушиных ДЗ г. Москвы;

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 после иссечения основных источников их артериального кровоснабжения: сохранение селезенки при тотальной дуоденопанкреатэктомии и дистальной резекции ПЖ с резекцией селезеночных сосудов (операции Sutherland — Warsaw) или сохранение артериального кровоснабжения печени и желудка при дистальной резекции ПЖ с резекцией чревного ствола (ДРПЖ РЧС, modified Appleby).

Определение интенсивности коллатерального артериального кровотока (ИКАК) облегчает предоперационное планирование и интраоперационные решения. Определение основной коллатерали и рисков, связанных с ее повреждением важны при первичных и повторных операций в отдаленные сроки после удаления основной магистрали.

Пациенты и методы. С помощью интраоперационного УЗИ, КТ и КТ-ангиографии до, во время и после 21 ДРПЖ РЧС и 30 операций Sutherland-Warsaw определялись артериальный кровоток в паренхиме печени и селезенки, тип артериальной архитектуры и диаметры основных артерий целиако-мезентериального бассейна. На основе полученных данных определялась необходимость в артериальной реконструкции и рассчитывалась степень изменения интенсивности кровотока по коллатеральным артериям.

Результаты. У пациентов, перенесших ДРПЖ РЧС, во всех случаях определялся артериальный кровоток в паренхиме печени после пережатия ОПА. В 72% случаев определялся классический тип артериальной архитектуры. У 90% панкреатодуоденальные аркады не выявлялись до операции.

Во всех случаях отмечено увеличение ИКАК через нижнюю (ие) панкреатодуоденальную (ные) артерию (и) в 2,2—8 раз, через гастродуоденальную — во всех случаях (в 1,76—5,28 раза), кроме двух.

Заключение. Интраоперационное УЗИ позволяет принять решение о необходимости артериальной реконструкции

при резекции артерий при дистальной резекции ПЖ. Расчет ИКАК позволяет объяснить почему не имеют смысла предоперационная эмболизация общей печеночной артерии и стентирование аорты перед ДРПЖ РЧС, и почему нельзя рассчитывать на коллатеральный кровоток через короткие желудочные артерии после операции Sutherland -Warshaw

Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с метастазами колоректального рака в печень

И.Б. Уваров¹, И.А. Головин¹

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

e-mail: uvarovivan@yandex.ru

Цель. Оценка непосредственных и отдаленных результатов резекций печени у пациентов с метастазами колоректального рака (МКРР) в печень.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ хирургического лечения 139 пациентов с МКРР, оперированных в период 2007—2016 гг. В зависимости от объема резекции пациентов разделили на 2 группы: I группа (65 человек), которым выполнены обширные анатомические резекции печени — правосторонняя гемигепатэктомия — 38, левосторонняя гемигепатэктомия — 27 больных; II группа (74 пациента), которым выполнены ограниченные резекции в объеме удаления сегмента или атипичной (неанатомической) резекции печени. Группы не имели статистически значимых отличий по полу и возрасту. Статистическая обработка данных проведена с применением пакета Statistica 6.0, кумулятивную выживаемость оценивали методом Каплана-Майера, сравнение кривых выживаемости — с помощью Log-Rank теста, уровень статистической значимости считался достоверным при $p < 0,05$.

Результаты. Анализ непосредственных результатов операций показал отсутствие существенных различий между группами в длительности послеоперационного нахождения пациента в стационаре (14,4 дней в I, и 14,1 дней — во II группе). Послеоперационные осложнения развились у 8 (12,3%) пациентов I группы и у 2 (2,7%) во II группе, разница статистически значима ($p = 0,029$). В группе I зарегистрированы: ТЭЛА (1), острая печеночно-почечная недостаточность (2), желчный перитонит (1), поддиафрагмальный абсцесс (1), наружный желчный свищ (3). Среди пациентов II группы в 1 случае развился поддиафрагмальный абсцесс, в 1 — наружный желчный свищ. Летальные исходы имели место у 3 больных I группы (4,6%), среди пациентов II группы летальных исходов не было (0%) ($p = 0,061$).

Хотя различия в послеоперационной летальности не достигают границы статистической значимости, прослеживается отчетливая тенденция к ее более высокому уровню в группе I, на фоне большей частоты и тяжести осложнений по сравнению с группой II. Проведен анализ отдаленных результатов лечения в зависимости от объема операции. Медиана выживаемости пациентов I группы составила 36,9 месяцев, II группы — 32,8 месяцев, разница статистически не значима ($p = 0,709$). Кумулятивная 3-летняя выживаемость пациентов I группы составила 48,1%, II группы — 49,3%; 5-летняя 36,1% и 33,9% соответственно, разница показателей статистически не значима.

Заключение. Обширные резекции печени характеризуются большей частотой и тяжестью послеоперационных ослож-

нений и тенденцией к более высокой летальности по сравнению с ограниченными резекциями. Отдаленные результаты обширных и ограниченных резекций не имеют существенных различий, что позволяет считать выполнение ограниченных резекций (при соответствующих анатомических условиях) приемлемым методом хирургического лечения у пациентов с МКРР.

Малоинвазивный метод операций при раке желудка экономически и клинически более оправдан, чем традиционный

П.С. Лесик¹, А.А. Пашаев¹, С.П. Сутурин¹, В.В. Птапский¹, Д.В. Базин¹

Место работы: ¹Филиал №3 ФГБУ «ЗЦВКГ им А.А. Вишневского» Минобороны РФ, г. Одинцово.

e-mail: pavel-lesik@rambler.ru

Цель. Изучить эффективность лапароскопических операций при раке желудка.

Материалы и методы. В госпитале выполнено 41 эндовидео-хирургическая операция из 170, включая традиционные. Лапароскопических гастрэктомий выполнено — 24, субтотальных резекций желудка с лимфодиссекцией по D2-17. Мужчин было — 26, женщин — 15. Возраст оперируемых колебался от 32 до 79 лет. Сопутствующую патологию имели 90% больных с раком желудка, в том числе 43,6% были с ИБС, 30% — с гипертонической болезнью, 19,9% — с анемией, 18,8% — с язвенным анамнезом, у 8,3% имелся другой онкологический анамнез.

Области поражения: рак кардии — 22,3%, тела желудка — 47%, выходного отдела желудка — у 30,7% больных. Из числа оперированных: 45% были с 1 «б» 2 стадией (T2N0M0), 40% — с 3 «а» стадией (T3N0M0) и 15% — с 3 «б» стадией (T4N0M0). Больных с отдаленными метастазами не было. Гистологическое заключение наблюдалось: перстневидно-клеточный рак у 32,5%, аденокарцинома у 60,4%, скирр у 3,2%, карциноид у 3% больных. Подготовка к лапароскопическим вмешательствам не отличалась от «традиционных». Операции проводились по общепринятой методике.

Результаты. Сроки операций составляли от 480 минут (в начале отработки приемов) до 280 мин в настоящее время, и при традиционном в среднем 280 минут. Имели место интраоперационные технические осложнения в виде кровотечения из линии степлерного эзофагоэнтероанастомоза, выполненного аппаратом ENDO GIA 60, остановившееся самостоятельно и нестыковка головки механического циркулярного сшивающего аппарата EEAOrYI 25, потребовавшего конверсии и открытого аппаратного шва.

Послеоперационная летальность составила 2,5% по сравнению с 10% при традиционных. Уменьшение расходов на послеоперационное ведение больных покрывает расходы на амортизацию аппаратуры и инструментов. Послеоперационный период составил при лапароскопических операциях 14 дней, а при традиционных — 20 дней. Средняя стоимость традиционной гастрэктомии в госпитале составила 36 332 рубля, а лапароскопической — 34 500 рублей, лапароскопической субтотальной резекции желудка — 29 400 рублей, традиционной — 23 660 рублей.

В среднем за 6 лет использования метода при раке желудка средний койко-день снизился на 8,8 дня, без внедрения ФАСТ ТРАК хирургии.

Заключение. По нашим данным при финансовом учете всего периода реабилитации больного и оценки качества жизни,

лапароскопические операции более экономичны, чем традиционные.

Нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы высокой степени злокачественности (Grade 3, VO3): тактика и прогноз

Д.В. Подлужный¹, О.Н. Соловьева¹, В.В. Делекторская¹, Ю.И. Патютко¹

Место работы: ¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: olesya.soloveva.1983@inbox.ru

Цель. Оценить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов нейроэндокринными новообразованиями поджелудочной железы высокой степени злокачественности (Grade 3, VO3).

Материалы и методы. Представлены результаты лечения 20 пациентов с нейроэндокринными новообразованиями поджелудочной железы высокой степени злокачественности (НЭН ПЖ G3). По результатам планового морфологического изучения материала выполнялось иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с целью верификации гистологического диагноза, а также определения степени злокачественности НЭН ПЖ (G) и индекса пролиферации опухолевых клеток Ki-67.

Результаты. Представлены 20 больных: мужчин — 11 (55%), женщин — 9 (45%), средний возраст составил 45 лет (18–78). Локализация НЭН ПЖ: в головке — 6 (30%) пациентов, в теле и хвосте — у 13 (65%) пациентов, мультицентричный рост — 1 пациент (5%). Локализованные формы заболевания диагностированы у 6 (30%) пациентов, метастазы в печени, наряду с первичной опухолью поджелудочной железы, выявлены у 8 (40%) пациентов. Выполнены следующие операции: дистальная резекция поджелудочной железы со спленэктомией — 13 (65%) пациентов. Гастропанкреатодуоденальная резекция — 5 (25%) пациента.

Панкреатэктомию с резекцией магистральных сосудов произведена 2 (5%) пациентам, в одном случае в связи с позитивным краем резекции. Комбинированные операции выполнены 6 (30%) пациентам. Синхронные метастазы диагностированы у 12 пациентов (60%). Послеоперационные осложнения — 7 пациентов (35%). Послеоперационная летальность составила 0%. Прогрессирование заболевания в отдаленные сроки отмечено у 9 (45%) пациентов. Высокодифференцированная гистологическая структура опухоли диагностирована в 14 случаях (НЭО), а низкодифференцированная — в 6 наблюдениях (НЭР).

Показатели общей выживаемости после хирургического лечения всей группы НЭН ПЖ (n=20) составили: 1-летняя — 88,4%, 5-летняя — 56,1%. Медиана безрецидивной выживаемости равна 8 месяцам. Показатели общей выживаемости больных НЭО G3 (n=14) поджелудочной железы после хирургического лечения составили: 1-летняя — 92%, 5-летняя — 59,8%. Показатели общей выживаемости в группе НЭР (n=6): 1-летняя — 80%, 5-летняя — 40%.

Заключение. Результаты хирургического лечения больных НЭН ПЖ, полученные в нашем исследовании, несмотря на крайнюю агрессивность и гетерогенность группы, обусловили приемлемые показатели отдаленной выживаемости больных НЭН G3: 5-летняя — 56,1%.

Прогностическая значимость интегрального метода оценки состояния системы гемостаза у пациентов со злокачественными новообразованиями печени

Л.М. Шишло¹, В.И. Прохорова¹, Л.А. Зайцева¹

Место работы: ¹Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

e-mail: lshishlo@rambler.ru

Цель. Оценка возможности использования интегрального метода ротационной тромбоэластометрии (ROTEM) для прогнозирования высокого риска интраоперационной кровопотери при хирургическом лечении злокачественных новообразований печени.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили данные о 50 пациентах с первичными и метастатическими злокачественными новообразованиями печени в возрасте от 47 до 73 (57,2±10,0) лет. Группу контроля составили 20 клинически здоровых лиц. Для диагностики патологических состояний гемостаза использовали четыре теста ROTEM: INTEM, EXTEM, FIBTEM и APTEM. Исследования проводились до операции. Полученные данные обработаны непараметрическими методами статистического анализа.

Результаты. В основном (72,0% случаев) кровотечения во время операции носили легкую степень тяжести. Интраоперационные кровотечения более 500 мл наблюдались у 14 пациентов: у шести — средней степени тяжести в объеме 691,7,5±128,1 мл, у двух — тяжелые в среднем объеме 1250,0±70,0 мл, у шести — массивные в среднем объеме 2450,0±1089,5 мл. Состояние «гиперкоагуляционной настроженности» выявлено у 33,0% пациентов, о чем свидетельствовало уменьшение времени образования сгустка CFT (p=0,024) в тесте EXTEM, повышение параметров плотности сгустка в разное время A10–25 (p<0,019) и максимальной плотности сгустка MCF (p<0,020) в тестах INTEM, EXTEM и FIBTEM по сравнению со здоровыми донорами.

Наблюдалось одновременное проявление тенденции к гиперфибринолизу у 18,0% пациентов, что проявлялось в повышении параметра максимального лизиса сгустка ML в тесте EXTEM в сравнении с контролем (p=0,005). При проведении анализа дооперационных значений показателей ROTEM в зависимости от объема интраоперационной кровопотери выявлена статистически значимая гипокоагуляционная направленность изменений свертывающей системы крови в группе пациентов с интраоперационной кровопотерей более 500 мл по показателям CFT (p<0,020) в тестах INTEM и EXTEM, по показателям A10–A25 (p<0,020), MCF (p<0,020) в тестах INTEM, EXTEM и FIBTEM.

Заключение. Дооперационные нарушения системы гемостаза, как гипо-, так и гиперкоагуляционной направленности, имели до 33,0% пациентов со злокачественными новообразованиями печени. Выявленная склонность к структурной и хронометрической гипокоагуляции в группе пациентов с интраоперационной кровопотерей более 500 мл позволяет использовать интегральный метод оценки гемостаза ROTEM для оценки прогноза геморрагических интраоперационных осложнений.

Применение d3 лимфодиссекции у больных раком правой половины ободочной кишки

В.Х. Башев^{1,2}, М.Г. Мутык², В.В. Балабан^{1,2}

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

Актуальность. На сегодняшний день проводятся несколько рандомизированных исследований, которые сравнивают объем лимфодиссекции D2 и D3 для рака правой половины толстой кишки. Несмотря на это в мире не выработана единая тактика хирургического лечения опухолей данной локализации.

Цель. Оценить непосредственные результаты лечения больных раком правых отделов ободочной кишки, подвергшихся гемиколонэктомии справа с D3 лимфодиссекцией и полной мезоколонэктомией.

Материалы и методы. Проанализированы непосредственные результаты использования гемиколонэктомии справа с D3 лимфодиссекцией и полной мезоколонэктомией при злокачественных опухолях правых отделов ободочной кишки у 24 пациентов.

Результаты. Полученные результаты анализа 24 гемиколонэктомий справа с D3 лимфодиссекцией и полной мезоколонэктомией позволяют оценить методику операции, как достаточное эффективное вмешательство, дающее возможность удаления значительно большего количества лимфатических узлов. Среднее количество полученных лимфоузлов на одного пациента равнялось 40. После анализа полученных данных патогистологического заключения выяснилось, что наличие метастазов в лимфатических узлах вообще выявилось в 52,2%. Наличие метастазов в апикальных лимфоузлах выявилось в 14,0%. В ближайшем послеоперационном периоде каких либо клинически значимых осложнений не возникло. Однако у пяти пациентов отмечалась незначительная лимфорея, еще у двух пациента наблюдалось воспаление послеоперационной раны передней брюшной стенки. Все осложнения относятся к I степени согласно классификации хирургических осложнений Clavien-Dindo. Летальных случаев зарегистрировано не было. Более полная лимфодиссекция обеспечивает радикализм операции и позволяет надеяться на лучшую пятилетнюю выживаемость среди пациентов, страдающих раком правых отделов ободочной кишки.

Выводы. Использование гемиколонэктомии справа с D3 лимфодиссекцией и полной мезоколонэктомией позволяет эффективно выполнять качественную лимфодиссекцию и резецировать кишку в эмбриональных слоях, удовлетворяя все требования онкологической операции без ущерба непосредственных результатов.

Роль маркеров апоптоза в прогрессировании рака пищевода

О.И. Ким¹, И.А. Новикова¹, Е.Ю. Златник¹, Е.Н. Колесников¹, Е.П. Ульянова¹, А.Л. Базаев¹, О.Г. Шульгина¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

e-mail: iftrnloi@yandex.ru

Цель. Изучить экспрессию p53, bcl-2 при раке пищевода и оценить возможность их использования для прогнозирования течения злокачественного процесса.

Материалы и методы. Исследование проведено в ткани плоскоклеточного рака пищевода больных в возрасте от 33 до 74 лет, II—III стадии. По клиническому течению больные были разделены на группы с коротким периодом до прогрессирования в 180 дней (11 больных), средним периодом в 360 дней (8 больных) и длительным в 540 дней и выше (11 больных). Иммуногистохимическое исследование проводили на срезах с парафиновых блоков. В работе использовали первичные мышиные моноклональные антитела p53, bcl-2. Окрашивание проводили с использованием автостейнера

Thermo Scientific. Для визуализации иммуногистохимической реакции использовали систему детекции Reveal Polyvalent HRP-DAB Detection System. Опухоль считали положительной по p53, если было окрашено более 25% ядер опухолевых клеток и положительной по bcl-2 при наличии цитоплазматического окрашивания более 25% опухолевых клеток.

Результаты. Нами выявлено снижение частоты p53+ экспрессии и повышение bcl-2+ экспрессии с увеличением длительности периода до прогрессирования. Обращает на себя внимание повышение в 1,1 и 1,5 раза частоты позитивной экспрессии p53+ от 180 дня к 360, и от 180 к 540 дню до прогрессирования. При этом в 1,4 раза чаще отмечалась позитивная экспрессия p53+ в сравнении между 360 и 540 днями до прогрессирования заболевания. Максимальные значения позитивной экспрессии bcl-2 выявлены у больных с длительностью периода до прогрессирования в 540 дней, данный показатель в 1,2 и 1,4 раза превышал аналогичный в группе 360 и 180 дней до прогрессирования соответственно.

Сравнительный анализ средних значений экспрессии исследованных маркеров выявил достоверное снижение доли p53+ клеток у больных с увеличением длительности периода до прогрессирования, в 1,5 раза с 180 дней до 360, и 2,2 раза с 180 до 540 дней до прогрессирования ($p \leq 0,05$). При этом доля p53+ клеток у больных в период 360 дней до прогрессирования превышала аналогичный показатель в группе 540 дней в 1,5 раза. Максимальное среднее содержание bcl-2+ клеток в опухоли пищевода отмечено у больных с периодом до прогрессирования в 540 дней, что достоверно значимо превышало показатель bcl-2+ клеток короткого периода до прогрессирования в 180 дней в 2,8 раза ($p \leq 0,05$). В 2,3 раза достоверно снижалось среднее содержание bcl-2+ клеток в опухоли с увеличением времени до прогрессирования с 180 до 360 дней ($p \leq 0,05$). Достоверной разницы значений экспрессии bcl-2 между 360 и 540 днями до прогрессирования нами выявлено не было.

Заключение. Проведенное ИГХ исследование выявило некоторые различия в частоте встречаемости и экспрессии молекулярно-биологических маркеров, контролирующих апоптоз в зависимости от различной длительности периода до прогрессирования. Выявленные различия экспрессии p53, bcl-2 в ткани плоскоклеточного рака пищевода могут быть использованы для прогнозирования течения опухолевого процесса и прогрессирования в ранние или отдаленные сроки.

Особенности локального иммунитета при раке пищевода в зависимости от поражения региональных лимфатических узлов

О.И. Ким¹, Е.Ю. Златник¹, А.Л. Базаев¹, И.А. Новикова¹, О.Н. Селютина¹, Е.Н. Колесников¹, В.С. Трифанов¹, С.В. Самаянц¹, М.А. Кожушко¹

Место работы: ¹ФГБУ РНИОИ МЗ РФ

e-mail: bazaev-adlan@mail.ru

Цель. Оценить параметры локального лимфоцитарного и цитокинового микроокружения у больных раком пищевода в зависимости от поражения региональных лимфатических узлов (ЛУ).

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 25 больных первично выявленным раком пищевода (6 женщин и 19 мужчин). Всем больным по показаниям было выполнено оперативное вмешательство. Стандартно выполняли двухзональную лимфодиссекцию. Химиолучевое лечение не проводилось.

Период наблюдения составил от 6 до 18 месяцев. При отсутствии регионарных метастазов (N0) прогрессирование заболевания отмечено у 38,5% больных. Самый ранний срок прогрессирования отмечен через 5,2 месяца, самый поздний — через 12,2 месяцев. При наличии регионарного метастазирования (N1-3) прогрессирование отмечено у 58,3% пациентов, оно возникло в сроки от 4,2 до 15,7 месяцев.

При гистологическом исследовании был выявлен плоскоклеточный рак: у 8 больных определялась G3 опухоль, у 12 — G2, у 5 — G1. Объектом изучения были фрагменты ткани опухоли, перитуморальной области (ПО) и линии резекции (ЛР). В гомогенатах тканевых образцов на проточном цитометре FACSCantoII (BD) изучали субпопуляционный состав лимфоцитов с панелью антител T-, B-, NK (CD45, CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56), содержание T-регуляторных (T-regs) клеток (CD4+CD25+CD127dim), DN- (CD3+CD4-CD8-) и NKT-лимфоцитов (CD3+CD16/56+). Результаты выражали в процентах от общего количества лимфоцитов, T-regs в процентах от CD3+CD4+ клеток. В тех же образцах оценивали удельное содержание ряда цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α) с помощью ИФА метода, результаты выражали в пг/мл/г белка.

Результаты. Отмечен ряд различий факторов локального иммунитета при различном состоянии региональных ЛУ у больных с наличием или отсутствием прогрессирования заболевания после радикального хирургического лечения. Так, у больных без поражения ЛУ при прогрессировании процесса уровень DN-лимфоцитов в опухоли оказался статистически достоверно выше, чем у больных без прогрессирования ($10,1 \pm 2,3$ и $4,9 \pm 1,0\%$ соответственно, $p < 0,05$), сходные различия наблюдались в ПО ($12,9 \pm 2,6$ и $6,6 \pm 1,7\%$ соответственно, $p < 0,05$). Прогрессирование заболевания при поражении ЛУ характеризуется возрастанием уровня NKT-клеток в тканевых образцах, статистически достоверным для ЛР, по сравнению с больными без прогрессирования ($11,5 \pm 2,8$ и $4,7 \pm 0,6\%$ соответственно, $p < 0,05$). При отсутствии прогрессирования заболевания у больных с метастазированием в региональные ЛУ выявлен более низкий уровень NKT-клеток в перитуморальной зоне, чем у больных с непораженными ЛУ ($2,7 \pm 1,2$ и $6,9 \pm 1,4\%$ соответственно, $p < 0,05$).

При прогрессировании заболевания у больных с поражением ЛУ локальные факторы иммунитета характеризуются статистически достоверно более низким уровнем CD3+CD4+ лимфоцитов в ткани ЛР, при этом возрастание уровней DN-клеток и T regs во всех исследованных образцах тканей позволяет предположить перераспределение у таких больных лимфоцитов хелперно-индукторной субпопуляции в сторону T regs, обладающих иммуносупрессивным и ростостимулирующим действием.

Локальное содержание провоспалительных цитокинов в опухоли оказалось выше при наличии прогрессирования по сравнению с больными без прогрессирования только у больных с N (+) и было статистически достоверным только для IL-8, составляя $97,9 \pm 16,2$ и $57,4 \pm 5,6$ пг/мл/г белка соответственно, ($p < 0,05$); данный показатель был в 2 раза выше также в ткани ПО. При отсутствии поражения ЛУ статистически значимых различий цитокинового состава не отмечено.

Вывод. Таким образом, прогрессирование рака пищевода сопровождается углублением тканевого лимфоцитарного и цитокинового дисбаланса, особенно выраженного при наличии метастазирования в региональные ЛУ.

Оценка показателей выживаемости при злокачественных новообразованиях (ЗН) печени в Свердловской области

А.П. Шишков¹, В.В. Петкай¹

Место работы: ¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»; ²ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (СООД)

e-mail: Chehov9@yandex.ru

Цель. Изучить показатели выживаемости больных с диагнозом ЗН печени в Свердловской области в зависимости от стадии, пола и возраста.

Материалы и методы. Нами проведен анализ данных, полученных из областного Канцер-регистра и базы данных ГБУЗ СО «СООД». Критерием отбора послужил установленный диагноз первичного ЗН печени (МКБ: C22) в 2013 и 2014 году.

Результаты. В 2013 и 2014 годах диагноз ЗН печени установлен у 275 и 313 больных соответственно, при этом в 75 (12,8%) и 94 (16%) случаях — посмертно. Отмечен рост числа заболевших на 4,4%. Также обращает на себя внимание большое число случаев посмертного установления диагнозов. Среди всех заболевших ЗН печени в 2013—2014 годах удельный вес женщин составил 48% (201 человек), а мужчин — 52% (218 человек). Отмечена закономерность, что с ростом стадии увеличивается число больных, особенно среди лиц старше 60 лет. Так, пациентов младше 60 лет в IV стадии было 51 (12%), а старше 60 лет — 141 (33,7%). 44,2% пациентов были живы более 6 месяцев после установления диагноза. Одногодичная выживаемость составила — 33,9%, двухгодичная — 27% и трехгодичная — 22,7%. Медиана выживаемости — 2,4 месяца.

Все больные моложе 60 лет с I и II стадией ЗН печени были живы более 6 месяцев. При III и IV стадиях худшим прогнозом обладали пациенты старше 60 лет и женщины. Среди посмертно выявленных больных мужчин было 53,8%, а женщин — 46,2%, преобладали лица старше 60 лет — 70,9%.

Заключение. Имеется равное распределение по полу среди заболевших ЗН печени. Худшим прогнозом в отношении выживаемости обладали возрастные пациенты, женщины, пациенты с III и IV стадиями. Отмечается большой удельный вес больных с диагнозом, установленным посмертно, особенно среди лиц мужского пола и старше 60 лет.

Маркеры системного воспаления как эффективный фактор прогноза течения метастатического рака желудка

Беляк Н.П., Кутукова С.И., Манихас Г.М., Жукова Н.В., Попова Н.В., Эрднеев С.П.

Место работы: СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

e-mail: dr.s.kutukova@gmail.com

Актуальность вопроса. Воспаление, по-видимому, является важным фактором канцерогенеза и прогрессирования многих видов злокачественных опухолей. Расчетное соотношение нейтрофилов к лимфоцитам в периферической крови (НЛИ — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс), отношение тромбоцитов к лимфоцитам (ТЛИ — тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс), С-реактивный белок (СРБ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), международное нормализованное отношение (МНО) можно оценивать и использовать как маркеры системного воспаления и прогностические показатели для многих целей: влияние на результаты выживаемости, рас-

пространенность заболевания: метастазы в лимфатические узлы и рецидивы, ответы на лечение при различных формах злокачественных новообразований.

Цель. Изучение базовых взаимосвязей между различными клиническими показателями крови (НЛИ, ТЛИ, СРБ, МНО, ЛДГ), а также определение их прогностической роли для пациентов с метастатическим раком желудка, подлежащих лекарственному лечению первой линии.

Материалы и методы. Потенциальные базовые воспалительные маркеры (тромбоциты, нейтрофилы, лимфоциты, отношение тромбоцитов-лимфоцитов, отношение нейтрофилов к лимфоцитам, сывороточный С-реактивный белок, сывороточные ЛДГ, МНО) ретроспективно проанализированы у 32 пациентов с метастатическим раком желудка (медиана возраста — 60, 50). Использован многофакторный анализ для определения прогностических факторов для общей выживаемости пациентов (ОВ). Исходные гематологические значения сравнивали с характеристиками опухоли и медианой времени выживаемости пациентов.

Результаты. Регрессионный анализ Кокса показал значительно более длительную общую выживаемость (24 мес. vs 11 мес.) у пациентов с: локализацией первичной опухоли в антральной части желудка (HR 0,45, 95% ДИ 0,25–0,80, $p=0,0065$); низким базовым уровнем лейкоцитов крови (HR 1,17, 95% ДИ 1,02–1,35, $p=0,0219$); низким базовым уровнем нейтрофилов крови (HR 1,69, ДИ 95% 1,02–1,34, $p=0,0251$). Уровень ЛДГ, СРБ, МНО не показал достоверной прогностической ценности для этой когорты пациентов. Метастатическое поражение брюшины также не оказывало существенного влияния на ОВ у пациентов с распространенным раком желудка. Пациенты с низким отношением тромбоцитов к лимфоцитам в исходном состоянии (HR 1004, 95% ДИ 10009–1,0072, $p=0,0125$) и низким (от 0 до 3,0) соотношением нейтрофилов и лимфоцитов (HR 1,8195 ДИ 1,09–2,99, $p=0,0212$) имели значительно более длительное время ОВ.

Выводы. Воспалительные гематологические маркеры могут быть простыми и полезными составляющими в прогнозе общей выживаемости пациентов диссеминированным раком желудка.

Математические модели прогнозирования непосредственных результатов лечения рака желудка

А.И. Ладур^{1,2}, А.Н. Заика^{1,2}, Б.П. Кондратюк¹, А.В. Глотов¹, М.Д. Кондаков¹, Аль Баргути Айман Ахед Абдел Джабер¹

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

Цель. Определить основные прогностические факторы непосредственных результатов гастрэктомий (ГЭ) у больных раком желудка.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили данные о 1435 больных, у которых выполнена ГЭ в Республиканском онкологическом центре им. Г.В. Бондаря (РОЦ) за 20-летний период. Из них мужчин было 954 (66,48±1,25%), женщин — 481 (33,52±1,25%). Средний возраст составил 58,6 года.

Результаты и их обсуждение. Из 1435 больных, у которых выполнена ГЭ, интраоперационные осложнения отмечены у 245 (17,1±1,0%). Создана модель прогнозирования риска возникновения интраоперационных осложнений. Из проведенного в рамках построенной логистической модели анализа следует, что риск возникновения интраопераци-

онных осложнений повышается ($p<0,001$) с увеличением числа резецированных органов и/или анатомических структур (ОШ=3,2; 95% ДИ 2,7–3,9). Послеоперационные осложнения имели место в 159 (11,1±0,8%) случаях. Для анализа риска возникновения послеоперационных осложнений использован метод построения математических моделей. Послеоперационная летальность составила 4,5±0,6%. Для проведения анализа риска летального исхода также использовали метод построения математических моделей. Из проведенного в рамках построенной логистической модели анализа следует, что риск летального исхода после проведения операции повышается ($p=0,029$) при наличии у больного осложнений опухолевого процесса до операции (ОШ=2,2; 95% ДИ 1,1–3,6). Риск летального исхода после проведения операции возрастает ($p=0,003$) также при наличии у больного сопутствующих заболеваний (ОШ=2,2; 95% ДИ 1,3–3,7). Также установлено, что риск летального исхода после проведения операции выше ($p=0,019$) при локализации опухоли в теле и кардиальном отделе желудка, а также при тотальном поражении (ОШ=2,2; 95% ДИ 1,1–4,1).

Заключение. Изучены прогностические факторы непосредственных результатов гастрэктомий, выполненных у 1435 больных раком желудка в РОЦ им. Г.В. Бондаря за 20-летний период. Доказано, что риск возникновения интраоперационных осложнений после гастрэктомий по поводу рака желудка повышается с увеличением количества резецированных органов и/или анатомических структур; риск послеоперационных осложнений — при наличии у больного сопутствующих заболеваний; риск летального исхода — при наличии у больного осложнений опухолевого процесса, сопутствующих заболеваний, при локализации опухоли в проксимальном отделе желудка или при тотальном его поражении.

Предварительный анализ переносимости и эффективности химиотерапии в комбинации с HIFU-терапией при опухолях билиопанкреатодуоденальной зоны

Л.В. Болотина¹, А.Н. Хитрова¹, А.Л. Корниецкая¹, Л.И. Москвичева¹, Е.Ю. Карпенко¹, Л.А. Королева¹

Место работы: ¹МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» МР, г. Москва, Россия
e-mail: kornietzkaya@mail.ru

Опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны составляют около 15% всех ЗН желудочно-кишечного тракта. Поздняя выявляемость, агрессивное течение с развитием клинически значимых функциональных нарушений и болевого синдрома, выраженная астенизация больных, низкая эффективность МХТ обуславливает необходимость комбинированного подхода с применением локальных и малотоксичных вариантов воздействия, таких как HIFU-терапия.

Цель. Оценить переносимость, токсичность и эффективность комбинации химиотерапии и HIFU-терапии при первичных и рецидивных опухолях билиопанкреатодуоденальной зоны.

Материалы и методы. В исследование включено 19 пациентов: 12 женщин и 7 мужчин, в возрасте от 52 до 80 лет, средний возраст 66 лет. У всех больных диагностированы первичные или рецидивные нерезектабельные опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны: рак поджелудочной железы — 13 больных; рак желчного пузыря — 3; рак внепеченочных желчных протоков — 2 человека и рак БДС с метастатическим поражением забрюшинных лимф. узлов — 1 пациент.

С учетом локализации первичной опухоли ХТ проводилась в стандартных режимах по следующим схемам: МХТ гемцитабином — 15 человек, МХТ капецитабином и XELOX по 2 человека, соответственно. Сеансы HIFU-терапии проводились в интервале между инфузионными введениями цитостатиков. Всего проведено 69 курсов ХТ и 332 сеанса HIFU-терапии.

Результаты. Основными проявлениями токсичности в процессе лечения стали: тошнота — зарегистрирована на 13% курсов; тромбоцитопения 1 ст. — на 25% курсов; тромбоцитопения 2 ст. — 15% курсов; ожог кожи 1 ст. на 3% курсов; гриппоподобный синдром — 10% курсов. У 9 из 13 пациентов отмечено уменьшение или разрешение болевого синдрома в течение 1–2 месяцев с момента начала лечения. Прогрессирование опухолевого процесса в сроки от 2 до 4 месяцев зарегистрировано у 6 пациентов: рак поджелудочной железы — 4 пациента, рак желчного пузыря и рак внепеченочных желчных протоков по 1 больному. Продолжают лечение без признаков прогрессирования в сроки от 2 до 7 месяцев 13 человек. При этом: у 7 больных зарегистрирована ЧР опухоли, что позволило выполнить ПДР у 1 пациента, СП отмечена у 6 больных.

Заключение. Комбинация химиотерапии и HiFu-терапии позволяет добиться адекватного локального и системного контроля при хорошей переносимости данного вида лечения и удовлетворительном профиле токсичности. Применение подобного подхода может быть наиболее оправдано у пациентов старшей возрастной группы, когда речь идет о сугубо паллиативном лечении.

Комплексное лечение рака грудного отдела пищевода и пищеводно-желудочного перехода: непосредственные результаты, патоморфоз

А.И. Ладур^{1,2}, Н.Г. Семикоз^{1,2}, А.Н. Заика^{1,2}, Б.П. Кондратьев¹, А.Л. Кубышевский¹, Н.В. Волкова¹, В.Ф. Гандера¹, В.В. Комендант¹, К.А. Ладур¹, Н.В. Гринько¹

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

Цель. Оценка эффективности неоадьювантной химиолучевой терапии и анализ непосредственных результатов комплексного лечения рака грудного отдела пищевода и пищеводно-желудочного перехода.

Материалы и методы. За период 2005–2016 гг. в клинике прооперировано 605 пациентов раком пищевода и пищеводно-желудочного перехода в стадии заболевания T2–4N0–1M0–1. В неоадьювантном режиме при раке пищевода проводилась лучевая терапия РОД 3 Гр, СОД 30 Гр и РОД 2,5 Гр до СОД 37,5–40 Гр + эндолимфатическая ХТ 5-фторурацил в суммарной дозе 5,0 г. С интервалом в 2–3 недели выполнялась операция. При кардиоэзофагальном раке на первом этапе проведена операция, а затем адьювантная лучевая терапия на зону удаленной опухоли РОД 2–2,5 Гр, СОД 40–45 Гр с последующими 4–6 курсами ПХТ. Всем больным выполнялась операция в объеме радикальной с двухзональной абдоиномедиастинальной лимфодиссекцией, со спленэктомией или спленосохранным вариантом, в том числе и комбинированные операции. Лечебный патоморфоз опухоли пищевода оценивался нами по критериям А.М. Mandard и соавторов, которые включают 5 степеней регрессии опухоли в зависимости от наличия остаточных опухолевых клеток и степени фиброза. Дан-

ная система оценки патоморфологического регресса рака пищевода оказалась наиболее простой и удобной для применения в условиях нашего центра.

Результаты и обсуждения. Наиболее часто выполнялись операция Льюиса — 239 (39,5%) и операция Гарлока — 116 (19,2%). Общая послеоперационная летальность составила 4,8%. Основными причинами летальных исходов были тромбозы легочной артерии, острое нарушение мозгового кровообращения, пневмония. В исследованном патогистологическом материале отмечалась клеточная реакция разной степени выраженности в ответ на проведенную неоадьювантную терапию, как в строме, так и в паренхиме опухоли. В исследуемых случаях выявилась картина существенных морфологических изменений в ответ на проведенное лечение, однако, степень выраженности и комбинация составляющих изменений отличалась.

Выводы. Применение неоадьювантной химио-лучевой терапии позволяет получить положительный эффект и создать благоприятные условия для выполнения операции. Применение разработанных в клинике функциональных (резервуарных и антирефлюксных) инвагинационных и муфтообразных анастомозов, в том числе с отдельной адаптацией слизистой пищевода, обеспечивает высокую надежность формируемых соединений, а также достойное качество жизни пациентов.

Малоинвазивные методы лечения новообразований пищевода и желудка

С.В. Козлов¹, О.И. Каганов¹, А.А. Морятов¹, А.Е. Орлов¹, А.В. Копылов¹, И.И. Круглова¹, О.К. Юданова¹, М.А. Морозова¹
Место работы: ¹ФГОУ ВПО СамГМУ Минздрава России; ГБУЗ СОКОД

e-mail: ama78@mail.ru

Актуальность исследования обусловлена необходимостью разработки и внедрения в онкологическую практику паллиативных малоинвазивных методов лечения рака пищевода и желудка, позволяющих улучшить качество и продолжительность жизни.

Цель. Оценить результаты паллиативной эндоскопической фотодинамической терапии (ФДТ) у больных новообразованиями пищевода и желудка.

Основа работы — наблюдение за результатами лечения более 200 больных злокачественными новообразованиями пищевода и желудка, которым по объективным причинам было противопоказано хирургическое лечение. Все пациенты проходили лечение (ФДТ) и дальнейшее обследование и наблюдение в СОКОД с 2006 года. Основные показания для проведения фотодинамической терапии: Рак пищевода (РП) и кардиального отдела желудка осложненный дисфагией; Рак желудка, с размером первичного новообразования менее 3 см; Рецидив (продолженный рост) рака желудка или пищевода, после проведенного ранее хирургического или лучевого лечения; Распространенный рак желудка, в комбинации с полихимиотерапией. Применяли современные отечественные фотсенситизаторы: фотогем и фотодитазин. Проводилось одно и многокурсовое лечение, с эндоскопическим контролем после ФДТ. Визуальная реакция опухоли после ФДТ, наблюдалась в 100% случаев, в виде отека, инъекции сосудов опухоли, с развитием частичного некроза или полного лизиса опухоли на 15–20 сутки. Выраженность эндоскопического эффекта зависела от исходных размеров опухоли, предшествующего лечения и дозы полученного лазерного облучения, повторные курсы получали 56 (29,5%) человек. В группе больных РП (n=74) в 19 наблюдениях (25,6%) наступило полное разрешение дисфагии, в 42 наблюдениях (56,7%)

частичное разрешение, у 13 больных (17,5%) без эффекта. Более года наблюдались 17 больных, среди них стойкая ремиссия с морфологически подтверждением в 5 наблюдениях, остальные получают повторные курсы фотодинамической терапии. Наилучшие результаты получены среди больных с объемом опухоли желудка менее 3 см. (n=22), после проведенной ФДТ наблюдали полный или частичный лизис опухоли с длительностью ремиссии от 6 до 12 месяцев; 7 (21,8%) больных наблюдались более 3 лет. Лечение больных с рецидивом опухоли после хирургического лечения оказалось эффективным у 7 больных, наблюдали частичный лизис опухоли с сохранением полноценной проходимости анастомоза, более 12 месяцев наблюдаются 3 больных (42,8%). Метод ФДТ позволяет достигать высокой степени реабилитации у больных злокачественными новообразованиями полых органов осложненных опухолевой обтурацией. Изучается возможность применения различных режимов проведения ФДТ, возможности сочетания метода с другими вариантами противоопухолевого лечения.

Изолированная химиоперфузия печени у больных с изолированным метастатическим поражением печени. Современное представление и собственные результаты

Н.А. Майстренко¹, А.И. Бабич², П.Н. Ромащенко¹, Ю.А. Побединцев², В.М. Унгурия², В.А. Кудлачев², М.И. Кизявка²
 Место работы: ¹Кафедра факультетской хирургии имени С.П. Федорова ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург;
²ГБУ «Костромской онкологический диспансер», Кострома
 e-mail: babichoms@gmail.com

Введение. Изолированная гипертермическая химиоперфузия печени (ИГХП) — методика регионарной химиотерапии, применение которой оправдано у больных с изолированным нерезектабельным поражением печени устойчивым к проведению системной химиотерапии. В настоящее время нет стандартного протокола проведения ИГХП, не унифицированы показания к ее проведению, не определено место среди других вариантов регионарной химиотерапии, отсутствуют исследования и публикации в отечественной литературе, применительно к клинической практике.

Цель. Оценить клиническую эффективность и определить место ИГХП мелфаланом и фактором некроза опухоли альфа в лечении пациентов с изолированным нерезектабельным метастатическим поражением печени (III тип), устойчивым к проведению системной химиотерапии.

Материалы и методы. Представлен анализ применения ИГХП у 8 больных с изолированным метастатическим поражением печени III типа вследствие генерализации онкологического процесса: колоректального рака — у 6 пациентов, меланомы — у 1, рака двенадцатиперстной кишки — у 1. ИГХП проводили открытым способом с использованием аппарата искусственного кровообращения и введением химиопрепаратов через гастродуоденальную артерию и забор крови из ретропеченочного отдела нижней полой вены после полной сосудистой изоляции печени, а также параллельным кровообращением для возврата крови в систему верхней полой вены.

Результаты. Ответ на проведение ИГХП был у 7 из 8 больных. Применение ИГХП позволило достичь полного патоморфоза метастазов печени у 4 больных, что подтверждено гистологическими данными, а в остальных — редукции метастатических очагов по данным СКТ органов брюшной полости. Случаев интраоперационной летальности не было, в послеопераци-

онном периоде умерла одна пациентка от тромбоэмболии легочной артерии. Остальные 7 пациентов живы в настоящее время, сроки наблюдения после проведения ИГХП составляют 3—12 месяцев.

Заключение. Изолированная гипертермическая химиоперфузия печени мелфаланом и фактором некроза опухоли альфа явилась эффективным методом регионарной химиотерапии, выполнение которого целесообразно у больных с изолированным нерезектабельным метастатическим поражением печени при неэффективности системной химиотерапии.

Терморрадиотерапия в комбинированном лечении больных раком прямой кишки

Д.А. Стародубцева¹, Ж.А. Старцева¹, С.Г. Афанасьев¹
 Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»
 e-mail: d.a-yushkova@mail.ru

Актуальность. В последние годы прослеживается тенденция к росту заболеваемости раком прямой кишки. По оценкам Международного агентства по изучению рака, отмечается резкий скачок заболеваемости в странах с исторически низкими показателями. В нашей стране численность больных раком прямой кишки в 2015 г. составила 101,8 на 100 тыс. населения, что на 44% выше по сравнению с 2005 г. В Томской области среди смертности от всех злокачественных новообразований, рак прямой кишки находится на 6-м месте среди мужчин и 8-м среди женщин на протяжении последних 3-х лет.

Современные стандарты подразумевают включение лучевой терапии в комбинированный метод лечения рака прямой кишки. Однако, не смотря на это, онкологам не удается достичь желаемых результатов у данной категории больных. Увеличение суммарной поглощенной дозы приводит к возникновению ранних и поздних лучевых реакций, усложняет хирургический этап лечения. Перспективным направлением по повышению эффективности лучевой терапии является использование радиомодификаторов. В силу своих физико-биологических эффектов электро-магнитная локальная гипертермия позволяет усилить воздействие ионизирующего излучения, не увеличивая риск развития лучевых реакций.

Цель. Определить эффективность и переносимость совместного применения локальной гипертермии и лучевой терапии в комбинированном лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки

Материалы и методы. В исследование было включено 50 пациентов с морфологически подтвержденным раком прямой кишки II—IV стадии, гистологическое заключение — аденокарцинома различной степени дифференцировки, локализация дистального полюса опухоли на расстоянии 0—8 см от Z-линии. Больные были разделены на 2 группы. Пациентам I группы (25 человек) в период с 2015 по 2017 г. проведен курс неоадьювантной дистанционной гамма-терапии в режиме мультифракционирования: 1,3 Гр × 2 раза в день, 5 дней в неделю, до СОД 54,0 Гр на аппарате Teratron Eqinox. С целью радиосенсибилизации использовался капецитабин 2 раза в сутки и локальная гипертермия 3 раза в неделю за 1 ч до сеанса облучения при t=42—44°C на аппарате Celsius TCS, всего 10 сеансов. Ретроспективно была сформирована II группа из 25 больных.

Пациенты данной группы проходили лечение в Томском НИИ онкологии в период с 2010 по 2015 г. На первом этапе

лечения пациентам проводилась дистанционная гамма-терапия в стандартном режиме фракционирования дозы: РОД 2,0 Гр, 5 раз в неделю, на фоне капецитабина 2 раза в сутки, в дни проведения лучевой терапии до СОД 55–60 Гр. Оценка эффективности лечения проводилась в соответствии с рекомендациями ВОЗ через 6 недель после окончания облучения. Лучевые реакции оценивались по шкале RTOG/EORTC (1995). **Результаты.** Все пациенты удовлетворительно перенесли лечение. В I группе общая частота лучевых реакций составила 12%, во II — 28% (I–II степени по шкале RTOG/EORTC). Оценка эффекта химиолучевой терапии проводилась по шкале RECIST через 6 недель после окончания лечения. В I группе у 2 пациентов (8%) была зарегистрирована полная регрессия первичной опухоли. Данным больным хирургическое лечение не проводилось. Во II группе, такой результат достигнут лишь у 1 пациента (4%).

Прогрессирования процесса не было в обеих группах. Частичный ответ опухоли наблюдается у 35% пациентов, получающих локальную гипертермию и в 27% в группе исторического контроля. Важным показателем также является доля сфинктерсохраняющих операций — 84% и 68% соответственно в I и II группе. К моменту окончания курса лучевой терапии у пациентов I группы признаки распространения опухоли на анальный сфинктер сохранялись только у 1 (4%) больного, а в II группе у 4 пациентов (16%). При оценке отдаленных результатов комбинированного лечения установлено статистически значимое увеличение показателей 2-летней общей и безрецидивной выживаемости у больных раком прямой кишки: безрецидивная выживаемость в основной группе составила 95,2% в контрольной группе — 78,9%, ($p=0,046$), общая выживаемость — 95% и 93% соответственно ($p=0,006$).

Заключение. Проведение дистанционной гамма-терапии и гипертермии в целом не оказывало негативного влияния на хирургический этап лечения и не ухудшало послеоперационный период. При оценке непосредственной эффективности ни в одном случае не было зарегистрировано прогрессирование заболевания. Полученные результаты лечения больных раком прямой кишки II–IV стадий с использованием курса лучевой терапии, капецитабина и локальной гипертермии в качестве радиосенсибилизаторов, позволяют расценивать программу как эффективный и безопасный метод лечения. Данный метод позволит повысить процент органосохраняющих операций, как следствие ускорить процесс реабилитации и повысить уровень жизни данной категории больных.

Экспрессии СЕА в ткани первичной колоректальной опухоли и ее метастазах

О.И. Кит¹, И.А. Новикова¹, Е.П. Ульянова¹, Ю.А. Геворкян¹, Н.В. Солдаткина¹, О.Г. Шульгина¹, П.Б. Шуликов¹, А.О. Гранкина¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия

e-mail: iftrnioi@yandex.ru

Цель. Изучить экспрессию раково-эмбрионального антигена с использованием ИГХ метода в ткани первичной опухоли и ее метастазах при КРР.

Материалы и методы. Исследование проведено в ткани КРР и его метастазах у 30 больных основной группы Т1-4N0-2M1 с отдаленными метастазами и 30 больных контрольной группы Т1-4N0-2M0 без отдаленных метастазов. У всех больных гистологический тип опухоли соответствовал G2-G3 аденокарциноме. Иммуногистохимическое исследование

проводили на срезах с парафиновых блоков. В работе использовали первичные мышинные моноклональные антитела СЕА фирмы Thermo scientific (1:1000). Окрашивание проводили с использованием автостейнера Thermo Scientific. Для визуализации иммуногистохимической реакции использовали систему детекции Reveal Polyvalent HRP-DAB Detection System. Для оценки использовалось наличие или отсутствие окрашивания опухолевых клеток СЕА, и интенсивность окрашивания: от полного отсутствия, слабого окрашивания, умеренного до яркого окрашивания.

Результаты. В нашем исследовании позитивная экспрессия СЕА+ в основной группе выявлена в 80% (24 из 30), тогда как в контроле в 56,7% случаев (17 из 30). При оценке интенсивности окрашивания СЕА в опухолях исследуемых групп выявлено, что в основной группе наиболее часто отмечен умеренный и яркий тип окрашивания (46,6% и 26,7%; против 20% и 20% контрольной группы). Тогда как в контрольной группе преобладало отсутствие окрашивания к СЕА и слабое окрашивание в 43,3% и 16,7% соответственно, против 20% и 6,7% в основной группе. В опухолях контрольной группы Т2-4N0M0 позитивная экспрессия СЕА выявлена в 52,4% случаев (11 из 21). В 66,7% случаев (6 из 9) отмечена позитивная экспрессия СЕА при Т3-4N1M0 в опухолях контрольной группы. В опухолях основной группы Т3-4aN1-2M1 позитивная экспрессия СЕА наблюдалась в 81,8% (18 из 22). В опухолях основной группы Т3-4aN0M1 позитивная экспрессия СЕА выявлена в 75% случаев (6 из 8%).

Нами проанализирована экспрессия СЕА и в метастатических лимфатических узлах при Т3-4N1M0 контрольной группы демонстрирующая, что, из 9 случаев Т3-4N1M0 в 7-и из них выявлена позитивная экспрессия СЕА в ткани лимфатического узла, что составило 77,8%. Сравнение экспрессии СЕА в первичной опухоли и метастазах в лимфатические узлы выявило увеличение числа позитивной экспрессии при наличии поражения лимфатического узла с 66,7% в опухоли до 77,8% в ткани метастатического лимфатического узла.

При Т3-4aN1-2M1 основной группы из 22 случаев экспрессия СЕА+ в метастазах в печень выявлена в 21 случае, что составило 95,5%. При Т3-4aN0M1 основной группы позитивная экспрессия СЕА в ткани метастаза в печень выявлена в 87,5% случаев (7 из 8).

Заключение. Сравнение экспрессии СЕА в первичной опухоли и метастазах в печень основной группы выявило повышение позитивной экспрессии в последних. Из 30 опухолей основной группы позитивная экспрессия СЕА в метастазах в печень выявлена в 28 случаях (93,3%). Наличие метастазов в печень привело к повышению экспрессии СЕА с 80% случаев в первичной опухоли до 93,3% в метастазах в печень.

Циркулирующие опухолевые клетки как показатель лимфо-гематогенного метастазирования при колоректальном раке

О.И. Кит¹, И.А. Новикова¹, Ю.А. Геворкян¹, Н.В. Солдаткина¹, О.Г. Шульгина¹, П.Б. Шуликов

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, Ростов-на-Дону, Россия

e-mail: iftrnioi@yandex.ru

Цель. Изучить частоту выявления и количество циркулирующих опухолевых клеток в периферической крови больных метастатическим и неметастатическим колоректальным раком.

Материалы и методы. Объектом исследования являлась периферическая кровь 23 больных КРР с отдаленными метастазами основной группы T1-4N0-2M1 и 30 больных без отдаленных метастазов контрольной группы T1-4N0-2M0. У всех больных гистологический тип опухоли соответствовал G2-G3 аденокарциноме. Анализ количества ЦОК с учетом морфологических характеристик и экспрессии маркеров адгезии эпителиальных клеток EpCAM, CD45, цитокератинов 8, 18, 19 в периферической крови выполнен с использованием системы CellSearch™ Veridex, Janssen.

Результаты. У больных колоректальным раком контрольной группы T1-4N0M0 в крови наличие клеток опухоли отмечено в 66,7% случаев (в 12 из 18). Разброс ЦОК находился в пределах от 1 до 14 клеток, в среднем составил $2,8 \pm 1,1$ и только в 25% случаев значения превысили референсные показатели в 3 клетки в 7,5 мл крови (у 3 из 12 больных). Среди больных T1-4N0M0 в 58,3% случаев преобладали те, в крови которых выявлены единичные опухолевые клетки (7 из 12). На долю больных с количеством ЦОК от 1 до 3 клеток приходилось 16,7% (2 из 12). Среди всех исследованных больных T1-4 без регионарных и дистантных метастазов опухолевые клетки в крови не были выявлены в 33,3% случаев (6 из 18).

Из 12 больных контрольной группы T1-4N1-2M0 наличие клеток опухоли определялось в 83,3% случаев (у 10 из 12). Разброс клеток находился в пределах от 1 до 10 ЦОК в 7,5 мл крови, в среднем составил $3,2 \pm 0,9$. Одинаково часто у больных T1-4N1-2M0 по 40% случаев выявлены единичные ЦОК и более 3 клеток (по 4 из 10). 20% составили больные с выявленными от 1 до 3 клеток (2 из 10). Отсутствие циркулирующих опухолевых клеток у больных T1-4N1-2M0 отмечено в 16,7% случаев (у 2 из 12).

У больных основной группы T1-4N1-2M1 клетки опухоли выявлены в 77,8% случаев (у 14 из 18 больных), с разбросом от 1 до 31 ЦОК, среднее количество которых составило $8,6 \pm 2,4$. Отсутствие опухолевых клеток отмечено у 4 из 18 больных (22,2%). Среди выявленных ЦОК преобладали те больные, в крови которых выявлено более 3 ЦОК, на их долю приходилось 64,3% случаев (9 из 14). На долю больных с уровнем ЦОК от 1 до 3 клеток приходилось 7,1% (1 из 14). Единичные клетки опухоли в крови выявлены у 4 из 14 больных (28,6%) всех больных с выявленными ЦОК T1-4N1-2M1 основной группы.

Опухолевые клетки выявлены в 80% случаев (у 4 из 5 больных) основной группы T1N0M1 в количестве от 1 до 4 ЦОК, в среднем составил $1,3 \pm 0,3$. На долю больных с количеством клеток от 1 до 3 приходилось 75% (3 из 4), тогда как доля больных с уровнем ЦОК более 3 клеток составила 25% (1 из 4). В 20% случаев основной группы T1N0M1 (у 1 из 5) опухолевые клетки в периферической крови выявлены не были.

Заключение. Проведенное нами исследование демонстрирует, что частота выявления и количество ЦОК широко варьируют у больных с наличием или отсутствием поражения регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастазов. Полученные нами результаты показывают возможность и целесообразность использования уровня ЦОК как фактора прогноза клинического течения опухолевого процесса.

Анализ результатов лечения больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени

М.М. Трандофилов¹, А.Г. Жевелюк¹, М.Н. Рудакова¹, К.Ю. Рябов¹, А.Ю. Попов¹, А.В. Ситников¹, А.В. Прохоров¹, С.В. Костырев¹, А.Н. Сизова¹

Место работы: ¹Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева

e-mail: mikhailtrandofilov@yandex.ru

В исследование были включены 319 больных с колоректальным раком с метастатическим поражением печени, стадии (по Gennari) I — 127 больных, II — 154, и III — 38 находящихся на лечении за период с 2002 по 2017 год. По нозологическим формам заболевания распределены следующим образом: рак толстой (220) и прямой кишки (99). Все больные получали комбинированное лечение. 107 больным были выполнены резекции печени: правосторонняя гемигепатэктомия — 10, расширенная правосторонняя гемигепатэктомия — 7, левосторонняя гемигепатэктомия — 9, трисигментэктомия — 33, бисегментэктомия — 29, атипичная резекция — в 19 случаях. У 84 больных на фоне проводимой полихимиотерапии, таргетной терапии нерезектабельные метастатические поражения печени были переведены в резектабельные. 121 больному была выполнена радиочастотная абляция метастазов в печени аппаратом ELEKTROTOM HIT 106 и Cool-tip мощностью 200 Ватт. 57 больным была выполнена микроволновая деструкция опухоли печени аппаратом AveCure MWG881 мощностью 34 Ватт.

В 16 случаях при локализации опухоли в толстой или прямой кишке и наличии синхронных метастазов в печени радиочастотная деструкция проводилась интраоперационно в сочетании с удалением первичного очага. В 13 случаях при синхронных метастазах в контралатеральной доле печени при выполнении резекции печени выполнялась интраоперационная термоабляция опухоли в оставшейся доли печени Термическому разрушению подвергались метастатические узлы от 0,5 до 3,5 см в диаметре.

У 89 больных с ранее удаленным первичным очагом с синхронными или метасинхронными метастазами в печени проводилась радиочастотная абляция чрескожно чреспеченочно под контролем ультразвука при этом было выполнено 285 операций, в 16 случаях под контролем видеолaparоскопии. 57 больным была выполнена микроволновая деструкция опухоли печени чрескожно чреспеченочно. Было выполнено 78 операций. У 34 больных была выполнена трансартериальная химиоэмболизация опухолей печени препаратом доксирубицин, с гепосферами 150—250 нг.

Заключение. Мультидисциплинарный подход к лечению метастатического поражения печени колоректального рака позволяет нам увеличить резектабельность больных до 35—40%. Применение локальных методов термодеструкции у соматически ослабленных больных позволяет уменьшить риск операционных осложнений за счет малотравматичности и миниинвазивности, тем самым улучшить эффективность лечения. Продолжительность жизни однолетняя составила — 73,5%, двухлетняя — 53,3%, трехлетняя — 32,1%, пятилетняя 24,6%.

Тромбозластография в оценке системы гемостаза больных колоректальным раком

М.В. Полуэктова¹, Д.В. Ерыгин¹, А.А. Карпов¹, Т.Ю. Михальская¹, Т.А. Панферова¹

Место работы: ¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

e-mail: marina48_58@mail.ru

Цель. Провести анализ параметров тромбозластограммы у больных колоректальным раком до начала лечения и определить наиболее значимые из них для оценки системы гемостаза.

Материалы и методы. Обследовано 32 пациента, больных колоректальным раком (КРР). Из них: стадия T1–T2 у 4 больных, у остальных — T3–T4. Возраст больных колебался от 32 до 79 лет (Медиана 57 лет). Группу контроля (К) составили 12 пациентов, имеющих сердечно — сосудистую патологию. Возраст больных сопоставим с исследуемой группой. Для проведения тромбозластографии (ТЭГ) использовали стабилизированную цитратную кровь в день до начала лечения в обеих группах. Исследование проводили на аппарате ТЭГ-5000 («Haemoscope Corporation», США). Основные параметры ТЭГ включали в себя показатели, отражающие динамику свертывания крови, вязко-эластические свойства образовавшегося тромба и скорость его лизиса. Всего более 20 параметров. Одновременно исследовали уровень фибриногена (ФГ) и тромбоцитов (ТРЦ) в крови на автоматических анализаторах («Elite Pro», «Beckman Coulter», США).

Результаты. Анализ полученных результатов показал, что у больных К и больных КРР большинство параметров ТЭГ укладываются в референтные интервалы, однако более 80% значений приближаются к его верхней границе и от 7 до 16% превышают ее. Уровень ФГ и ТРЦ в группе К был в пределах референтных значений. Однако у больных КРР эти показатели выходили за его пределы в 20% и 80% случаев соответственно. При сравнении значений исследуемых показателей между группами в группе КРР наблюдается укорочение времени образования сгустка (k) на 5%, увеличение максимальной скорости образования тромба (MRTG) на 7%, увеличение времени максимального тромбообразования (TMRTG) на 9%. Данные различия статистически не значимы. В то время, как увеличение максимальной амплитуды (МА) на 7% ($p \leq 0,05$), увеличение прочности сгустка (G) на 30% ($p \leq 0,05$), увеличение общего тромбообразования (TG) на 8% ($p \leq 0,05$), снижение лизиса (LY30) на 80% ($p \leq 0,01$), снижение расчетного процента лизиса (EPL) на 13% ($p \leq 0,01$) статистически значимы. У больных КРР уровень ТРЦ и ФГ превышал контрольные на 20% и 40% соответственно ($p \leq 0,05$). Величина индекса тромбодинамического потенциала (ТPI) у больных КРР превышала на 40% контрольные значения. Динамика данных показателей свидетельствует о повышении тромбообразования, прочности тромба, о снижении лизиса тромба, об увеличении вклада тромбоцитов и фибриногена в процессы гемостатического гомеостаза больных КРР. Значения исследуемых показателей не зависели от стадии заболевания.

Заключение. Использование ТЭГ в оценке системы гемостаза позволяет расширить наши представления о свойствах тромба и особенностях тромбообразования у больных колоректальным раком, оценить риски возникновения и необходимость проведения профилактических мероприятий тромботических осложнений, независимо от вида и этапа проводимого лечения.

Актуальные вопросы комбинированного лечения рака средне- и нижнеампулярного отделов прямой кишки

С.В. Васильев¹, А.В. Седнев¹, Е.Ю. Ломтева¹, Д.Е. Попов¹, Н.Г. Журавковский¹, А.Н. Клименко¹, А.В. Семенов¹

Место работы: ¹Городской центр колопроктологии, Областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия
e-mail: artem.sednev@gmail.com

Актуальность. Хирургическая тактика в отношении больных, с полным клиническим регрессом опухоли после неоадьювантного химиолучевого лечения дистальных раков прямой кишки остается предметом дискуссии.

Цель. Определение места активно-выжидательной тактики

в комбинированном лечении рака дистальных отделов прямой кишки у больных с полным клиническим регрессом после химиолучевой терапии.

Материалы и методы. С 2014 г. в Санкт-Петербургском городском центре колопроктологии неоадьювантная химиолучевая терапия проведена 117 больным раком средне- и нижнеампулярного отдела cT2-4N0-2M0. В исследование включены пациенты с локализацией нижнего края аденокарциномы в пределах 3–11 см от анального края, без отдаленных метастазов. Предоперационное стадирование производилось на основании пальцевого исследования, ректоскопии и фиброколоноскопии с биопсией, МСКТ брюшной полости и грудной клетки, МРТ малого таза. Лучевая терапия осуществлялась на линейном ускорителе SL-75-5 пролонгированным курсом стандартным фракционированием (РОД=1,8-2,0 Гр, 5 раз в неделю, СОД=45-50 ГР). В качестве химиотерапевтического компонента использовался Капексидин 1 250 мг/м²/сут. Результаты лечения оценивались через 4 и 8 недель на основании пальцевого исследования, ректоскопии и МРТ малого таза.

Результаты. У абсолютного большинства больных (79%) отмечался частичный регресс опухоли или стабилизация, им было поведено стандартное хирургическое лечение в объеме низкой передней резекции, брюшно-анальной резекции или брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. При этом у 22 (19%) больных уменьшение размеров и рестадирирование опухоли обусловило выполнение сфинктерсохраняющей операции, взамен планировавшейся брюшно-промежностной экстирпации. Полный клинический регресс опухоли был достигнут у 15 (18%) больных. У данной категории пациентов хирургическое лечение в установленные сроки не выполнялось, а проводилось активное регулярное наблюдение. Ежемесячно пациенты осматривались ректально, каждые два месяца исследовался РЭА и каждые 6 месяцев проводилось МРТ малого таза. При подозрения на рецидив опухоли выполнялась полнослойная операционная биопсия. В процессе динамического наблюдения в течение первого года у 3 (20%) больных, имевших полный клинический регресс, был диагностирован местный рецидив опухоли и проведено стандартное хирургическое лечение в объеме брюшно-промежностной экстирпации.

Выводы. Наш первый клинический опыт свидетельствует об удовлетворительных онкологических результатах динамического наблюдения и своевременной адекватной хирургической тактики у больных с полным клиническим регрессом после химиолучевой терапии резектабельных дистальных опухолей прямой кишки.

Редкий случай наблюдения мультиочаговой саркомы Капоши 12-перстной кишки у больного с ВИЧ-инфекцией

Е.Ю. Стручкова¹, И.В. Бархатова¹, В.В. Варясин¹, А.В. Воронцов¹, И.Е. Могильницкий¹

Место работы: ¹ГБУЗ г. Москвы «ГКБ №52 Департамента здравоохранения» г. Москвы
e-mail: alenka1959@mail.ru

Цель. Продемонстрировать редкий случай наблюдения саркомы Капоши 12-перстной кишки, осложненной кишечным кровотечением. У 30% больных ВИЧ-инфекцией наблюдаются клинические признаки саркомы Капоши. Поражение желудочно-кишечного тракта без кожных проявлений, как правило, бессимптомное и составляет около 5% наблю-

дений. Эндоскопическая картина поражения ЖКТ достаточно типична и представляет собой плоские пятнистые очаги темного цвета либо узлы темного цвета с втяжением небольших размеров, типично поражение верхних отделов ЖКТ, в частности желудка. Поражение 12-перстной кишки встречается по данным литературы 1:500000 случаев.

Материалы и методы. Больной 36 лет поступил в ГКБ №52 с диагнозом ЖКК. При поступлении скрыл информацию о носительстве ВИЧ-инфекции. Из анамнеза известно, что около 1 месяца назад при ЭГДС обнаружена язва желудка, энтеропатия, ассоциированная с болезнью Уиппла, при гистологии НР-ассоциированный гастрит. При поступлении жалобы на стул с примесью крови и слабость, похудение на 10 кг за последний месяц. Объективно при поступлении состояние средней степени тяжести, гипертермия до 37,4°C, подмышечная лимфаденопатия, снижение гемоглобина до 91 г/л, лейкоциты $6,1 \times 10^9$. При КТ органов брюшной и грудной полостей: множественная лимфаденопатия бронхо-пульмональных л/у, интерстициальные изменения в легких, гепатоспленомегалия. При ЭГДС рубцующаяся язва антрального отдела желудка и множественные опухолевидные блюдцеобразные образования 12-перстной кишки (от 6-7 мм до 1,8 см) с признаками состоявшегося кровотечения, выполнен комбинированный эндоскопический гемостаз (инъекционный и АПК), взята биопсия. По результатам планового гистологического исследования высказано подозрение о GIST высок риск повторного кровотечения.

Результаты. Назначена антибактериальная, гемостатическая, заместительная, антисекреторная терапия. Рассматривался вопрос об эндоскопическом удалении GIST, однако решено провести ИГХ-исследование, по результатам которого установлен диагноз саркомы Капоши В течение 9—11 дней получен положительный результат анти-HIV-AT из Московского центра по борьбе со СПИДОМ о нахождении на учете и лечении указанного пациента. На 10 сутки госпитализации больной по собственной просьбе выписан, по телефону рекомендовано назначение специфической терапии в Московском центре по борьбе со СПИДОМ.

Заключение. Данное наблюдение показывает редкость проявления поражения саркомой Капоши локально 12-перстной кишки с развитием кишечного кровотечения.

FOLFOXIRI (иринотекан, оксалиплатин, фторурацил и фолинат) в третьей и последующих линиях терапии метастатического колоректального рака

Е.В. Ледин¹, А.С. Мочалова¹

Место работы: ¹ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава РФ, Москва.

e-mail: denisovaas@mail.ru

Цель. Количество противоопухолевых препаратов, используемых в лечении метастатического колоректального рака (мКРР) ограничено, что существенно лимитирует терапевтические возможности. Мы оценили эффективность и безопасность реиндукции оксалиплатина, иринотекана и фторурацила (режим FOLFOXIRI) у пациентов в третьей и последующих линиях химиотерапии (ХТ) мКРР.

Материалы и методы. 21 пациент (возраст 49—68 лет) с морфологически подтвержденным мКРР получал ХТ в режиме FOLFOXIRI (иринотекан 165 мг/м² в 1-й день, оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день, лейковорин 400 мг/м² в 1-й день, 46-часовая инфузия фторурацила 2400 мг/м² с повторением каждые 14 дней). На предыдущем этапе лечения пациенты

получили не менее двух линий ХТ с включением оксалиплатина, иринотекана и фторпиримидинов. Оценка эффективности противоопухолевого лечения проводилась каждые 2 месяца на основании критериев RECIST, редакция 1.1. Первичной целью являлась выживаемость без прогрессирования, вторичными — частота объективного ответа и безопасность.

Результаты. Всего проведено 157 курсов ХТ, в среднем каждому пациенту 7,5 курсов. На момент среза данных четверо пациентов продолжало лечение. У 85,7% (n=18) достигнут контроль над опухолью, включающий в себя частичный ответ в 23,8% случаев (n=5) и стабилизацию процесса в 61,9% (n=13). Полного регресса опухоли не отмечалось. Прогрессирование заболевания при первом контрольном обследовании зарегистрировано в 14,3% случаев (n=3). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,6 месяцев (2—17 месяцев). Причинами завершения лечения во всех случаях являлось прогрессирование заболевания при отсутствии прекращения лечения в связи с непереносимой токсичностью. Наиболее частыми побочными эффектами являлись нейтропения III—IV степени (47,8%), включая 5 случаев (3,1%) фебрильной нейтропении, диарея (19,7%), периферическая сенсорная нейропатия (9,6%), тошнота (19,1%).

Выводы. Реиндукция оксалиплатина, иринотекана и фторурацила (FOLFOXIRI) в третьей и последующих линиях лечения мКРР обеспечивала значимый противоопухолевый эффект в отношении ВБП и безопасности. Подобный подход существенно расширяет терапевтические возможности при мКРР и способствует увеличению продолжительности жизни пациентов.

Экспрессия рецепторов тиреоидного гормона в опухолевой ткани колоректального рака

И.В. Соболев¹, А.К. Иванова², Р.И. Глушаков³, Б.Н. Котив³, Н.И. Тапильская⁴

Место работы: ¹Санкт-Петербургский КНПЦ СВМТ (онкологический), Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский ГКОД, Санкт-Петербург; ³Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург; ⁴Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет МЗ РФ

e-mail: tapnatalia@yandex.ru

По данным ранее выполненного популяционного исследования по типу «случай контроль» длительно протекающий гипертиреоз в анамнезе, в том числе субклинический, увеличивает риск возникновения колоректального рака в несколько раз (ОР=5,7; 95% ДИ 2,98–6,95). Однако в настоящее время появляются данные, что нарушение соотношения изоформ рецепторов тиреоидных гормонов (TR) является предиктором опухолевой прогрессии.

Задача исследования. Изучить корреляционные взаимоотношения между экспрессией рецепторов тиреоидных гормонов в опухолевой ткани колоректального рака (КРР) и продолжительностью безрецидивного периода (БРП) у больных КРР.

Материалы и методы. В исследование включено 67 больных КРР (36 женщин, 31 мужчина) С стадии по Дюку (T1–4N1–3M0) стадии заболевания, получивших первичное хирургическое лечение и 9—12 циклов адъювантной химиотерапии по схеме FolFox, у всех пациентов эффект от лечения расценен как полный ответ. Контроль рецидива заболевания начинал проводиться 1 раз в 3 месяца или в случае обращения пациента за медицинской помощью. По продолжительности БРП все больные КРР были разделены на 2 группы: БРП — от 12-х до 18-ти месяцев (n=30, медиана — 16,6 месяцев), I группа,

и БРП — от 24 до 48 месяцев ($n=37$, медиана — 38,2 месяца), II группа. Проводилось изучение экспрессии альфа- (TRa) и бета-изоформ (TRb) рецепторов тиреоидных гормонов в материалах первичной опухоли, полученной при первичном хирургическом лечении. Проводку гистологического материала осуществляли по стандартной методике, экспрессия определялась с использованием соответствующих антител anti-TRa и anti-TRb (производитель Abcam). Определение уровней экспрессии выполнялось по методу McCarthy. Статистический анализ включал в себя оценку среднего значения признака со стандартной ошибкой среднего, для оценки межгрупповых различий использовали парный U_d — критерий (Вилкоксона).

Результаты. Уровни экспрессии маркера TRa и TRb у пациентов I и II группы составили $96,7 \pm 20,7$ и $56,1 \pm 24,2$ Hscore ($p < 0,05$), $38,7 \pm 27,4$ и $78,6 \pm 16,4$ Hscore ($p < 0,05$), при этом негативная экспрессия TRb имела место в 56,7% и 29,7% случаев у пациентов I и II групп соответственно.

Выводы. Таким образом, снижение экспрессии TRb и увеличение экспрессии TRa коррелировало с неблагоприятным исходом заболевания.

Органосохранное ведение больных раком прямой кишки при достижении полного клинического ответа на проведенную химиолучевую терапию: концепция «смотри и жди»

А.В. Кочатков¹, В.К. Лядов^{1,3}, А.З. Негардинов¹, Е.В. Ледин², Г.Р. Семидикова⁴

Место работы: ¹Отделение общей онкологии и колопроктологии КБ№1 ГК МЕДСИ; ²Отделение клинических исследований и химиотерапии с дневным стационаром ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России ³ФГБОУ ДПО РМАПО, кафедра онкологии *e-mail:* 7510803@gmail.com

Цель. Проанализировать результаты лечения больных с полным клиническим и/или морфологическим ответом рака прямой кишки на проведенную предоперационную химиолучевую терапию (ХЛТ).

Материалы и методы. В отделение хирургической онкологии ФГАУ «ЛРЦ» с 01.01.2014 по 31.12.2016 радикальное оперативное лечение проведено 205 пациентам с опухолевыми заболеваниями прямой кишки. При M0 статусе показаниями к проведению неoadъювантной терапии являлись T3-T4 опухоли, N1—2 статус, а также рак нижнеампулярного отдела прямой кишки (за исключением T1). Использовался «классический» курс. Критерии полного ответа: отсутствие определяемой опухолевой ткани как при пальцевом исследовании, при МРТ малого таза и проктоскопии (колоноскопии), отсутствие отдаленного метастазирования.

Результаты. Включено 30 пациентов, достигших полного клинического и/или морфологического опухолевого ответа. 17 пациентов (группа 1), у которых достигнут полный клинический ответ на проведенную ХЛТ. У 13 оперированных пациентов (группа 2) с частичным опухолевым ответом диагностирован полный морфологический опухолевый ответ. В группе 1, двое пациентов поменяли свое решение и оперированы. У обоих пациентов верифицирован полный морфологический ответ. Другие 2 пациентов приняли решение оперироваться в других лечебных учреждениях. У одного пациента отмечен частичный морфологический ответ; у другой — с осложненным течением послеоперационного периода диагностирован

полный морфологический ответ. Продолжительность наблюдения за этими больными составила $16,5 \pm 8,1$ мес. У 2 пациентов в отдаленном периоде развились тяжелые осложнения сопутствующих заболеваний. Прогрессирование (солитарный метастаз печени) выявлен у 1 пациента (оперирован). У 13 больных, оперированных после ХЛТ, при окончательном гистологическом исследовании выявлен полный морфологический ответ. Средняя продолжительность наблюдения — $12,6 \pm 6,5$ месяцев. Признаков локального рецидива заболевания не выявлено. У 1 пациентки диагностированы метастазы легких. У 1 пациента через 8 месяцев развился острый инфаркт миокарда. Таким образом, прогрессирование заболевания отмечалось как среди оперированных больных, так и в группе «смотри и жди».

Заключение. Назрела необходимость переоценки критериев выбора «рациональной тактики» ведения пациентов раком прямой кишки. Концепция «смотри и жди» должна быть одной из допустимых опций при достижении полного клинического опухолевого ответа.

Муцинозный подтип колоректального рака и его клиничко-морфологические особенности

Н.П. Беляк¹, С.И. Кутукова¹, Г.М. Манихас¹, Н.В. Жукова¹, Н.В. Попова¹, С.П. Эрднеев¹

Место работы: ¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург *e-mail:* dr.s.kutukova@gmail.com

Цель. Муцинозный рак представляет собой редкую и особую форму колоректального рака (КРР), обнаруженного у 10—15% пациентов с КРР. Муцинозный рак отличается от аденокарциномы клиническими и гистопатологическими характеристиками. Дискуссия о прогностических последствиях муцинозной опухоли у пациентов с КРР продолжается, исследуются предсказательные последствия муцинозного гистотипа опухоли в отношении ответов на общепринятые методы лечения КРР, такие как химиотерапия, лучевая терапия и химиолучевая терапия, а также вероятность, локализацию и тяжесть метастазирования. Изучение этих важных вопросов может повлиять на возможность адаптировать стратегии лечения, которые наилучшим образом отвечают потребностям этих отдельных пациентов.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 40 пациентов с верифицированным диагнозом: Муцинозный рак ободочной кишки, 12 мужчин (30%) и 28 женщин (70%). У 11 пациентов (27,5%) первичная опухоль локализовалась в правом фланге ободочной кишки, у 29 пациентов (72,5%) — в ее левом фланге. 24 пациента из 40—60% — при первичной постановке диагноза имели метастатический процесс, причем у 16 пациентов (66,7%) — было зарегистрировано метастатическое поражение брюшины. 24 пациента (60%) на этапе исходной оценки имели сыровоточный уровень таково-эмбрионального антигена (РЭА) в пределах референсных значения, у 16 пациентов (40%) уровень РЭА был повышен уже на этапе до начала лечения. 9 пациентов из 40 (22,5%) не получали циторедуктивного хирургического вмешательства, 12 пациентам (30%) было произведено одно, а 19 (47,5%) — два и более циторедуктивных хирургических вмешательств. Перитонэктомия в рамках циторедуктивного хирургического вмешательства была проведена 9 пациентам (56,25%) из 16 с поражением брюшины.

Результаты. Медиана ОВ составила 60 месяцев (95% ДИ от 29 до 109 месяцев). При построении модели Кокса зависимости общей выживаемости от возраста пациентов, локализации опухолевого процесса, критерия Т по TNM-стадированию, наличию или отсутствию метастатического поражения висцеральных органов или брюшины, уровня сывороточного РЭА на этапе исходной оценки и проведения циторедуктивного хирургического вмешательства, выявлена статистическая достоверность всей модели — $p=0,0067$. Достоверное влияние на общую выживаемость пациентов с муцинозным раком толстой кишки оказали наличие метастатического поражения брюшины ($p=0,0173$) и проведенное циторедуктивное хирургическое вмешательство ($p=0,0133$).

Медиана общей выживаемости пациентов, которым циторедуктивное хирургическое вмешательство не проводилось, составила 24 месяца (95% ДИ от 13 до 28 месяцев); медиана общей выживаемости в группе пациентов, которым было проведено только 1 циторедуктивное хирургическое вмешательство составила 109 месяцев (95% ДИ от 24 месяцев); а медиана общей выживаемости пациентов, которым проводилось 2 и более циторедуктивных хирургических вмешательств в настоящий момент еще не достигнута, при общем времени наблюдения 109 месяцев. Разница между сравниваемыми группами достоверна, $p=0,0105$. Медиана общей выживаемости пациентов без метастатического поражения брюшины составила 109 месяцев (95% ДИ -), и достоверно ($p=0,0206$) отличалась от медианы общей выживаемости, у которых поражение брюшины было зарегистрировано: медиана составила 41 месяц (95% ДИ от 28 до 52 месяцев).

Локализация первичной опухоли в правом или левом фланге ободочной кишки значимого влияния на выживаемость не оказала ($p=0,6502$). Однако медиана общей выживаемости у пациентов, первичная опухоль которых локализовалась в правом фланге кишки еще не достигнута, а медиана общей выживаемости пациентов с локализацией первичной опухоли в левом фланге ободочной кишки составила 52 месяца (95% ДИ от 29 до 109 месяцев), что позволяет говорить о наличии уверенной тенденции лучшей выживаемости у пациентов с локализацией первичной опухоли в правом фланге кишки. Уровень РЭА на этапе исходной оценки также не оказал значимого влияния на выживаемость пациентов ($p=0,1268$), однако имеется уверенная тенденция в лучшей выживаемости пациентов, которые имели первоначальный нормальный уровень данного сывороточного маркера: медиана общей выживаемости у них составила 109 месяцев (95% ДИ от 41 месяца). Медиана общей выживаемости у пациентов с повышенным уровнем РЭА на этапе исходной оценки составила 52 месяца (95% ДИ от 24 до 60 месяцев). Пациенты с отсутствием метастатического висцерального поражения также имели тренд к более высоким показателям общей выживаемости ($p=0,3961$): медиана общей выживаемости у этой группы пациентов еще не достигнута. А медиана общей выживаемости пациентов с метастатическим поражением внутренних органов составила 52 месяца (95% ДИ от 29 до 109 месяцев). Проведенный поданализ у пациентов с поражением брюшины, также не позволил выявить достоверного влияния проведенной перитонэктомии на общую выживаемость ($p=0,5487$). Медиана общей выживаемости у пациентов с поражением брюшины, которым была произведена перитонэктомия составила 60 месяцев (95% ДИ от 41 до 60 месяцев), а медиана общей выживаемости пациентов с поражением брюшины без перитонэктомии в анам-

незе — 52 месяца (95% ДИ от 29 до 109 месяцев). Данные показатели позволяют говорить только о малозначительном тренде в улучшении выживаемости у тех пациентов с поражением брюшины, которым была проведена перитонэктомия. Не было получено и достоверных данных о влиянии основных демографических показателей: возраста и пола пациентов, на их общую выживаемость. Анализ влияния пола пациентов позволил выявить уверенный тренд в лучшей выживаемости пациентов мужчин с муцинозным раком ободочной кишки по сравнению с пациентками-женщинами, однако полученные данные статистически недостоверны — $p=0,4817$.

Медиана общей выживаемости мужчин составила 109 месяцев (95% ДИ от 28 месяцев), а женщин — 52 месяца (95% ДИ от 28 до 60 месяцев). Анализ возрастных подгрупп показал, что пациенты более молодого возраста имеют более высокие показатели выживаемости по сравнению с пациентами старших возрастных групп, однако данные различия статистически недостоверны — $p=0,3341$. Медиана общей выживаемости пациентов молодого возраста (подгруппа 1) в настоящий момент еще не достигнута, однако данная подгруппа была крайне малочисленная — критериям молодого возраста соответствовали только 4 пациентов из общей когорты. Медиана общей выживаемости пациентов среднего возраста (подгруппа 2) составила 109 месяцев (95% ДИ от 52 месяцев), а пациентов старших возрастных групп (подгруппа 3) — всего 41 месяц (95% ДИ от 24 до 47 месяцев).

Заключение. Таким образом, можно уверенно сказать, что гистологический муцинозный подтип КРР, является уникальным прогностическим фактором в течении злокачественных аденокарцином толстой кишки.

Сравнение эффективности анти-EGFR терапии у пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) при правосторонней и левосторонней локализации опухоли

Л.В. Болотина¹, А.А. Пайчадзе¹, А.Л. Корниецкая¹, Е.Ю. Карпенко¹

Место работы: ¹МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, г. Москва, Россия
e-mail: karpenko.elena@inbox.ru

Цель. Оценить непосредственную эффективность анти-EGFR терапии у пациентов с мКРР в зависимости от локализации первичного опухолевого очага.

Материалы и методы. С 2005 по 2016 г. в нашем отделении проведено комбинированное лечение 70 больным мКРР; у 20 (28,6%) из них опухоль определялась в правых отделах толстой кишки, у 50 (71,4%) — локализовалась в левых отделах. Наличие «дикого» типа гена семейства RAS, позволило добавить к стандартной химиотерапии анти-EGFR антитела 28 пациентам: 6 пациентам с правосторонней локализацией опухоли (группа 1) и 22 пациентам — с левосторонней локализацией (группа 2). Распределение по полу и возрасту в группе 1: 5 женщин, 1 мужчина в возрасте 52–68 лет (медиана 58 лет). В группе 2: мужчины — 14 человек, женщины — 8, в возрасте от 33 до 73 лет (медиана 55 лет). Гистологический вариант опухоли в группе 2 был представлен G2 аденокарциномой у 14 пациентов, G1 — у 2, G3 — у 3. Муцинозный тип строения — у 3 пациентов. В группе 1 у 3 пациентов диагностирована G2 аденокарцинома, у 2 — муцинозная аденокарцинома, у 1 — аденокарцинома G3.

Результаты. Проведение анти-EGFR терапии в комбинации с FOLFOX6/FOLFIRI позволило 13 (59,1%) пациентам группы 2 выполнить циторедуктивное оперативное вмешательство на печени в радикальном объеме. Следует отметить, что у 12 (92,3%) больных данной группы опухолевый процесс носил синхронный характер. В группе с правосторонней локализацией опухоли и изолированным метастатическим поражением печени R0 резекции удалось реализовать лишь у 2 (33,3%) пациентов, также с синхронным поражением. У большинства пациентов, которым удалось реализовать комбинированное лечение, гистологическая структура опухоли была представлена аденокарциномой G2 (66,7% в группе 1 и 72,7% в группе 2).

Выводы. Опираясь на данные литературы и полученные результаты лечения, можно предположить, что локализацию первичной опухоли следует рассматривать как один из предиктивных факторов эффективности терапии мКРР. С учетом доказанной эффективности современных лечебных режимов представляется перспективным и оправданным использование комбинации цитостатиков с анти-EGFR антителами у больных мКРР с левосторонней локализацией первичного опухолевого очага, и дает возможность повысить радикализм последующего хирургического вмешательства. Однако, небольшое число наблюдений позволяет сделать только предварительное заключение и требует проведения дальнейших исследований.

Результаты комплексного лечения метастазов колоректального рака в печени

А.В. Важенин¹, Н.В. Кузьянина¹, А.В. Привалов¹, А.А. Антонов¹, А.Н. Устинов¹, Е.С. Павленко¹

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

e-mail: natakuzialara1990@mail.ru

За последние 20 лет заболеваемость колоректальным раком (КРР) увеличилась более чем на 15% и составила 535 тыс. новых случаев за 2014 г. В России КРР занимает 3-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. Поэтому так актуальны новые методы и подходы в лечении данной группы пациентов.

Цель работы. Оценить результаты комплексного подхода в лечении метастазов колоректального рака в печень.

Материалы и методы. В исследование включены 103 пациента больные КРР с метастазами в печень. Из них 57 мужчин (55,3%) и 46 женщин (44,6%). Возраст от 32 до 76 лет. Средний возраст 54 года. С I стадией — 9 пациентов (8,73%). II стадия — 27 пациентов (26,2%). III стадия — 18 пациентов (17,5%). IV стадия — 49 пациентов (47,5%). Синхронные метастазы у 47,57% (n=49), метохронные метастазы у 52,4% (n=57). Билобарное поражение — 19,5% (n=20), монолобарное — 80,6% (n=83). В условиях нашего лечебного учреждения были выполнены различные варианты хирургического лечения метастазов в печени: Split in situ — 6,7% (n=7), атипичные резекции — 33,9% (n=35), анатомические резекции печени — 59,2% (n=61): правосторонняя гемигепатэктомия — 14,5% (n=15), левосторонняя гемигепатэктомия — 10,6% (n=11), — би-, три-, сегментэктомии — 33,9% (n=35). В послеоперационном периоде 72,8% (n=75) пациентам проводилась адъювантная химиотерапия. Общую наблюдаемую выживаемость рассчитывали по методу Каплан-Майера.

Результаты. Анализ 3-летней выживаемости выявил четкую зависимость эффективности лечения от метода и объема

хирургического лечения, что позволило разделить больных на 2 группы: тем кому выполняли экономные резекции печени и те, кому расширенные резекции.

По количеству очагов в печени выделено три группы: солитарные, единичные и множественные метастазы. 3-летний показатель выживаемости при выполнении расширенных резекций печени, солитарных метастазов 62,5+/-4,1%. При экономных резекциях солитарных метастазов, выживаемость составила 32,4+/-13,7%. Экономные резекции единичных метастазов 28,1+/-11,3%. При расширенных резекциях единичных метастазов печени, 37,5+/-5,3%. При расширенных резекциях множественных метастазов 16,6+/-3,4%. Послеоперационные осложнения составили 19,4% (n=20). Послеоперационная летальность — 9,7% (n=10). При расширенных резекциях печени, общее число осложнений составило 51,9%. При экономных резекциях 48,1%. Медиана выживаемости, при использовании расширенных резекций множественных метастазов в печень, составила 15,8 мес., тогда как расширенные резекции солитарных метастазов 37,2 мес. При I стадии заболевания безрецидивная выживаемость — 25,8 мес. При II стадии — 24 мес, III стадии — 19,1 мес, при IV стадии — 14,1 мес. Общая 3-летняя выживаемость при I стадии составила — 68,2%; II стадии — 51,8%; III стадии — 32,8%; IV стадии — 22,4%.

Выводы.

1. Применение хирургического удаления метастазов в печени при КРР, на одном из этапов лечения, статистически значимо повышает его эффективность, как при солитарном, так и множественном метастатическом поражении печени по сравнению только с консервативными методами.
2. Допустимый уровень послеоперационных осложнений.
3. Наиболее высокий 3-летний показатель выживаемости, получен после расширенных резекций печени, при солитарном поражении 62,5+/-4,1%. Низкий показатель при расширенных резекциях с множественными метастазами в печень 16,6+/-3,4%, а также экономные резекции единичных метастазов 28,1+/-11,3%.
4. Высокие показатели отдаленной выживаемости.
5. Высокая безрецидивная выживаемость.

Системный подход изучения иммунитета пациентов с колоректальным раком, основанный на многофакторном моделировании

С.В. Зацаренко, Е.Г. Кузьмина, Т.Ю. Мушкарина, Т.В. Константинова, В.Г. Курасова, О.Е. Ватин, Г.С. Неприна, Н.П. Сироткина

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

e-mail: vesper04@mail.ru

Цель. Систематизировать сложный многокомпонентный комплекс взаимодействующих клеточных структур иммунной системы, для выявления скрытых связей взаимодействующих компонентов, используя методы многофакторного моделирования.

Материалы и методы. Для структурирования иммунного статуса 128 больных колоректальным раком, КРР, применен метод главных компонент, МГК. Метод последовательно выделяет главные компоненты, ГК, с учетом их вклада в общую картину иммунного ответа. Каждая ГК представляет собой комплекс наиболее значимых иммунологических пока-

зателей с учетом связи и силы их взаимодействия. Иммуный статус охарактеризован 42 показателями крови, характеризующими состояние Т-, В-, NK-клеточного иммунитета, фагоцитоза и их функциональной активности. Статистическая обработка выполнена в «Statistica 8.0».

Результаты В анализ включены восемь ГК, описывающие 88% информации об основных взаимодействиях между 42 показателями иммунитета. 1ГК выделяет высокую значимость состояния Т-клеточного иммунитета, взаимосвязи между Т-хелперами, Т-киллерами (CD3, CD4, CD8) уровнем их активации, в том числе через домен апоптоза (CD3 HLA-DR, CD3 CD95, CD4 CD95) и уровнем регуляторных Т-клеток, Т-reg (CD45 CD4 CD25 CD127-). Ее вклад в общее состояние иммунитета составляет 20%. 2ГК отражает снижение количества Лф путем их гибели и апоптоза Т-клеток с участием цитокинов IL-10 и IL-6, что приводит к преобладанию относительного и абсолютного числа В-лимфоцитов (вклад 10%). 3ГК отражает баланс и гибель Т-хелперов и Т-киллеров с участием Т-reg (вклад 12%). В 4ГК выявляется обратная взаимосвязь Т- и NK-клеток. При высоком уровне Т-клеток (CD3, CD4) наблюдается повышение их гибели (за счет индукции апоптоза) и рост NK-клеток (вклад 12%). 5ГК характеризует состояние фагоцитоза при КРР (вклад 8%). 6ГК отражает значимость активации Т-клеток через комплекс HLA-DR (CD3 HLA-DR) (вклад 10%). 7ГК отражает участие Т-reg в преобладании клеточного (РБТЛ) или гуморального (Ig M, A, G классов) иммунного ответа с участием цитокинов (IF γ , TNF α) (вклад 5%). 8ГК выделяет прямые и обратные связи цитокинов (IL-6, TNF α , IF γ , IF α) между собой, с количеством В-клеток и уровнем IgG и IgA классов (вклад 5%).

Заключение. Выполненные исследования подтвердили известные закономерности и выявили новые ключевые обобщающие характеристики взаимодействия клеток и цитокинов при КРР. Показана целесообразность применения этого метода для расширения исследовательских подходов в практической медицине

Колоректальный рак: совершенствование диагностики и лечения

Р.А. Мурашко¹, Л.Г. Тесленко¹, Л.Л. Степанова¹

Место работы: ¹ФГБУ «Клинический онкологический диспансер №1», г. Краснодар, Россия
e-mail: tsokur@kkod.ru

Цель. Анализ динамики показателей, отражающих качество онкологической помощи (КОП) больным с колоректальным раком (КРР) в Краснодарском крае (КК) за период 2006–2015 гг.

Материалы и методы. Проведен расчет основных статистических показателей, изучены данные о 24 265 пациентах с впервые выявленным КРР (база данных Популяционного ракового регистра КК) за 2006–2015 гг. Интегративным показателем КОП является выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО): наблюдаемая выживаемость (НВ) показывает долю пациентов из впервые выявленных за временной интервал, переживших контрольный срок, скорректированная выживаемость (СВ) — долю больных, умерших только от изучаемой онкопатологии. Проведен расчет показателей однолетней и пятилетней НВ и СВ.

Результаты. Показатель заболеваемости (на 100 тыс. населения) достоверно ($p < 0,05$) повысился за 10 лет: по раку ободочной кишки на 27,4%, по раку прямой кишки — на 18,3%, показатель смертности существенно не изменился. Увеличилась доля пациентов, выявленных активно:

в 6 раз при ЗНО ободочной, в 5,4 раза — прямой кишки. Доля пациентов с I–II стадией выросла при ЗНО прямой кишки на 2,3%. Доля морфологической верификации увеличилась на 6,2% при ЗНО ободочной и на 10,2% — при ЗНО прямой кишки. Одногодичная летальность (ОЛ) снизилась при ЗНО прямой кишки на 14,3%. Доля охвата радикальным лечением (от подлежащих) при ЗНО ободочной кишки увеличилась на 11,3%. Пятилетняя НВ и СВ при КРР достоверно увеличилась на 7,8% и 12,6%. Отмечается достоверное повышение одногодичной НВ и СВ при I стадии (на 8,5% и 8,1%), СВ при II и III стадиях (на 4,7% и 6,7%). Пятилетняя НВ при I стадии увеличилась на 14,7%, СВ — на 8,8%, при II стадии — НВ повысилась на 7,6%, СВ — на 13,4%. При III стадии отмечается достоверное повышение пятилетней СВ (на 14,7%). При IV стадии показатели как НВ, так и СВ одно- и пятилетний интервал наблюдения без достоверных изменений. Пятилетний период переживают не более 10% пациентов с КРР IV стадии.

Заключение. За 10 лет в КК на фоне прироста заболеваемости идет улучшение активной выявляемости и морфологической диагностики КРР. Внедрение новых технологий и комбинированного подхода к лечению КРР в онкоучреждениях КК способствовало улучшению ОЛ и выживаемости. Прогноз выживаемости при IV стадии КРР остается неблагоприятным. Для повышения уровня ранней диагностики КРР требуется внедрение эффективных скрининговых методов.

Мутационный статус гена KRAS и прогрессирование колоректального рака

Д.И. Водолажский¹, Я.С. Енин¹, Ю.А. Геворкян¹, Н.В. Солдаткина¹, П. Шуликов¹, С.Б. Панина¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

e-mail: molcancer@yandex.ru

Колоректальный рак (КРР) является наиболее распространенным злокачественным заболеванием желудочно-кишечного тракта, которое занимает четвертое место среди мужчин и третье место среди женщин по всему миру, что составляет более 1,2 миллиона зарегистрированных новых случаев и 0,6 миллиона смертей в год [Li Z-Z., Wang F. et al., 2016]. У половины пациентов с КРР развиваются метастатические поражения, и, несмотря на существующие варианты лечения, прогноз для таких пациентов по-прежнему неблагоприятен. В настоящее время мутации гена KRAS идентифицируются при клиническом лечении метастатического КРР как часть рутинного тестирования перед терапией ингибиторами EGFR. **Цель.** Анализ частоты проявлений соматических мутаций в гене KRAS в опухолевых образцах пациентов с колоректальным раком, а также оценка потенциальной взаимосвязи между мутациями KRAS и риском развития метастазов.

Материалы и методы. В данное исследование были включены 1153 пациента с диагнозом колоректальный рак (аденокарцинома), получавших плановое лечение в ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ. Большинство пациентов (78,2%) характеризовались поздними стадиями колоректального рака (III–IV) и наличием метастазов (81,5%). Медиана возраста пациентов составила 60 лет, размах — от 30 до 89 лет. Все образцы ДНК были выделены фенол — хлороформной экстракцией из FFPE-блоков. Тестирование образцов на наличие/отсутствие 7 активирующих SNP-мутаций во втором экзоне гена KRAS проводили методом Real-Time PCR с использованием набора реактивов «Real-time-PCR-KRAS-7M» (Биолинк, Новосибирск), согласно

инструкции производителя (уровень чувствительности набора — 5%). Различия в частотах встречаемости мутаций гена KRAS в группах пациентов, разделенных по полу и возрасту, сравнивались с использованием непараметрического χ^2 -критерия. Для оценки потенциального влияния мутационного статуса гена KRAS на риск развития метастазов был использован метод бинарной логистической множественной регрессии. Значения $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые. Все статистические анализы проводились в пакете IBM SPSS Statistics v. 23,0.

Результаты. SNP-мутации в гене KRAS были обнаружены у 33,5% больных, при этом наиболее распространенной мутацией была замена G12D (12%). Менее распространенными обнаруженными мутациями KRAS были: G13D (6,7%), G12V (5,1%), G12A (3,9%), G12C (2,5%), G12S (2,0%), G12R (1,3%). Частоты проявления мутаций в гене KRAS у пациентов с колоректальным раком без деления на гендерные группы и у мужчин в разных возрастных группах не отличались между собой. Наоборот, у женщин старше 55 лет частота мутаций гена KRAS была значимо выше по сравнению с пациентами более молодого возраста, т. е. менее 55 лет ($\chi^2=6,11$, $p=0,0135$). Регрессионная модель только с мутациями гена KRAS в качестве потенциальных предикторов прогрессирования колоректального рака не показала достоверного влияния ни одного из вариантов мутаций на риск развития метастазов ($p > 0,05$). Однако, после включения в модель клинико-патологических характеристик пациента (пол, возраст, стадия и степень дифференцировки), была обнаружена очень близкая к достоверной связи с прогрессированием (метастазированием) тенденция, а именно связь мутации G12D KRAS, наличие которой потенциально снижает риск метастазирования KPP (OR=0,625, 95%CI 0,389—1,006, $p=0,053$). Наоборот, предсказуемо, с повышенным риском прогрессирования колоректального рака связаны более поздняя стадия заболевания (OR=2,061, 95% CI 1,790-2,373, $p<0,0001$), а также пожилой возраст пациента (на уровне тенденции, OR=1,010, 95%CI 0,999—1,022, $p=0,080$).

Заключение. Различные аллели гена KRAS могут проявлять перекрывающиеся и не идентичные виды биологической активности, и, таким образом, могут давать дифференциальные прогностические эффекты. Эти различия могут влиять на выбор вида терапии в каждом конкретном случае [Janakiraman M. et al., 2010]. В нашем исследовании удалось выявить связь мутации G12D с потенциально более низким риском метастазирования KPP. Вследствие этого, требуются дальнейшие мультиплексные исследования с включением большого количества пациентов для идентификации прогностически значимых вариантов гена KRAS.

Экспрессия галектинов и белков регуляторов клеточного цикла при раке толстой кишки с тканевой эозинофилией

К.И. Янкович¹, А.И. Дмитриева^{1,2}, Ю.В. Колобовникова², О.И. Уразова², И.Л. Пурлик^{1,2}, Л.А. Кудяков¹, В.В. Новицкий²
Место работы: ¹ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», г. Томск; ²ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск

e-mail: yankovich-kristina@mail.ru

Эозинофильные гранулоциты могут инфильтрировать опухолевую ткань, однако нет единого мнения относительно значения этой реакции организма в опухолевом процессе. Вызывает интерес влияние присутствия эозинофилов в составе опухо-

левого микроокружения на экспрессионные характеристики новообразования.

Цель. Оценить уровень экспрессии галектина-1, галектина-3, а также белков p53 и p27 в опухолевой ткани у больных раком толстой кишки, сопровождающимся тканевой эозинофилией.

Материалы и методы. В исследование были включены 30 больных раком толстой кишки, прооперированные до начала проведения специфической лучевой и цитостатической терапии. Группы исследования были сформированы в зависимости от наличия (14 пациентов) или отсутствия (16 пациентов) эозинофильной инфильтрации ткани опухоли. Экспрессию изучаемых белков в послеоперационных образцах тканей рака толстой кишки проводили методом иммуногистохимии с использованием автоматического иммуногистостейнера Bond-maX (Leica Biosystems). В исследовании применяли поликлональные антитела фирмы «GeneTex» к галектину-1, моноклональные антитела фирмы Cell Marque к галектину-3 (клон 9C4) и фирмы «Leica Biosystems» к p53 (клон DO-7) и p21 (клон 4D10). Оценку экспрессии исследуемых белков в опухолевой ткани осуществляли полуквантитативным способом в участках максимальной экспрессии маркера.

Результаты. Уровень экспрессии изучаемых белков был сопоставлен с явлением тканевой эозинофилии при раке толстой кишки. В группе пациентов с эозинофильной инфильтрацией опухолевой ткани высокая экспрессия галектина-1 была выявлена в 28,6% случаев, в то время как в группе без эозинофилии этот показатель составил 56,3%. Также у пациентов с раком толстой кишки, сопровождающимся эозинофильной инфильтрацией, отмечается достоверное снижение экспрессии белка p53, по сравнению с аналогичным параметром у пациентов без эозинофилии. Различия в уровне экспрессии галектина-3 и белка p27 не достигли статистически значимого уровня.

Заключение. Тканевая эозинофилия при раке толстой кишки ассоциирована с низкой экспрессией галектина-1 и белка p53 в опухолевых клетках. Таким образом, эозинофильная инфильтрация сопровождает опухоли с более благоприятными экспрессионными характеристиками.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых (соглашение № 14. W01.17.842-МД) и ведущих научных школ Российской Федерации (соглашение № 14. W02.16.7906-НШ).

Особенности диагностики и выживаемость пациентов с меланомой кожи в краснодарском крае

С.В. Шаров¹, С.А. Яргунин¹, Л.Г. Тесленко¹

Место работы: ¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения министерства здравоохранения Краснодарского края «Клинический онкологический диспансер № 1»
e-mail: dr_sch@mail.ru

Цель. Проанализировать особенности диагностики и показатели выживаемости пациентов с меланомой кожи (МК) в Краснодарском крае (КК) за период 2012—2016 гг.

Материалы и методы. С использованием автоматизированной информационно-аналитической системы Популяционного ракового регистра КК (ПРР КК) проведен анализ 2365 случаев меланомы кожи, впервые выявленных с 2012 по 2016 гг.

Результаты и Заключение. В КК в 2012—2016 гг. наблюдается увеличение численности заболевших и показателей заболеваемости населения меланомой кожи на 6,2% (с 8,1 до 8,6 на 100 тыс.).

За 5-летний период отмечается достоверное ($p < 0,05$) увеличение среднего возраста заболевших мужчин (с $56,8 \pm 0,7$ до $60,5 \pm 0,7$ лет) и женщин (с $57,5 \pm 0,5$ до $61,3 \pm 0,6$ лет). В КК ежемесячно проводятся регулярные профилактические акции «Кубань против рака», на которых любой желающий может показаться дерматоонкологу.

При подозрении на меланому пациент проходит обследование в КОД № 1 (физикальный осмотр, дерматоскопия, РГ- органов грудной клетки, УЗИ всех групп лимфоузлов, морфологическая верификация). Исследуются все пигментные новообразования кожи по одной из общепринятых систем. За 5 лет доля больных с МК, выявленной в III–IV стадиях снизилась до 15,6%, годовичная летальность с 14,0% до 8,9%.

По данным ПРР КК показатель 5-летней наблюдаемой выживаемости (НВ) больных с МК в 2016 г. составил $61,6 \pm 2,6\%$, при I стадии заболевания — $85,9 \pm 3,8\%$, при II — $74,4 \pm 4,2\%$, при III — $37,2 \pm 6,8\%$, а при IV стадии — $16,4 \pm 7,0\%$. Отмечена положительная динамика однолетней НВ за 5 лет на все стадии, а при I–III стадиях отдельно. Скорректированная выживаемость за 5 лет выше, чем НВ (при I–III стадиях), что связано с влиянием неонкологических причин на уровень НВ.

Благодаря уникальной профилактической программе «Кубань против рака» снизилась доля пациентов с запущенными стадиями, пациенты вовремя получают весь спектр помощи, возможной в России на сегодняшний день. Снижается годовичная летальность, отмечена положительная динамика годовичной НВ за 5 лет на все стадии заболевания. С учетом повсеместного увеличения заболеваемости и смертности от МК в России, считаем правильным тиражирование опыта профилактической программы КК.

Соотношение компонентов фибринолитической системы определяет агрессивность меланомы

В.А. Бандовкина¹, Е.М. Франциянц¹, Ю.А. Погорелова¹, Н.Д. Черярна¹

Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации
e-mail: super.gormon@ya.ru

Актуальность. Ранние стадии меланомы, имеющие фазу горизонтального роста способны маскироваться под меланоцитарный невус или другие доброкачественные образования кожи. Активация системы плазмин/плазминоген характерна как для физиологических, так и для патологических процессов. Инвазия и метастазирование меланомы осуществляется за счет ремоделирования клеток и неоангиогенеза.

Цель. Изучить в сравнительном аспекте показатели системы плазмин/плазминоген в ткани невусов и меланомы разной степени распространенности.

Материалы и методы. ИФА методами определяли активность плазмينا, плазминогена, концентрацию антигена и активность активатора плазминогена урокиназного типа (uPA), концентрацию антигена и активность активатора плазминогена тканевого типа (tPA), концентрацию антигена и активность ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) в ткани невусов ($n=30$), меланомы pT1-2N0M0 ($n=17$), pT3-4N0-1M0 — ($n=23$). В качестве контроля использовали интактную кожу ($n=15$), полученную при оперативном лечении больных без онкопатологии.

Результаты. В ткани невусов и меланомы pT1-2N0M0 был снижен в 2 раза уровень плазминогена, без повышения плазмينا. Значимым отличием ткани меланомы pT1-2N0M0

от невусов явилась выраженная активация uPA, без повышения PAI-1, то есть экспрессия урокиназы не сопровождалась накоплением плазмينا. Главным отличием ткани невусов от меланомы pT1-2N0M0 было снижение более чем в 40 раз соотношения uPA/PAI-1. В меланоме pT3-4N0-1M0 уровень плазмينا возрастал более чем в 19 раз на фоне увеличивающейся в среднем в 2,5 раза, относительно pT1-2N0M0 активности и содержания uPA без увеличения активности PAI-1. Соотношение uPA/PAI-1 возрастало почти в 2 раза.

Заключение. В невусах и при горизонтальном росте меланомы нормальный уровень плазмينا, вероятно, обусловлен активностью его ингибиторов. При переходе меланомы в вертикальную фазу роста повышенная активность фибринолитической системы с накоплением плазмينا и увеличением uPA/PAI-1 обуславливает пролиферативный, инвазивный и метастатический потенциал опухоли.

Ключевые слова: невусы, меланомы, плазмин, плазминоген, урокиназный активатор

Содержание молекул MICA, ULBP1 и ULBP2 в сыворотке крови больных меланомой на фоне адоптивной иммунотерапии

Ю.В. Гельм, Е.В. Абакушина, И.А. Пасова, Д.В. Кудрявцев, Ю.В. Гуменецкая, А.Д. Каприн¹

Место работы: МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Обнинск, Россия; ¹ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Обнинск, Россия
e-mail: julia_marizina@mail.ru

В настоящее время все более актуальными становятся диагностические подходы с использованием опухоле-ассоциированных молекул. Стресс-индуцированные молекулы MICA/B (MHC class I-related molecules class A/B) и ULBP1-6 (ULBP-UL16-binding proteins) появляются на поверхности опухолевых клеток при трансформации. Обнаружение их в сыворотке крови больных может свидетельствовать о наличии онкологического заболевания. Данные молекулы являются лигандами одного из значимых активирующих рецепторов NK-клеток и CD8+-лимфоцитов — NKG2D (CD314). Эти белки родственны с молекулами главного комплекса гистосовместимости класса I (MHC I), но в отличие от них не способны связывать пептид или взаимодействовать с бета2-микроглобулином. Злокачественные клетки, ускользая от иммунного надзора, т.е. распознавания эффекторными лимфоцитами, способны сбрасывать лиганды рецептора NKG2D со своей поверхности. Растворимые формы лигандов могут взаимодействовать со своим рецептором NKG2D на поверхности лимфоцитов и блокировать их. Поэтому обнаружение данных молекул в сыворотке крови может служить одним из диагностических маркеров злокачественного роста и супрессивного фактора для противоопухолевого иммунного ответа. Вероятно, что проведение противоопухолевой иммунотерапии может влиять на количество данных молекул в сыворотке крови. Анализ циркулирующих молекул MICA и ULBP1, ULBP2 в сыворотке крови онкологических больных до и после клеточной иммунотерапии поможет при решении этого вопроса.

Цель. Определить содержание стресс-индуцированных молекул MICA, ULBP1, ULBP2 в сыворотке крови больных меланомой до и после проведения адоптивной иммунотерапии. Оценить уровень данных молекул при различном исходе заболевания.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 32 больных диссеминированной меланомой, из них 20 женщин

и 12 мужчин в возрасте от 26 до 75 лет (сред. 52 ± 13 лет) со стадиями заболевания: II (a-c) — 7 чел., III (a-c) — 23 чел., IV (a) — 2 чел. Контрольную группу составляли 30 условно здоровых доноров. Уровень молекул MICA, ULBP-1 и ULBP-2 в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов: MICA human ELISA Kit (Abcam, США) и DuoSet ELISA human ULBP — 1 и —2 (R&D Systems, США) по инструкции производителя.

Оптическую плотность образцов измеряли при длине волны 450 нм на фотометре ChroMate 4300 (AwarenessTechnology, США). Адоптивную иммунотерапию (АИТ) проводили активированными *in vitro* (ИЛ-2, ИЛ-15) аутологичными лимфоцитами периферической крови и клеточным продуктом каждые 3–7 дней на протяжении 1–2 месяцев внутривенно паравerteбрально в количестве 20–100 млн.

Сывороточное содержание стресс-индуцированных молекул MICA, ULBP-1 и ULBP-2 оценивали до и после окончания курса клеточной иммунотерапии.

Результаты обрабатывали при помощи программ Microsoft Excel 2003 и Statsoft Statistica 6.0. (StatSoft, USA). Данные представляли как среднее $\pm$ стандартное отклонение. Использовали *t*-критерий Стьюдента. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Перед началом АИТ у больных меланомой среднее содержание молекул MICA составило $2793,04 \pm 2672,18$ пг/мл. Содержание MICA более четырех средних нормальных значений наблюдалось у 26,9% больных. В сыворотках крови здоровых доноров белок MICA обнаруживался в минимальных количествах (менее 1000 пг/мл). После проведения АИТ у больных меланомой в среднем данный показатель практически не изменился.

Оценивая уровень молекул sMICA у больных с различным исходом заболевания, было показано, что перед АИТ различия между концентрацией MICA в сыворотке крови при прогрессировании заболевания и со стабилизацией процесса не значимы и составили $3267,2 \pm 1137,8$ пг/мл и $3547,3 \pm 1246,7$ пг/мл, соответственно.

Однако после проведения курса АИТ наблюдалась тенденция к снижению уровня sMICA у больных со стабилизацией процесса в 1,4 раза. Противоположные изменения наблюдались у больных из группы с прогрессированием заболевания. Концентрация sMICA увеличилась в 1,3 раза и значимо отличалась от исходных показателей в группе со стабилизацией процесса ($p < 0,05$).

Оценивая уровень молекул ULBP-1 у больных меланомой, было показано, что он в 2,3 раза выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Также у больных меланомой не было выявлено случаев отсутствия данных циркулирующих лигандов в сыворотке крови. Большинство пациентов имели концентрацию ULBP-1 превышающую среднее значение в контрольной группе в 93,8% случаев. Концентрация ULBP-1 у пациентов с наличием большой опухолевой массы была несколько выше.

До и после проведения АИТ среднее содержание молекул ULBP-1 в сыворотке крови достоверно не изменялось. Однако при анализе индивидуальных показателей уровня ULBP-1 у различных больных было показано, что существует прямая зависимость между клиническим статусом и изменением концентрации лиганда NKG2D, что диктует необходимость в персонализированном подходе к оценке данных молекул в сыворотке крови.

Было отмечено, что при уменьшении данного параметра наблюдалась стабилизация процесса или регрессия метастатических образований, при увеличении ULBP-1 зафиксировано

прогрессирование заболевания. Во многих случаях изменение концентрации лигандов NKG2D выявлялись раньше, чем была обнаружена прогрессия заболевания или выявлены метастазы инструментальными методами диагностики.

Таким образом, данный лиганд может служить не только маркером наличия злокачественного новообразования, но и предиктивным фактором у больных со злокачественными новообразованиями, который появляется в сыворотке крови раньше, чем объективно можно оценить развитие заболевания инструментальными методами исследований.

Можно заключить, что обнаружение данного лиганда в больших концентрациях, как и молекул MICA в сыворотке крови, с большой вероятностью может свидетельствовать о наличии опухолевых клеток и развитии меланомы. Данное утверждение нельзя применить к другому лиганду NKG2D белку ULBP-2. В сыворотке крови, как здоровых добровольцев, так и онкологических больных не были обнаружены молекулы ULBP-2 данной аллельной формы. Концентрация молекул ULBP-2 в сыворотке крови всех пациентов кроме одного была равна фоновым значениям. У одного больного меланомой лиганды обнаруживались в следовых количествах (291 пг/мл). У больных с высоким содержанием MICA, отмечался средний и высокий показатель ULBP-1 (более 4 000 пг/мл), однако, когда уровень содержания MICA в сыворотках крови был минимальным (в 38,5% случаев), уровень ULBP-1 достигал высоких значений, в среднем — $6 100,0 \pm 2 143,7$ пг/мл (при максимальном значении в 9558,3 пг/мл). Установить четкую корреляционную зависимость между уровнем молекул MICA и ULBP-1 на данном этапе не представилось возможным, для этого необходимо проведение дальнейших исследований.

Заключение. Обнаружение в больших концентрациях молекул MICA и ULBP-1 в сыворотке крови больных меланомой, может служить одним из диагностических маркеров наличия онкологического заболевания, и возможно являться показателем прогрессии заболевания. Так как у данных больных прослеживается одинаковая тенденция в увеличении концентрации лигандов NKG2D в сыворотке крови при наличии большой опухолевой массы и прогрессировании болезни.

Молекулы MICA и ULBP-1 могут дополнить спектр имеющихся опухоль-ассоциированных маркеров при диагностике больных меланомой. Данные показатели могут быть использованы для мониторинга прогноза развития заболевания и контроля над увеличением опухолевой массы при иммунотерапевтических воздействиях.

Сравнительный анализ экспрессии матричных металлопротеиназ в тканях меланоцитарных новообразований кожи

И.А. Новикова¹, Е.Ф. Комарова¹, В.В. Позднякова¹, М.И. Максимова¹, М.Г. Ильченко¹, Е.П. Ульянова¹, А.О. Гранкина¹, И.Р. Дашкова¹, Л.Н. Ващенко¹

Место работы: ¹ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

e-mail: katitako@gmail.com

Цель. Исследовать тканевую экспрессию металлопротеиназ 2 и 9 типа (MMP-2 и MMP-9) в тканях доброкачественных (ДМНК) — невусы, диспластические невусы и злокачественных меланоцитарных новообразований кожи (ЗМНК).

Материалы и методы. В исследование были включены 55 пациентов в возрасте от 21 до 49 лет с меланоцитарными

новообразованиями кожи, из которых 25 больных меланомой (T1-3N0-1M0) и 30 — с невусами, включая 15 человек с диспластическими невусами. Иммуногистохимическое исследование проводили с помощью моноклональных антител ММР-2 и ММР-9. Оценку экспрессии маркеров изучали как минимум на 10 случайно выбранных полях зрения. Интенсивность окрашивания оценивали по критериям: 10—25% позитивно окрашенных клеток — слабо позитивная реакция; 26—50% — умеренно позитивная; > 50% — сильно позитивная реакция.

Результаты исследования и их обсуждение. Обнаружена повышенная экспрессия ММР-2 как в группе с ДМНК (30%), так и в группе с ЗМНК (31%). Среди образцов доброкачественных новообразований экспрессия составила: в клетках диспластических невусов — 66,7%, невусов — 14,3%. Разница между группами «диспластический невус — меланома» и «невус — меланома» была статистически не достоверна ($p \leq 0,05$). Увеличенное накопление ММР-9 выявлено в группе с ДМНК (36,7%), основная доля которых (77,8%) принадлежала диспластическим невусам. Наибольшая экспрессия ММР-9 наблюдалась в клетках ЗМНК — $31,7 \pm 3,0\%$ по сравнению с клетками диспластических невусов — $11 \pm 1,1\%$ и клетками невусов — $5,3 \pm 0,5\%$ ($p \leq 0,05$). Сильно позитивная интенсивность окрашивания ММР-2 в группе ЗМНК по сравнению с ДМНК выше в 2,5 раза.

Преобладание умеренно позитивной реакции и слабо позитивной наблюдалось в группе с ДМНК в 1,1 раз и 2,6 раз соответственно. Сильно позитивная реакция ММР-9 отсутствовала во всех группах. Умеренно позитивное окрашивание ММР-9 при ЗМНК превышала данный при ДМНК в 1,7 раз. Обнаружено, что в 1,8 раз чаще слабо позитивная интенсивность окрашивания к ММР-9 была характерна для группы с ДМНК.

Заключение. Показаны достоверные отличия по уровню экспрессии ММР-9 с динамикой усиления показателя в ряду «невус-диспластический невус-меланома». Более выраженная интенсивность окрашивания обоих ММР (с преобладанием сильно- и умеренно позитивных реакций) была характерна для тканей злокачественных новообразований кожи в сравнении с доброкачественными.

Опыт применения ипилимумаба для лечения пациентов с диссеминированной меланомой кожи в амбулаторной практике

Н.В. Жукова¹, Н.Ю. Антимоник¹, С.И. Кутукова¹, Н.П. Беляк¹, С.П. Эрдниев¹, Н.В. Попова¹

Место работы: ¹Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург, e-mail: natalia-zhukova@yandex.ru

Актуальность. Ипилимумаб — первый препарат показавший увеличение общей выживаемости при терапии метастатической меланомы, который уже сейчас стал стандартом лечения. Его применение в клинических исследованиях у тщательно отобранных пациентов показало возможность достижения длительных эффектов, с одной стороны, и возможность развития серьезных отсроченных осложнений с другой. Оценка возможности применения данного препарата в условиях реальной амбулаторной клинической практики требует дополнительного анализа.

Цель. Провести анализ безопасности и эффективности применения ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой кожи, получавших амбулаторное лечение в рамках программы расширенного доступа к препарату.

Материалы и методы. В программу расширенного доступа включен 31 больной диссеминированной меланомой (12 мужчин и 19 женщин), в возрасте от 39 до 81 года (средний возраст 57 лет), получавших лечение и наблюдение в СПб ГБУЗ ГКОД в период с февраля 2014 по июль 2017 г. Все пациенты до лечения ипилимумабом получили от 1 до 4 (в среднем, 2) линии системной терапии, после которых было зарегистрировано прогрессирование заболевания. Допускалось лечение пациентов с метастатическим поражением головного мозга, их доля составила 26% (8 пациентов). У большинства пациентов на момент начала лечения был ECOG статус 1—28 пациентов (90%), у 3 пациентов (10%) — ECOG 2. Оценка нежелательных явлений проводилась по шкале CTC AE v4.

Результаты. Медиана наблюдения за больными составила 12 (3—38) мес. Медиана времени до прогрессирования заболевания (ВДП) составила 6,0 месяцев (95% ДИ от 5,0 до 7,4). На момент анализа у 6 из 31 пациентов (19%) признаков прогрессирования не выявлено. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 12,0 месяцев (95% ДИ от 10,0 до 17,2). Девять пациентов (29%) живы на момент проведения анализа. На терапии ипилимумабом 6-месячная ОВ составила 87%, годовичная ОВ — 52%, 18-месячная ОВ — 32%. Осложнения лечения (НЯ) зарегистрированы у 16 пациентов (52%). Наиболее частыми НЯ были: зуд — 23%, слабость 10%, диарея — 10%, гепатит — 6%. Частота развития НЯ 3—4 степени составила около 10%. НЯ, развившихся непосредственно на введении ипилимумаба, зарегистрировано не было.

Заключение. Амбулаторное применение данного препарата безопасно и позволяет достичь результатов, сходных с данными клинических исследований. Терапия ипилимумабом не ассоциируется с непосредственными НЯ и не требует наблюдения пациента в условиях круглосуточного стационара.

Анализ герминальных мутаций и полиморфизмов в образцах меланомы и доброкачественных новообразований кожи

И.С. Абрамов^{1,2}, Д.О. Фесенко¹, Л.Г. Гукасян¹, О.О. Рябая², М.А. Емельянова¹, Т.В. Наседкина¹

Место работы: ¹Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия ²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Москва, Россия e-mail: abriv@bk.ru

Актуальность. Наследственно-обусловленная меланома кожи по данным литературных источников составляет от 5% до 14% всех случаев данного заболевания. Основным геном, мутации в котором обуславливают возникновение наследственной меланомы, является CDKN2A. Также мутации в данном гене могут приводить к возникновению атипичных невусов. Помимо этого, ряд исследований показывают влияние на возникновение меланомы полиморфизмов в гене MC1R. Данный ген принимает участие в синтезе меланина под влиянием УФ-излучения. В настоящем исследовании были выбраны 5 полиморфизмов данного гена, для которых показана наиболее сильная ассоциация с меланомой в других мировых популяциях.

Цель. Анализ мутаций и полиморфизмов генов CDKN2A и MC1R в образцах меланомы кожи и меланоцитарных невусов методами таргетного секвенирования и биологических микрочипов.

Материалы и методы. В настоящем исследовании мы анализировали мутации 6 меланоцитарных невусов и 29 клинических образцов меланомы. Геномную ДНК выделяли из свежемороженой ткани опухоли или парафиновых срезов. Анализ мутаций и полиморфизмов в гене CDKN2A проводили с помощью секвенирования на платформе GS Junior (454/Roche). Анализ полиморфизмов rs1805006 (D84E), rs11547464 (R142H), rs1805007 (R151C), rs1805008 (R160W) и rs1805009 (D294H) в гене MC1R проводили с помощью технологии биологических микрочипов.

Результаты. В меланоцитарных невусах были обнаружены герминальные мутации в CDKN2A A148T, G63R. В образцах меланомы мутации и полиморфизмы в гене CDKN2A обнаружены не были. В двух образцах меланомы были обнаружены полиморфизмы rs1805006 (D84E), rs1805007 (R151C), что согласуется с литературными статистическими данными.

Заключение. Дальнейшие исследования с использованием секвенирования могут помочь в поиске новых патогенных мутаций на разных стадиях развития опухоли и новых мишеней для терапии. Также, планируется расширить панель диагностических маркеров для анализа нарушений в генах метаболизма меланина за счет новых полиморфизмов. Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (Грант № 14-35-00107).

Современные показания к первичному эндовитреальному удалению меланомы хориоидеи

А.А. Яровой¹, И.М. Горшков¹, Е.Н. Коробов¹, В.А. Яровая¹
Место работы: ¹ФГАУ МНТК «Микрохирургия глаза им. С.Н. Федорова» МЗ РФ
e-mail: egorkorobov1991@mail.ru

Цель. Представить современный подход к первичному эндовитреальному удалению МХ на основе метаанализа литературных данных и собственных результатов.

Материалы и методы. Поиск публикаций по первичной эндорезекции МХ был осуществлен в базе данных PubMed, SCOPUS, Umedp до мая 2017 г. Для включения статей в анализ были разработаны критерии включения и исключения. Из 96 статей, выявленных при первоначальном поиске, 9 соответствовали критериям и были включены в метаанализ. Количество наблюдений в статьях варьировало от 13 до 71 пациента и составило суммарно в 9 статьях 302 пациента. Наши собственные данные получены на основании 22 пациентов с МХ, которым проведено первичное эндовитреальное удаление опухоли в МНТК МГ в промежуток времени с 2011 по 2017 гг. Из них 12 (54,5%) мужчины и 10 (45,5%) женщин. Возраст больных по данным литературы был от 21 до 87 лет (в среднем 55,5±5,1), 56% пациентов, включенных в исследования, составили мужчины. Возраст наших больных был от 25 до 84 лет (в среднем 55,36±14,05 лет). Высота и максимальный диаметр основания опухоли (МДО) опухоли по данным метаанализа варьировали от 3,9 до 9,8 мм (в среднем 6,9±1,9) и от 8 до 13 мм (в среднем 10,4±1,6) соответственно, по нашим данным — средняя высота опухоли — 8,28 мм (диапазон от 6,0 до 10,3 мм, стандартное отклонение 1,4 мм), МДО — 10,9 мм (диапазон от 6,4 до 16,8 мм, стандартное отклонение 2,9 мм). Максимальная корригируемая острота зрения в дооперационном периоде по данным литературы и нашим собственным данным составила: ≥0,5—47,5% и 54% пациентов, ≤0,1<0,5—29,7% и 23% пациентов, <0,1—22,8% и 23% пациентов соответственно.

Дексаметазон снижает чувствительность клеток меланомы к цисплатину путем увеличения уровня экспрессии гена PRAME

В.А. Мисюрин¹, М.А. Барышникова¹, Д.В. Калениченко², А.Е. Мисюрина³, Л.А. Кесаева¹, Ю.П. Финашутин¹, О.С. Бурова¹, А.А. Рудакова¹, А.В. Мисюрин¹
Место работы: ¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО МГБВМиБ-МБА им К.И. Скрябина, Москва; ³ФГБУ ГНЦ Минздрава России, Москва
e-mail: vsevolod.misyurin@gmail.com

Белок PRAME является одним из антигенов, экспрессирующихся в меланоме человека. При нокауте экспрессии PRAME клетки меланомы теряют резистентность к цисплатину и некоторым другим цитостатическим препаратам. Согласно данным, полученным Wadelin et al., экспрессия гена PRAME может быть активирована воспалительными сигнальными путями. Мы предположили, что при блокировании данных сигнальных путей уровень экспрессии гена PRAME может быть снижен, благодаря чему чувствительность клеток меланомы к цисплатину увеличится.

Цель. Изучить воздействие дексаметазона и его комбинации с цисплатином на уровень экспрессии гена PRAME.

Материалы и методы. Исследование проводили на клеточной линии меланомы A875, обладающей высоким уровнем экспрессии гена PRAME. В МТТ-тесте определили IC50 цисплатина и концентрацию дексаметазона, не оказывающую цитотоксических эффектов на клетки меланомы, а также IC50 комбинации дексаметазон-цисплатин. Оценивали изменение уровня экспрессии гена PRAME методом количественной ПЦР в реальном времени в клетках меланомы A875 после инкубации с дексаметазоном, цисплатином (IC50) и дексаметазоном-цисплатином (IC50). Для статистического анализа парных измерений использовался критерий Уилкоксона.

Результаты. IC50 цисплатина для клеток A875 составила 25 мкг/мл. Дексаметазон в исследованных концентрациях не оказывал цитостатического действия на клетки A875. Для дальнейших экспериментов была выбрана концентрация дексаметазона, составляющая 100 мкг/мл. При данной концентрации скорость деления клеток меланомы значительно не изменилась. После инкубирования в течение суток клеток A875 с цисплатином (25 мкг/мл) или дексаметазоном (100 мкг/мл) уровень экспрессии гена PRAME увеличился в 6 и в 1,6 раз, соответственно ($p<0,01$). После инкубирования A875 с комбинацией цисплатин-дексаметазон (25 мкг/мл и 100 мкг/мл) уровень экспрессии PRAME увеличился в 9 раз ($p<0,001$). Согласно данным МТТ-теста, дозировка цисплатина для достижения IC50 должны быть увеличена на 5% при одновременном применении дексаметазона ($p=0,0117$).

Заключение. Уровень экспрессии PRAME при воздействии цисплатина значительно увеличился. Несмотря на возможную зависимость гена PRAME от стресс-индуцированных сигнальных путей, дексаметазон не снижал активность этого гена в клетках меланомы, а даже несколько увеличивал. Возможно, применение дексаметазона при терапии PRAME-позитивных больных онкологическими заболеваниями будет приводить к уменьшению эффективности цисплатина.

Биологические и морфологические параллели увеальных меланом

А.В. Балмуханова, Т.С. Телеуова, А.М. Балмуханова
Место работы: ¹КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, КазМУНО
e-mail: bav_med@mail.ru

Диагностика и лечение злокачественных новообразований — одна из сложных проблем современной медицины. Большое внимание привлекают внутриглазные опухоли, т. к. рост количества новообразований органа зрения в последние годы подтвержден результатами канцеррегистра РК. Независимо от характера роста они приводят к необратимой потере зрительных функций, а такие опухоли, как увеальная меланома (УМ), представляют собой непосредственную угрозу жизни больного. Все это делает актуальной проблему диагностики, лечения, а также поиска прогностических факторов ее течения.

Цель. Определение взаимосвязи между биологическими признаками: пигментацией, васкуляризацией и гистотипом увеальной меланомы.

Материал и методы. 73 больных с УМ, находившихся на лечении в КазНИИГБ и КазНИИОиР. Были выделены 3 степени пигментации и васкуляризации: ослабленная, умеренная и усиленная, определяемые офтальмоскопически и циклоскопически.

Результаты. Ослабленная степень пигментации отмечалась у 34,6% больных с веретенноклеточным типом, у 18,5% смешанноклеточного и 20% эпителиоидноклеточного типа опухоли. Умеренная пигментация отмечается у 57,7% веретенноклеточного, у 44,4% смешанноклеточного и 30% эпителиоидноклеточного типа. Усиленная степень пигментации — у 7,7% веретенноклеточного, 37% смешанноклеточного и 50% эпителиоидноклеточного типа. Связь между пигментацией и типом опухоли, статистически значима, $p < 0,05$ ($\chi^2 10,948$). Для определения взаимосвязи между васкуляризацией и гистотипом, были изучены варианты кровоснабжения, в зависимости от клеточного типа опухоли. Ослабленная васкуляризация отмечалась у 34,6% веретенноклеточного типа, у 18,5% — смешанноклеточного и 15% эпителиоидноклеточного типа меланомы. Умеренная васкуляризация — у 26,9% больных с веретенноклеточным типом, у 44,4% — со смешанноклеточным типом и у 60% эпителиоидноклеточного типа УМ. Усиленная степень васкуляризации отмечается у 38,5% веретенноклеточного, у 37% — смешанноклеточного и 20% эпителиоидноклеточного типа УМ. Начало формы Связь между васкуляризацией и типом опухоли статистически значима, $p > 0,05$ ($\chi^2 11,934$).

Заключение. Анализируя связь биологических признаков УМ с ее гистологическим вариантом, получены следующие данные: наиболее агрессивному типу меланомы — эпителиоидноклеточной опухоли более характерны усиленная пигментация 50%, умеренная васкуляризация 60%. В связи с чем, данные биологические признаки могут рассматриваться как прогностические критерии для определения тактики ведения и лечения данных больных.

Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия злокачественной меланомы кожи

С.В. Козлов, О.И. Каганов, А.А. Морятков, А.Е. Орлов, А.В. Копылов, А.А. Андреева

Место работы: ¹ФГОУ ВПО СамГМУ Минздрава России; ²ГБУЗ СОКОД

e-mail: ama78@mail.ru

Меланома кожи является одной из наиболее агрессивных опухолей при этом в большинстве стран мира и в России отмечается устойчивый рост заболеваемости ежегодно на 4—7%. Ранняя диагностика меланомы в горизонтальной фазе роста, увеличивает показатели 5-летней выживаемости до 95—98%. Учитывая ограниченные возможности инвазив-

ной верификации меланомы кожи, существует вероятность гипо- или гипердиагностики новообразования с последующим выбором неадекватного объема хирургического лечения. Кроме того, отсутствие альтернативных видов локального паллиативного лечения существенно ухудшает прогноз и качество жизни больных местно-распространенной злокачественной меланомой.

Цель. Изучить возможности методов флуоресцентной диагностики (ФД) и паллиативной фотодинамической терапии (ФДТ) злокачественной меланомы кожи.

Материалы и методы. Для дифференциальной диагностики пигментных новообразований кожи использовали методики флуоресцентной дерматоскопии и локальной спектрометрии. Применялись современные отечественные фотосенсибилизаторы (ФС), ФД и локальная спектрометрия выполнены у 32 больных с диагнозом «меланома кожи» и у 16 пациентов с меланоцитарными невусами. Индекс накопления ФС окружающей коже составил $0,6 \pm 0,07$ ОЕ, а при меланоцитарных невусах — $0,8 \pm 0,06$, в опухоли индекс накопления составил $2,4 \pm 0,10$ относительных единиц, что достоверно выше ($p < 0,05$). Показатель чувствительности составил 96,88%, точность исследования — 97,83%. Дополнительную характеристику новообразования кожи можно получить при визуальном анализе флуоресцентной картины, что позволяет уточнить местное распространение меланомы, определить истинные границы опухоли. Высокий уровень накопления ФС в опухоли может служить основанием для проведения ФДТ. Критериями отбора были: невозможность выполнения радикального хирургического лечения, размер очагов — не более 3 см, пролечено 7 пациентов. У всех больных получен локальный ответ в виде стабилизации роста новообразования, частичного или полного лизиса очагов злокачественной меланомы. Максимальное время наблюдения составляет более 24 месяцев, у 3 больных наблюдали раннюю системную прогрессию процесса.

Выводы. Проводимое исследование определяет значимость и необходимость применения новых уточняющих методов диагностики. Полученные результаты демонстрируют высокую специфичность, точность и эффективность флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии.

Новые технологии дифференциальной неинвазивной диагностики новообразований кожи

С.В. Козлов, В.П. Захаров, О.И. Каганов, А.А. Морятков, А.Е. Орлов, И.А. Братченко, Д.Н. Артемьев, А.В. Копылов, А.А. Андреева

Место работы: ¹ФГОУ ВПО СамГМУ Минздрава России; ²ФГОУ ВПО Самарский университет; ГБУЗ СОКОД

e-mail: ama78@mail.ru

Злокачественные новообразования кожи остаются лидерами в структуре и динамике роста онкологической заболеваемости, при этом от меланомы кожи, погибает более 90% всех заболевших опухолями кожи.

Цель. Снизить смертность от меланомы кожи за счет повышения показатели ранней диагностики и новых подходов уточняющей диагностики.

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

лечением. Работу выполняли путем регистрации отраженного от изучаемой поверхности кожи пучка мало интенсивно лазерного излучения видимого диапазона (СКР) и регистрации изображения камерой ГВ. Анализ изображения проходит автоматически по заранее разработанному алгоритму. Таким образом, был разработан и предложен новый способ неинвазивной дифференциальной диагностики новообразований кожи. После анализа результатов исследования в котором приняли участие 212 пациентов с различными опухолями (меланома и рак кожи, доброкачественные новообразования) получены показатели чувствительности и специфичности метода СКР до 95% и 92%; ГВ с компьютерным анализом изображения также показала потенциальные возможности в активной и дифференциальной диагностики в том числе пигментных новообразований. Предложенные методы диагностики отличаются безопасностью, не требуют инвазивных вмешательств, лишены субъективных критериев и показывают высокие разрешающие способности.

Особенности диагностики и выживаемость пациентов с меланомой кожи в краснодарском крае

С.В. Шаров¹, С.А. Яргунин¹, Л.Г. Тесленко¹

Место работы: ¹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1», г. Краснодар, Россия

e-mail: tsokur@kkod.ru

Цель. Проанализировать особенности диагностики и показатели выживаемости пациентов с меланомой кожи в Краснодарском крае (КК) за период 2012—2016 гг.

Материалы и методы. С использованием автоматизированной информационно-аналитической системы Популяционного ракового регистра КК (ПРР КК) проведен анализ 2365 случаев меланомы кожи, впервые выявленных с 2012 по 2016 гг.

Результаты и Заключение. В КК в 2012—2016 гг. наблюдается увеличение численности заболевших и показателей заболеваемости населения меланомой кожи на 6,2% (с 8,1 до 8,6 на 100 тыс.). За 5-летний период отмечается достоверное ($p < 0,05$) увеличение среднего возраста заболевших мужчин (с $56,8 \pm 0,7$ до $60,5 \pm 0,7$ лет) и женщин (с $57,5 \pm 0,5$ до $61,3 \pm 0,6$ лет). В КК при подозрении на меланому пациент с направлением из первичного онкокабинета проходит обследование в онкодиспансере. Обязательными методами для диагностики меланомы кожи являются: физикальный осмотр, дерматоскопия, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ всех групп лимфоузлов, морфологическая верификация. При осмотре все пигментные новообразования кожи осматриваются по одной из общепринятых систем (правила АБЦД, ФИГАРО и др.). При ранних формах меланомы, когда кожный рисунок над опухолью не изменен, волосяной покров сохранен, опухоль симметрична и не всегда разнородна по окраске и характеризуется неправильностью границ или при наличии на поверхности кожи множественных диспластических невусов применяется эпидемиологическая дерматоскопия в Клиническом онкодиспансере. Доля больных с меланомой кожи, выявленной в III—IV стадиях, за 5 лет снизилась до 15,6%, снизилась и однолетняя летальность с 14,0% в 2012 г. до 8,9% в 2016 г. По данным ПРР КК показатель 5-летней наблюдаемой выживаемости (НВ) больных с меланомой кожи в 2016 г. составил $61,6 \pm 2,6\%$, при I стадии заболевания — $85,9 \pm 3,8\%$, при II — $74,4 \pm 4,2\%$, при III — $37,2 \pm 6,8\%$, а при IV стадии — $16,4 \pm 7,0\%$. Отмечена положительная динамика однолетней НВ за 5 лет с учетом всех стадий и при I-III стадиях отдельно, что говорит о значимости онкопрофилактической направ-

ленности диагностической программы «Кубань против рака» и правильной тактике проводимого специального противоопухолевого лечения в КК. Скорректированная выживаемость за 5 лет выше, чем НВ (при I—III стадиях), что связано с влиянием неонкологических причин на уровень НВ. Таким образом, показатель выживаемости при меланоме кожи достоверно зависит от стадии заболевания: чем выше стадия, тем показатель выживаемости ниже.

К вопросу о частоте и спектре мутаций гена BRAF при меланоме кожи у пациентов Алтайского края

А.А. Иванов¹, А.М. Авдалян¹, С.Ю. Бахарева², Д.В. Ракуть², А.Ф. Лазарев¹

Место работы: ¹ФГБУ Алтайский филиал «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, Барнаул; ²КГБУЗ «Алтайский онкологический диспансер», Барнаул

e-mail: Anatolij0199@yandex.ru

Встречаемость мутаций в гене BRAF при меланоме кожи достаточно вариабельна и по данным литературы достигает от 40 до 70%. Наиболее частым генетическим повреждением данного гена среди всех типов BRAF-мутаций, по данным разных авторов, является замена с. 1799T>A (V600E) с частотой 80—90%. Второй по частоте является мутация с. 1798_1799GT>AA (V600K) с долей до 30%, другие поломки данного гена встречаются еще реже. Большинство лабораторий довольно успешно используют полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в реальном времени для выявления генетических повреждений, но данный метод не обнаруживает весь известный спектр соматических мутаций данного гена. В связи с этим возникает потребность в секвенировании 15-го экзона гена BRAF для покрытия недостающего спектра анализируемых мутаций.

Цель. Определение частоты и спектра мутаций в гене BRAF при меланоме кожи в Алтайском крае.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 47 больных с меланомой кожи запущенных стадий (IIIБ—IV), проживающих в Алтайском крае. Материалом для исследования послужила операционная ткань, 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. Выделение ДНК из ткани производили с помощью набора FFPE QIAGEN по протоколу производителя на автоматической станции для выделения нуклеиновых кислот и белков QIAcube (QIAGEN). Мутация V600E гена BRAF определялась набором Real-time — PCR-BRAF — V600E «Биолинк» (Россия). 25 образцов, которые по результатам ПЦР были отрицательны на наличие BRAF V600E, подвергались секвенированию. Секвенирование по Сэнгеру 15 экзона гена BRAF проводилось на генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500 (США). **Результаты.** В нашей группе пациентов мутации гена BRAF выявлены в 26 случаях (55,3%). Замена с. 1799T>A (V600E) составляла подавляющее большинство мутаций и была обнаружена в 22 случаях, что составило 46,8% от всей выборки. Мутация с. 1789_1790CT>TC (L597S) гена BRAF выявлена в 2 случаях (4,25%), с. 1803A>T (K601N) в 2 образцах (4,25%). **Заключение.** Таким образом, мутантный статус гена BRAF выявлен у 55,3% больных. Мутация V600E обнаружена у 46,8% пациентов, L597S и K601N встречались с одинаковой частотой 4,25%. Полученные данные показывают, что спектр и частота встречаемости относительно редких аллелей гена BRAF при меланоме кожи в Алтайском крае несколько отличается от других регионов России.

Возможности современных оптических методов диагностики новообразований

С.В. Козлов, В.П. Захаров, О.И. Каганов, А.А. Морятов, А.Е. Орлов, А.П. Борисов, И.А. Братченко, Д.Н. Артемьев, А.А. Андреева

Место работы: ¹ФГОУ ВПО СамГМУ Минздрава России; ²ФГОУ ВПО Самарский университет, ГБУЗ СОКОД

e-mail: ama78@mail.ru

Новообразования кожи остаются одной из самых актуальных проблем в онкологии, высокая заболеваемость, трудности дифференциальной диагностики по-прежнему определяют существенные показатели смертности от меланомы кожи. Существующие методы неинвазивной диагностики связаны с использованием сложной аппаратуры или субъективного опыта врачей-специалистов и делают их недоступными для массового применения.

Цель. Изучение эффективности анализа флуоресценции биологической ткани (АФ) в ближнем инфракрасном диапазоне при проведении спектроскопии комбинационного рассеяния (СКР). Учитывая, что интенсивность АФ определяется индивидуальным фенотипом кожи проанализированы нормализованные спектры АФ полученные путем регистрации АФ в области новообразования и участка здоровой кожи, в исследовании приняли участие 88 пациентов. В диапазоне 870–920 нм спектральная плотность интенсивности АФ линейно падает с ростом длины волны, а наибольшие изменения в спектре АФ наблюдались в диапазоне 810–870 нм. Для анализа экспериментальных данных в указанном диапазоне была проведена аппроксимация спектральной интенсивности АФ экспоненциальной функцией.

Результаты. полученные в ходе проведенного экспериментального исследования, показывают возможность использования формы спектра АФ в ближней инфракрасной области для диагностики. Важным достоинством данного метода является его инвариантность относительно размеров опухоли и высокая скорость анализа информации.

Наилучшие результаты диагностики меланомы достигаются при использовании комплексных критериев формы, выделенных при аппроксимации спектра автофлуоресценции экспоненциальной функцией. Точность диагностики меланомы достигает 88,4% для ex vivo исследований, 86,2% для in vivo исследований.

Выбор техники гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии для лечения перитонеального канцероматоза: есть ли разница? (экспериментальное исследование)

Г.С. Киреева¹, Г.И. Гафтон¹, К.Ю. Сенчик¹, В.Г. Беспалов¹, О.А. Беляева¹, К.Д. Гусейнов¹, М.А. Майдин¹, А.М. Беляев¹

Место работы: ¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

e-mail: galinakireyeva@mail.ru

Актуальность. Установлено, что основным фактором, определяющим долгосрочную выживаемость пациентов с перитонеальным канцероматозом после циторедуктивной операции и гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ), является полнота циторедукции. Однако, существует целый ряд факторов, связанных непосредственно с самой процедурой ГИПХ, которые также определяют безопасность и эффективность проводимого лечения. Одним из таких факторов, споры о котором продолжаются до сих пор,

является техника выполнения ГИПХ. Ни в одном из опубликованных исследований не было проведено непосредственного сравнения закрытой и открытой техник химиоперфузии. Причем, в условиях эксперимента с использованием адекватной модели это можно сделать относительно быстро, и на основании полученных результатов можно сформулировать некоторые рекомендации для составления дизайна и проведения клинического исследования.

Цель. Сравнить безопасность и эффективность ГИПХ, выполняемой по закрытой и оригинальной открытой методике, на модели перитонеального канцероматоза при раке яичников у крыс.

Материалы и методы. Исследование проведено на 60 крысах самках Вистар массой 210–280 г. Для моделирования перитонеального канцероматоза использован штамм опухоли яичника (РОНЦ им. Н.Н. Блохина). Опухоль перевивалась внутрибрюшинно. Все животные после перевивки опухоли рандомизировались на 4 группы: 1 — контроль, внутрибрюшинное введение 0,5 мл физиологического раствора (n=19); 2 — ГИПХ с цисплатином по закрытой методике, 20 мг/кг (n=15); 3 — ГИПХ с цисплатином по открытой методике, 16 мг/кг (n=16); 4 — ГИПХ с митомицином С по открытой методике, 20 мг/м² (n=10). Все манипуляции выполнялись однократно через 48 часов после перевивки ОЯ. Этого времени было достаточно для формирования в брюшной полости микроскопических опухолевых узлов, т. е. моделировалось состояние после оптимальной циторедукции, когда размер остаточных опухолевых узлов не превышает 2,5 мм. Для химиоперфузии использовалась оригинальная техническая установка, включавшая следующее оборудование: центробежный перфузионный насос, универсальный кибернетический комплекс регистрации и анализа параметров витальных функций «Телец» (оба — ЦНИИ РТК, Санкт-Петербург), термостатирующее устройство (LOIP, Санкт-Петербург), комплект перфузионных магистралей (Maquet, Германия). Закрытая методика ГИПХ: у животного под общей анестезией делается два разреза через кожу и брюшную стенку: один в области правого подреберья, куда помещается катетер для притока перфузата и термометр, а второй в левой подвздошной области, куда помещается катетер для оттока перфузата. Катетеры и термометр фиксируются в брюшной полости, после чего катетеры подсоединяются к замкнутому перфузионному контуру. День перевивки был принят за нулевой. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость. Вторичные конечные точки — это осложнения химиоперфузионного лечения, сроки восстановления массы тела животных после операции, характер прогрессии опухолевого процесса (в пределах брюшной полости и/или с распространением в грудную полость).

Результаты. Предложенная авторами техника открытой химиоперфузии: у животного выполняется срединная лапаротомия, в место разреза устанавливается специальный эспандер, который герметично подшивается к краям лапаротомной раны. По бокам от места установки эспандера делается 2 разреза через кожу и брюшную стенку, через которые в брюшной полости устанавливаются дренажи для притока перфузата. Дренажи располагаются по боковым флангам живота по направлению в поддиафрагмальное пространство. Отток перфузата осуществлялся через дренаж, подсоединенный к эспандеру. Также к эспандеру крепится специальный держатель, который устанавливается в такое положение, что эспандер поднимается и фиксируется на высоте 1,5–2,0 см от тела животного. Таким образом,

во время перфузии в брюшной полости создается небольшой столб жидкости, что позволяет перфузату равномерно распределяться по всей полости, избегая повышенного внутрибрюшного давления. Длительность перфузии была такая же, как и при закрытой методике — 45 минут. Интраоперационных осложнений во всех трех группах, где выполнялись химиоперфузии, отмечено не было. От послеоперационных осложнений погибли 5 животных: 2 — в группе 2 (перитонит, пневмония), 1 — в группе 3 (пневмония), 2 — в группе 4 (эвентерация кишечника, неустановленная причина). Указанные животные не учитывались при анализе выживаемости после химиоперфузий. После закрытой ГИПХ с цисплатином относительная масса тела крыс снижалась до $89 \pm 4\%$ на третий послеоперационный день, а полное восстановление массы тела до первоначальных значений произошло на девятый день после перфузии. В группах с открытой ГИПХ, как с цисплатином, так и с митомицином С, снижение относительной массы тела крыс было более выраженным, и процесс ее восстановления до 100% был более продолжительным по сравнению с закрытой химиоперфузией. Медиана выживаемости крыс в группах 1, 2, 3 и 4 составила 9, 25 ($p=0,002$), 53 ($p<0,001$) и 30 ($p=0,012$) дней соответственно. При этом открытая техника ГИПХ с цисплатином оказалась достоверно более эффективной, чем закрытая техника ГИПХ с цисплатином ($p=0,044$). Более того, в группе 3 две крысы оставались живы после 90 дня от момента перевивки опухоли яичника без признаков опухолевого процесса, что может рассматриваться, как полное излечение животных. Причиной гибели крыс в исследуемых группах после проведенного лечения было распространение опухолевого процесса в брюшной и/или в грудной полости. Так, 2/14 (14,2%), 2/14 (14,2%) и 1/8 (12,5%) крыс в группах 2, 3 и 4 соответственно погибли от дыхательной недостаточности на фоне геморрагического гидроторакса и с метастазами в паратрахеальных лимфатических узлах без признаков опухолевого поражения брюшной полости. Кроме того, у 3/14 (21,4%) и 2/14 (14,2%) крыс в группах 2 и 3 соответственно на вскрытии обнаружено распространение опухолевого процесса в брюшной и грудной полостях.

Заключение. В ходе экспериментального исследования впервые проведено прямое сравнение непосредственных и отдаленных результатов закрытой и открытой методики внутрибрюшинной химиоперфузии с оригинальным устройством для ее проведения. Показано, что частота послеоперационных осложнений, а также токсичность лечения, которая оценивалась по изменению относительной массы тела после химиоперфузии, достоверно не отличались для закрытой и открытой ГИПХ с цисплатином. При этом, выживаемость крыс с перитонеальным канцероматозом при раке яичника после открытой ГИПХ с цисплатином статистически значимо превышала выживаемость животных в группе, где выполнялись закрытые ГИПХ, несмотря на то, что доза цисплатина для открытой ГИПХ была меньше, чем для закрытой.

Открытая ГИПХ с митомицином С была менее эффективна, чем открытая ГИПХ с цисплатином, однако для валидности этого результата необходимо набрать в группу с митомицином больше крыс с открытой ГИПХ. Данное исследование не может рассматриваться как однозначная рекомендация к повсеместному использованию только открытой методики ГИПХ, однако его результаты стоит учитывать при планировании дальнейших доклинических и клинических исследований, посвященных данному вопросу.

Оптимизация брахитерапии опухолей влагалища путем применения многоканального вагинального цилиндра

Н.Г. Семикоз, О.А. Грабовский, М.Л. Тараненко, А.В. Бондарь, Ю.Н. Селивра

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

e-mail: yulia.selivra@gmail.com

Цель. Оценить эффективность и преимущества многоканального вагинального аппликатора.

Материалы и методы. В рандомизированное клиническое исследование было включено 52 больных с первичным и метастатическим раком влагалища. В зависимости от применяемого типа аппликатора больные распределены на две группы. I-я группа (18 больных) пролечена одноканальным вагинальным аппликатором с планированием на рентгенаппарате с С-аркой КМС-950 фирмы COMED Medical Systems, II-я группа (34 больных) многоканальным аппликатором «portio» с планированием на 16-срезовом компьютерном томографе Light Speed фирмы General Electric. Всем пациентам проводили сочетанную лучевую терапию по радикальной программе. Дистанционное облучение проводили на телегамматерапевтическом аппарате ТЕРАТРОН, брахитерапия проводилась на аппарате MultiSource фирмы Bebig с радиоисточником кобальт-60 высокой активности (HDR). Схема и режим облучения: внутривлагалищное облучение РОД 5-6 Гр до СОД 30-36 Гр и дистанционное облучение РОД 2 Гр до СОД 40 Гр на опухоль и до СОД 40-45 Гр на зоны лимфооттока.

Результаты. Непосредственные результаты лечения оценивали сразу после лучевой терапии и через 1 месяц, оценку проводили по степени регрессии опухоли, наличию/отсутствию осложнений в критических органах (мочевой пузырь и прямая кишка). Положительный ответ (полная и частичная регрессия опухоли) отмечен в I-й группе у 12 (67%) больных, во II-й группе у 27 (79%). Лучевые реакции в виде цистита и/или колита умеренной степени развились в I-й группе в 3-х случаях (18%), во II-й в 4-х (12%).

Заключение. Использование многоканального аппликатора позволяет создавать оптимальное дозовое распределение с акцентом на опухолевую ткань. Это обеспечивает подведение более высокой тумороцидной дозы на объем мишени и уменьшение лучевой нагрузки на окружающие здоровые ткани и критические органы, что в свою очередь повышает эффективность лечения и снижает частоту развития осложнений.

Особенности функционирования редокс-регуляторной системы при первичном и рецидивном раке вульвы

Е.И. Сурикова¹, И.А. Горошинская¹, Е.М. Франциянц¹, Е.В. Шалашная¹, Г.А. Неродо¹, И.В. Нескубина¹, Л.А. Немашкалова¹, П.С. Качесова¹, А.В. Чудилова¹

Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации

e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Изучить работу системы ферментов СОД, каталаза и глутатионзависимых ферментов в ткани первичной и рецидивной опухоли у больных раком вульвы для понимания особенностей развития этой патологии, механизмов ее устойчивости к химио- и лучевой терапии.

Материалы и методы. Исследованы активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР), глутатионтрансферазы (ГТ), содержание восстановленного глутатиона (ВГ) и малонового диальдегида (МДА) в ткани опухоли, перитуморальной зоны и условно интактной ткани, взятой по линии резекции, у 14 больных первичным плоскоклеточным раком вульвы и 13 больных с локальным рецидивом, возникшим в сроки от 6 месяцев до 7 лет. Для всех больных T1-2N0M0, G1-G2 степень дифференцировки. Больным с рецидивом своевременно было проведено комплексное лечение, соответствующее стадированию процесса.

Результаты. В ткани первичной и рецидивной опухоли выявлено усиление активности СОД, ГПО, ГР и повышение содержания ВГ по сравнению с условно интактной тканью ($p < 0,05$, $p < 0,01$). При этом в первичной опухоли снижен уровень МДА на 43% по сравнению с условно интактной тканью ($p < 0,05$). По сравнению с первичной тканью рецидивной опухоли характеризовалась значительно более низким содержанием ВГ в 2,2 раза, активностью ГПО в 1,7 раза и ГТ в 4,5 раза ниже, при этом МДА было выше, чем в первичной опухоли ($p < 0,05$, $p < 0,01$). В перитуморальной зоне первичной опухоли были увеличены СОД на 71%, ГТ в 2,5 раза и ВГ на 72% по сравнению с условно интактной тканью ($p < 0,05$). В перитуморальной зоне рецидивной опухоли отсутствовали статистически значимые различия в активности СОД, ГТ и в содержании ВГ по сравнению с уровнем в условно интактной ткани, при этом значительно ниже была активность СОД в 2,1 раза и ГТ в 3,0 раза по сравнению с уровнем в перитуморальной зоне первичной опухоли ($p < 0,05$).

Заключение. Выявлены различия в работе системы ферментов в перитуморальной зоне первичной и рецидивной опухоли. В целом в рецидивных опухолях выявлены более низкие активность ферментов и содержание ВГ по сравнению с первичными, что может быть результатом адаптации к изменениям биохимического статуса здоровой ткани вульвы (длительно подвергавшейся воздействию в процессах терапии первичной опухоли, восстановлении после лечения и в процессе развития рецидивной опухоли) и отражать метаболические особенности рецидивной опухоли.

Ключевые слова: рак вульвы, рецидив, редокс-баланс, глутатион-зависимая система, антиоксидантные ферменты.

Эндогенный ДНК-сенсор STING: анализ изменений экспрессии в популяциях циркулирующих Т-лимфоцитов и опухолевой ткани при раннем раке шейки матки

О.В. Курмышкина¹, П.И. Ковчур¹, Т.О. Волкова¹

Место работы: ¹Институт высоких биомедицинских технологий, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск
e-mail: studioza@mail.ru

Цель. STING (Stimulator of Interferon Genes) — ключевой компонент врожденной системы противомикробной защиты, выполняющий функцию цитозольного сенсора патогенной ДНК. Вовлеченность STING в процессы канцерогенеза представляет собой один из наиболее дискуссионных вопросов ввиду появления новых данных о его роли в важнейших механизмах регуляции пролиферации, выживания и гибели как опухолевых, так и иммунокомпетентных клеток. Вклад STING в регуляцию противоопухолевого иммунитета

рассматривается преимущественно в контексте активации антиген-презентирующих клеток при распознавании ими эндогенной ДНК опухолевых клеток, однако о значении экспрессии STING Т-лимфоцитами при прогрессии опухоли фактически ничего не известно; кроме того, для многих типов рака еще не охарактеризован профиль изменения экспрессии STING в опухолевой ткани. Особенность функционирования STING при развитии вирус-ассоциированного рака связана с тем, что в ходе реализации иммунного ответа STING может получать сигналы как от вирусной ДНК, так и ДНК опухолевых клеток. Цель данного исследования — анализ уровня экспрессии STING в лимфоцитах периферической крови и образцах патологического эпителия пациенток с ранними, доклиническими формами ВПЧ-ассоциированного рака шейки матки (РШМ).

Материалы и методы. С помощью проточной цитофлуориметрии и моноклональных анти-STING антител (Clone #723505, R&D Systems) был проведен анализ относительного содержания STING в общей популяции лимфоцитов, фракции Т-лимфоцитов и основных ее субпопуляциях (CD3+CD4+, CD3+CD8+, а также в CD4+CD25+ клетках) в крови пациенток с преинвазивным и микроинвазивным РШМ и здоровых женщин (группа контроля). Для количественной оценки уровня STING использовали показатель относительного прироста интенсивности флуоресценции (Mean Fluorescence Intensity, DMFI) с учетом уровня связывания изотипического контроля и автофлуоресценции указанных Т-клеточных популяций. Уровень мРНК STING в образцах неоплазии и морфологически нормального эпителия, а также мононуклеарной фракции крови (PBMC) определяли с помощью ПЦР «в реальном времени» относительно панели нескольких референсных генов.

Результаты. Содержание STING (DMFI) в CD3+CD4+ и CD3+CD8+ лимфоцитах было сопоставимо (как в группе контроля, так и в группе больных), то есть экспрессия STING ассоциирована как с CD4, так и с CD8 Т-клеточным звеном. Однако в группе пациенток с РШМ наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение соотношения DMFI (CD4+CD25+)/DMFI (CD3+CD8+): если в группе контроля, в среднем, это отношение было < 1 , то в группе РШМ > 1 , то есть при РШМ экспрессия STING была более выражена в CD4+CD25+ лимфоцитах, которые могут составлять популяцию регуляторных клеток или активированных Т-хелперов. При этом для общей популяции лимфоцитов обнаружена тенденция к незначительному снижению ($p > 0,05$) доли STING-позитивных клеток (в %) в группе больных, по сравнению с группой контроля; различий в уровне мРНК в PBMC между сравниваемыми группами не зафиксировано. В значительной доле (50%) образцов пре-/микроинвазивного РШМ выявлено увеличение уровня экспрессии STING относительно нормального цервикального эпителия; в остальных образцах РШМ уровень мРНК STING соответствовал контролю.

Заключение. Таким образом, на начальных этапах развития инвазивного РШМ наблюдаются разнонаправленные (в зависимости от исследуемого компартмента) изменения экспрессии STING, что может быть связано с множественностью его функций. Перераспределение профиля экспрессии STING в различных группах Т-лимфоцитов может указывать на его участие в процессах Т-клеточной активации/супрессии на фоне хронической вирусной инфекции и развития онкопатологии. Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (проект № 17-15-01024).

Виментин как предиктивный маркер эффективности I линии химиотерапии рака яичников с включением препаратов платины и таксанов

Т.А. Богуш¹, С.А. Калужный¹, Е.А. Богуш¹, А.А. Арефьева¹, А.Н. Гришанина¹, А.С. Тюляндина¹, С.А. Тюляндин¹, М.М. Давыдов¹

Место работы: ¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» Минздрава России
e-mail: labmedchem@mail.ru

Цель. Количественная характеристика эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) в ткани рака яичников по уровню экспрессии в эпителиальных опухолевых клетках мезенхимального белка виментина и оценка корреляции этого показателя метастатического потенциала клеток с продолжительностью безрецидивного течения болезни после завершения I линии химиотерапии препаратами платины и таксанов.

Материалы и методы. Оценка экспрессии ЭМП проведена в 58 хирургических образцах серозного рака яичников III стадии с использованием разработанного авторами метода последовательного (двойного) иммунофлуоресцентного окрашивания и проточной цитофлуориметрии. Показателем уровня экспрессии ЭМП явилось количество клеток, коэкспрессирующих цитокератины и мезенхимальный маркер виментин, относительно опухолевых клеток с экспрессией цитокератинов (%). Использованы первичные антитела к цитокератинам (MNFI16) и к виментину (SP20), а также вторичные — конъюгированные с DyLight488 и DyLight650. Точечные диаграммы распределения клеток в зависимости от интенсивности флуоресценции в разных каналах проточного цитофлуориметра получены с помощью программы WinMDI 2.9.

Результаты. 1. Разный уровень коэкспрессии цитокератинов и виментина (от 18% до 71% клеток в исследованных образцах опухолей) выявлен в 100% случаев при среднем значении показателя $45,2 \pm 15,2\%$. Средний уровень коэкспрессии цитокератинов и виментина в подгруппах с высоким и низким уровнем показателя (выше и ниже медианы, равной 41%), различался значительно и составил соответственно $28,5 \pm 7,5\%$ и $56,3 \pm 11,8\%$ ($p=0,02$). 2. Проспективный анализ методом Каплана-Майера корреляции индивидуальных значений уровня коэкспрессии цитокератинов и виментина с продолжительностью безрецидивного периода к 40 нед. после завершения I линии химиотерапии с включением препаратов платины и таксанов выявил существенные различия между группами с низким и высоким уровнем экспрессии виментина, соответственно: число рецидивов болезни — 35% vs. 81%; медиана времени до прогрессирования — 6 мес. vs. не достигнута ($p=0,0003$).

Заключение. Серозный рак яичников III стадии представляет молекулярно неоднородную группу злокачественных новообразований, с принципиальными отличиями в уровне экспрессии фенотипа эпителиально-мезенхимального перехода в опухолях разных больных. Выявление клеток, коэкспрессирующих цитокератины и виментин, во всех исследованных образцах опухолей, указывает на значимость этой молекулярной характеристики в патогенезе рака яичников. Более того, высокий (более 40%) показатель уровня экспрессии виментина в клетках серозного рака яичников является высоко значимым неблагоприятным предиктивным маркером эффективности I линии химиотерапии с включением препаратов платины и таксанов. Поддержано грантами РФФИ (15-04-06991-а и 16-34-01049-мол-а) и Президента РФ МК-7709.2016.7.

К вопросу о метастазировании злокачественных опухолей женских половых органов в головной мозг

Г.А. Неродов¹, Л.Ю. Владимировна¹, Е.А. Калабанова¹, И.С. Миташок¹, Э.Е. Росторгуев¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону.

e-mail: alenakalabanova@mail.ru

Цель. Анализ группы больных с церебральными метастазами при онкогенитальной патологии.

Материалы и методы. С 2002 по 2016 год наблюдалось 26 больных в возрасте от 25 до 74 лет (средний возраст $49,8 \pm 12,7$ лет) с онкогенитальной патологией, имевших метастатическое поражение головного мозга.

Результаты. Из 26 больных у 11 (42,3%) первичной опухолью являлись злокачественные опухоли яичников, у 8 — злокачественные новообразования тела матки (30,8%), у 5 — рак шейки матки (19,2%), у одной — хорионкарцинома (3,8%), у одной — рак влагалища (3,8%). У 25 больных (96%) метастазы в головной мозг выявлены при магнитно-резонансной томографии, у одной (4%) — при аутопсии. У 8 (30,8%) больных головной мозг был единственным очагом метастатического поражения, у остальных 18 (69,2%) появление церебральных метастазов сопровождалось метастатическим поражением других органов: большого сальника у 11 (42,3%), легких у 4 (15,4%), лимфатических узлов малого таза и надключичных у 3 (11,5%), костей у 1 (3,8%), влагалища у 1 (3,8%) пациентки. Сроки от выявления первичной опухоли до момента выявления церебральных метастазов от 1 месяца до 60 месяцев (в среднем 28 месяцев).

У больных злокачественными опухолями яичников метастазы в головном мозге диагностированы в сроки от 17 до 44 месяцев (в среднем 27,5 месяцев), у больных злокачественными новообразованиями тела матки — от 6 до 54 месяцев (в среднем 34,2 месяцев), раком шейки матки — от 21 до 60 месяцев (в среднем 41 мес.). У пациентки с хорионкарциномой церебральный метастаз выявлен через 1 месяц, у больной раком влагалища — через 24 месяца после выявления и начала лечения первичной опухоли. У одной больной (3,8%) выявлено множественное поражение головного мозга (15 очагов), у 6 больных (23%) определялось по 2—4 метастатических очага, у остальных 19 (73%) — по одному метастазу. После выявления церебральных метастазов практически всем пациенткам проводилось специальное лечение. Исключением стала больная раком влагалища, у которой метастаз в головной мозг был обнаружен при аутопсии.

Заключение. Из 26 больных с церебральными метастазами наибольшей по численности была группа больных злокачественными новообразованиями яичников (11 человек). Несмотря на редкую встречаемость метастазов в головной мозг при онкогенитальной патологии, необходимо обращать внимание на неврологическую симптоматику у данной группы больных с целью раннего выявления церебральных метастазов и своевременного лечения.

Роль рутинных показателей коагуляционного гемостаза в стадировании рака шейки матки

Т.В. Сушинская^{1,2}, Н.И. Стуков^{1,3}, Ю.Э. Доброхотова²

Место работы: ¹МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, Москва; ²ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия; ³ФГАУ ВПО «Российский университет дружбы народов» МО РФ, Москва
e-mail: talgi65@yandex.ru

В последние годы отмечено увеличение количества больных раком шейки матки (РШМ), особенно в молодом возрасте. Несмотря на доступность локализации 38,5% случаев РШМ диагностируется в III–IV стадиях. Злокачественная опухоль способствует активации процесса свертывания крови с появлением состояния гиперкоагуляции (повышение концентрации фибриногена, РФМК и Д-димера, укорочение тромбинового времени (ТВ). Аномалии в одном или нескольких тестах коагуляции являются общими для онкологических больных даже без явных тромботических и/или геморрагических проявлений. Процесс образования фибрина и фибринолиза параллелен развитию злокачественной опухоли, причем чаще у больных с метастазами. С повышением стадии заболевания происходит активация факторов риска развития тромботических осложнений. Высокая частота венозной тромбоэмболии (ВТЭ), которая при РШМ составляет 8–12%, требует создания нового диагностического подхода для прогнозирования тромботических осложнений, позволяющего на этапе первичного обращения достоверно установить степень распространенности опухолевого процесса и определить группу больных с высокой предрасположенностью к тромбообразованию.

Цель. Определить закономерности изменения коагуляционного гемостаза с использованием рутинных лабораторных методов у больных РШМ в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса.

Материалы и методы. Проведено сравнение показателей коагулограммы [тромбиновое время (ТВ), фибриноген, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК)] у 130 больных, поделенных на группы в зависимости от стадии заболевания и гистологического подтипа, в возрасте от 24 до 82 лет (средний возраст 45,72±11,13 лет) с диагнозом РШМ на этапе первичного обследования и после проведения хирургического этапа лечения и хирургического стадирования.

Результаты. Установлено, что гиперкоагуляция, проявляющаяся биохимическими аномалиями в параметрах гемостаза, характерна для больных РШМ. У каждой второй больной с первично выявленным опухолевым процессом повышены маркеры тромбообразования — РФМК и фибриноген. Средние значения фибриногена и РФМК достоверно возрастают с повышением стадии заболевания (2,45±1,62 г/л и 4,9±3,27 мг/мкл при I стадии до 4,47±1,24 г/л и 10,38±5,20 мг/мкл при IV стадии соответственно, ($p \leq 0,05$)). Гистологический подтип опухоли определяет ее влияние на гемостаз. При аденокарциноме и железисто-плоскоклеточном раке определяются более высокие значения фибриногена и РФМК (3,67±1,59 г/л, 12,75±9,06 мг/мкл и 3,09±1,02 г/л, 11,0±5,07 мг/мкл соответственно) в сравнении с плоскоклеточным раком шейки матки (2,76±0,71 г/л, 10,79±2,45 мг/мкл), ($p \leq 0,05$). Статистически достоверным ($p < 0,01$) оказалось и уменьшение ТВ в группе больных железисто-плоскоклеточным раком шейки матки (16,56±2,32 сек) при сравнении с плоскоклеточным (19,04±2,94 сек). 74% обследованных больных ($n=96$) проведено хирургическое лечение и соответствующее хирургическое стадирование. Изменение клинической стадии заболевания после хирургического этапа лечения произошло у 75% больных ($n=72$), причем у 16,7% стадия была изменена в сторону уменьшения ($n=12$), а у 83,3% из них ($n=60$) произошло повышение стадии заболевания, связанное в 30% случаев ($n=18$) с местным, а в 70% ($n=42$) — с метастатическим вариантом распространения опухолевого процесса. Отмечено, что средние значения фибри-

ногена и РФМК у больных РШМ, у которых хирургическая стадия болезни стала ниже клинической или осталась прежней, составили 2,7±0,66 г/л и 6,5±2,04 мг/мкл, а у больных с повышением стадии заболевания после хирургического стадирования (метастатический вариант) — 3,2±1,27 г/л и 11,8±1,12 мг/мкл соответственно, ($p \leq 0,05$).

Выводы. Рутинные лабораторные методы допустимы для прогнозирования тромботических осложнений и оценки степени распространенности опухолевого процесса у больных РШМ. Наиболее важными являются РФМК, фибриноген ($p \leq 0,05$) — для стадии заболевания, РФМК, фибриноген, тромбиновое время ($p \leq 0,05$) — для гистологического подтипа. Процесс образования фибрина и РФМК зависит от степени распространенности опухолевого процесса; одновременное повышение их уровня выше определенных значений (фибриногена выше 3,0 г/л и РФМК выше 11 мг/мкл), возможно, говорит о высокой вероятности метастазов в регионарные лимфоузлы и требует дальнейшего изучения. На всех этапах ведения пациенток с РШМ необходимо проводить контроль показателей гемостаза и дифференцированную профилактику тромботических осложнений.

Хориокарцинома матки — эпидемиология и результаты лечения

И. А. Косенко¹, Т. М. Литвинова¹, П. С. Русакевич¹,
Д. И. Корольчук¹

Место работы: ¹РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова; БГМУ, БелМАПО

e-mail: doctor.litvinova@gmail.com

Основным представителем редкой злокачественной гестационной трофобластической неоплазии является хориокарцинома матки (ХКМ), поскольку она встречается чаще, чем новообразование плацентарного ложа и эпителиоидная опухоль. Стандартные эпидемиологические показатели из-за их небольших величин для ХКМ в литературе не описаны, а результаты проведенного лечения больных оцениваются без учета развития у женщин метастазов. Знание этих данных представляет определенный интерес для клинической практики.

Цель. Изучить эпидемиологические показатели ХКМ за последние 5 лет в Беларуси по данным отечественного канцер-регистра и провести полипозиционную оценку группы больных, лечившихся в течение 45 лет в Минском городском клиническом онкологическом диспансере.

Материалы и методы. В исследование включены данные о 56 пациентках с гистологически верифицированным диагнозом ХКМ, которые были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошло 29 женщин, лечившихся в 2011–2015 гг. в онкологических учреждениях Беларуси, во 2-ю — 27 пациенток из г. Минска, у которых заболевание было выявлено в 1970–2014 гг. и проведена специальная терапия в Минском городском клиническом онкологическом диспансере. Возраст больных обеих групп варьировал от 19 до 54 лет. Для анализа эпидемиологических данных в 1-й группе использовали информацию Белорусского канцер-регистра. По стандартным формулам рассчитывали грубые интенсивные показатели заболеваемости и смертности, а также 5-летнюю кумулятивную скорректированную выживаемость. Во 2-й группе оценивали эффективность проведенной терапии по показателям 5- и 10-летней выживаемости, изучали локализацию появившихся метастазов и развитие после лечения метастазов. Для статистической обработки использовали пакет программ «Statistika 8.0»

Результаты. По данным канцер-регистра в 2011–2015 гг. ХКМ в Беларуси наиболее часто диагностировалась в Минской области (24,1%). В других регионах число выявленных пациенток колебалось от 1 (3,4%) до 5 (17,2%). Максимальное количество заболевших (8 женщин) было зарегистрировано в 2013 г. Наиболее часто опухоль встречалась у больных в возрасте 20–29 лет (31,0%). В 20,7% случаев ХКМ была обнаружена у женщин постменопаузального периода (50–54 года). За указанный срок наблюдения у пациенток старше 55 лет хориокарцинома диагностирована не была. Грубый интенсивный показатель заболеваемости в Беларуси варьировал в 2011–2015 гг. от 0,06 о/оооо до 0,07 о/оооо, достигая максимума (0,11 о/оооо) в 2013 г. Наибольшая повозрастная заболеваемость отмечена у женщин в 25–29 лет (0,38 о/оооо) и 30–34 года (0,28 о/оооо). В постменопаузе (50–54 года) показатель заболеваемости варьировал по годам от 0,13 о/оооо до 0,27 о/оооо. В течение 5 лет наблюдений от прогрессирования ХКМ умерла только одна пациентка (3,4%), что практически не сказалось на величине грубого интенсивного показателя смертности, который в исследуемой группе был равен 0 о/оооо. Кумулятивный показатель 5-летней скорректированной выживаемости составил 95,7%. В течение года после проведенной терапии по поводу хориокарциномы матки в онкологических диспансерах Беларуси наблюдались 190 женщин, в течение 5 лет и более — 164 пациентки.

Из 27 больных 2-ой группы I стадия злокачественного процесса была выявлена у 15 (55,6%) женщин, II — 2 (7,4%), III — 7 (25,9%), IV — 3 (11,1%). До начала лечения у пациенток были обнаружены метастазы в легких (25,9%), в яичниках (7,4%), влагалище (11,1%) и брыжейке тонкой кишки (3,7%). Максимальное число заболевших в г. Минске выявлено в 1981–1990 гг. (29,6%) и в 2001–2010 гг. (33,3%). Специальное лечение получали 26 пациенток (96,2%). В 38,5% случаев проводились курсы олихимиотерапии, в 50,0% — операция в объеме гистерэктомии I типа с двухсторонней сальпингооофорэктомией и полихимиотерапия, в 11,5% — лучевое лечение и полихимиотерапия. Общая 5- и 10-летняя выживаемость составила 92,6%. После завершения лечения в процессе длительного наблюдения у 5 женщин (20,0%), пролеченных по поводу ХКМ, был обнаружен метастатический рак: через 8 лет — рак желудка (4,0%), 9, 11 и 38 лет — аденокарцинома молочной железы (12,0%), через 24 года — остеосаркома плечевой кости (4,0%).

Заключение. В результате проведенного исследования установлено, что:

- заболеваемость хориокарциномой матки в Беларуси в 2011–2015 гг. у женщин различных возрастных групп варьировала от 0,07 о/оооо до 0,11 о/оооо, достигая максимума в 25–29 лет (0,38 о/оооо), а грубый интенсивный показатель смертности практически был равен 0 о/оооо;
- в 25,2% случаев ХКМ в Беларуси встречается у женщин в возрасте старше 45 лет;
- используемые в Беларуси методы специальной терапии ХКМ приводят к высокому показателю 5-летней выживаемости (95,7%), но не всегда позволяют сохранить детородную функцию;
- через 8–38 лет после лечения у 20,0% больных возникают метастатические злокачественные опухоли в молочной железе, желудке и костях.

Прогностическая модель развития серозной карциномы яичника высокой степени

Злокачественности на основании исследования клеточного состава эпителия слизистой оболочки маточной трубы

А.В. Асатурова¹, Л.В. Адамян¹, Н.И. Кондриков¹

Место работы: ¹ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва)

e-mail: velikova@yandex.ru

Цель. Исследование возможности диагностики серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности (СКЯВСЗ) с помощью оценки количества секреторных клеток (пролиферации секреторных клеток, (secretory cells expansion, SCE) и разрастания секреторных клеток (secretory cells outgrowth SCOUT) в зависимости от возраста пациенток.

Материалы и методы. 287 пациенток с доброкачественной внеяичниковой патологией (n=70), серозными цистаденомами/цистаденофиброми яичника (n=75), серозными пограничными опухолями яичника (n=73) и СКЯВСЗ (n=69). Исследованы 287 маточных труб (3–4 фрагмента фимбриального отдела) морфологическим, иммуногистохимическим (маркеры PAX2 и bcl2) и статистическим (критерии Краскала-Уоллиса, Манна-Уитни, метод парной линейной регрессии с оценкой тесноты корреляционной связи по коэффициенту Пирсона, метод дискриминантного анализа).

Результаты. Для SCE и SCOUT была выявлена утрата экспрессии PAX2 и усиленная экспрессия bcl2. Количество ПСК и РСК, выявленные с помощью световой микроскопии и иммуногистохимического окрашивания достоверно не различались (p>0,05). Увеличение SCE и SCOUT с возрастом было отмечено для всех исследуемых патологий (p<0,001), хотя количество SCE во всех группах было выше, чем количество SCOUT и корреляция между возрастом и количеством для SCE была сильнее, чем для SCOUT (коэффициент Пирсона 0,86 и 0,35 соответственно).

При сравнении групп пациенток с различными патологиями было выявлено, что количество SCE и SCOUT в группе пациенток с СКЯВСЗ было значительно выше, чем в остальных группах (p<0,001). Разработана прогностическая формула $СКЯВСЗ = 0,22 * SCE + 0,055 * SCOUT - 0,068 * ВОЗРАСТ + 0,72$. При значении функции СКЯВСЗ более 1,663 женщина относилась к группе высокого риска серозных карцином яичника, при значении функции менее 1,663 — относилась к группе низкого риска. Для избегания ложноотрицательных результатов возрастной порог для применения данной формулы предложено считать равным 47 годам.

Заключение. В результате полученных данных мы делаем вывод о том, что возраст является важным независимым фактором риска развития СКЯВСЗ. Кроме того, в качестве изолированного маркера SCE обладает большей эффективностью, чем SCOUT, однако, наибольшей эффективностью обладает совместная оценка SCE, SCOUT и возраста пациенток, что и было продемонстрировано в настоящем исследовании с помощью предложенной прогностической формулы. Общий процент верно классифицированных по предложенной формуле исходных наблюдений (диагностическая эффективность) составил 98,2%.

Экспрессия фермента дейодиназы в опухолевой ткани рака яичника

Р.И. Глушаков¹, И.В. Соболев², К.А. Сулин¹, Б.Н. Котив¹, Н.И. Тапильская³

Место работы: ¹Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербург-

ский КНПЦ СВМТ (онкологический), Санкт-Петербург;
³Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет МЗ РФ, Санкт-Петербург;
 e-mail: tapnatalia@yandex.ru

Доказано, что за счет влияния на ангиогенез и пролиферацию системный гипертиреоз является фактором риска возникновения злокачественных образований (ЗО), а также независимым фактором риска неблагоприятного течения ЗО. Данные эффекты развиваются, в основном, за счет высоких концентраций тироксина и/или реверсивного трийодтиронина. Однако локальная гиперпродукция данных метаболитов может развиваться при нарушении соотношения дейодиназ, превращающих тироксин в прямой или реверсивный трийодтиронин.

Цель. Изучить корреляционные взаимоотношения между экспрессией различных типов дейодиназ в опухолевой ткани рака яичника (РЯ) и продолжительностью безрецидивного периода (БРП) у пациенток со ЗО яичника эпителиальной природы.

Материалы и методы. В исследование включено 48 больных РЯ (серозная аденокарцинома) IIIС (Т3СNХМ0) стадии заболевания, получивших первичное хирургическое лечение в объеме оптимальной циторедукции и 6 циклов комбинированной химиотерапии по схеме таксол/карбоплатин, у всех пациенток эффект от лечения расценен как полный ответ. Уровень тиреотропного гормона, выполненный до начала хирургического лечения, у всех пациенток был в пределах референсных значений. Контроль рецидива заболевания начинался проводиться через 3 месяца от окончания специального лечения и далее проводился в 1 раз в 28–32 дня с определением уровня опухоль-ассоциированного маркера СА-125 и выполнением трансвагинального УЗИ. Рецидивная болезнь подтверждалась при проведении диагностической лапароскопии с выполнением биопсии опухоли. По продолжительности БРП все пациентки были разделены на 2 группы: I группа — БРП от 3-х до 6-ти месяцев (n=22, медиана 4,5 месяцев), II группа — БРП от 9 до 19 месяцев (n=26, медиана 15,6 месяцев). Проводилось изучение экспрессии дейодиназ 1 (DIO1), 2 (DIO2) и 3 (DIO3) типов в материалах первичной опухоли, полученной при первичном хирургическом лечении. Проводку гистологического материала осуществляли по стандартной методике, экспрессия определялась с использованием соответствующих антител: anti-DIO1 (производитель Thermofisher), anti-DIO2 (производитель Abcam), anti-DIO3 (производитель Abcam). Определение уровней экспрессии искомым антигенам производилось по удельному весу клеток, позитивных в иммуногистохимической реакции. Статистический анализ включал в себя оценку среднего значения признака со стандартной ошибкой среднего, для оценки межгрупповых различий использовали парный Uд — критерий (Вилкоксона).

Результаты. Уровни экспрессии DIO1, DIO2, DIO3 составили $5,7 \pm 4,2\%$ и $16,6 \pm 3,4\%$ ($p < 0,05$), $12,2 \pm 4,0\%$ и $8,6 \pm 3,1\%$, $17,7 \pm 3,7\%$ и $9,6 \pm 2,8\%$ ($p < 0,05$) у пациенток I и II группы соответственно.

Выводы. Таким образом, при раннем рецидиве РЯ отмечалось снижение экспрессии дейодиназы I типа и увеличение экспрессии дейодиназы III типа, что возможно, приводит к увеличению локальной гиперпродукции реверсивного трийодтиронина, реализующего свои проканцерогенные эффекты.

Результаты применения нового режима внутриволостной брахитерапии при РТМ

Л. Ш. Усманова¹, О. А. Кравец¹, О. В. Козлов¹, А. А. Белова¹

Место работы: ¹РОНЦ им. Н. Н. Блохина МЗ РФ
 e-mail: mila220567@mail.ru

Цель. Оценка ранних лучевых повреждений у пациенток РТМ при брахитерапии после операции.

Материалы и методы. В отделении радиохирургии РОНЦ брахитерапия после операции в самостоятельном варианте выполнена 27 пациенткам за период с февраля по июнь 2017 года. Из них Ia стадия наблюдалась у 21, Ib стадия у 6 пациенток. Высокодифференцированная аденокарцинома была у 6, умереннодифференцированная у 17, низкодифференцированная у 1 и разной степени дифференцировки у 3 пациенток. Возраст до 60 лет — 14, от 60 до 70 включительно — 10, старше 70 лет — 3 пациента. Для проведения брахитерапии был использован цилиндрический аппликатор с различными диаметрами 3 см у 9, 3,5 см у 17 и 4 см у 1 пациентки. Длина облучения влажной трубки у всех пациенток составила 5 см. Задание дозы происходило на точку на расстоянии 0,5 см от поверхности аппликатора. До февраля 2017 года использовался режим 5 фракций по 5,5 Гр, через день, однако затем мы изменили предписанную дозу. Разовая доза нового режима составила 7 Гр за фракцию, 3 фракции с интервалом 3 раза в неделю. Радиобиологические расчеты с использованием линейно-квадратичной модели показали уменьшение контроля опухоли и вероятности поздних лучевых повреждений в случае нового режима.

Результаты. После проведения 3х фракций (СД 21 Гр) все пациентки осмотрены в зеркалах. Ни у одного пациента не наблюдалось лучевой реакции со стороны слизистой влагалища, она оставалась розовой, без признаков гиперемии и радиоперитонита. Со стороны критических органов так же не было субъективных признаков проявления цистита или ректита, несмотря на то, что у 7 пациенток в анамнезе был хронический цистит, а у 10 — хронический геморрой.

Заключение. Результаты исследования показывают, что если брахитерапия пациенткам с РТМ проводится в самостоятельном варианте, то увеличение разовой дозы до 7 Гр и уменьшение количества фракций до 3 не ведет к появлению ранних лучевых реакций, но уменьшает время лечения.

Роль различных методов в лечении рака шейки матки I стадии

Н. Н. Пищик¹

Место работы: ¹Гродненская областная клиническая больница

e-mail: pnn77@mail.ru

Цель. Оценить эффективность различных методов лечения пациенток, страдающих раком шейки матки I стадии.

Материалы и методы. 3 158 пациенток, страдающих раком шейки матки I стадии, по данным Белорусского канцер регистра. Оценка выживаемости в зависимости от метода лечения с использованием программы R system.

Результаты. Показатель 5-летней общей наблюдаемой выживаемости (ОНВ) у пациенток, страдающих раком шейки матки (РШМ) I стадии, оказался равен 86,6% (95% [85,3—87,9]) ($p < 0,0001$). Гистерэктомия 2 типа (ГЭ2) применена у 20,8%, комбинация гистерэктомии 2 типа с химиолучевым лечением (ГЭ2) — у 19,2%, комбинация гистерэктомии 3 типа с химиолучевым лечением (ГЭ3) — у 18,3% женщин. Лучевой и химиолучевой методы использовали реже: сочетанная лучевая терапия (СЛТ) — в 18,6%, стационарная лучевая терапия (ДЛТ) — в 6,6% наблюдений. У небольшого числа пациенток имели место органосохранное лечение (ОСО) — 4,2%, гистерэктомия 3 типа (ГЭ3) — 8% и контактная лучевая

терапия (КЛТ) — 9%. При ОСО показатель 5-летней ОНВ был равен 96,4% [95% [92,9—100]].

При проведении ГЭЗ достигнуты подобные значения показателя 5-летней ОНВ, соответствующие 96,9% [95% (92,7—100)]. Схожие значения получены и при выполнении ГЭ2: 5-летняя ОНВ была равна 96,1% [95% (94,5—97,8)]. При комбинированном лечении в объеме ГЭ35-летняя ОНВ составила 92,6% [95% (90,2—95,1)]. Комбинированное лечение в объеме ГЭ2 позволило сформировать значение 5-летней ОНВ 89,2% [95% (86,4—92,1)]. При проведении СЛТ 5-летняя ОНВ равна 83% [95% (79,8—86,3)]. В случае отсутствия специального лечения 5-летняя ОНВ существенно не отличались от таковых после ДЛТ и составила 60,4% [95% (53,7—67,9)].

Заключение. 1. 5-летняя ОНВ пациенток при РШМ I стадии составила 86,6%. 2. 5-летняя ОНВ при РШМ I стадии, в случае применения СЛТ составила 83,0%. Существенные различия ОНВ после СЛТ в регионах (до 19,1% ($p < 0,0001$)) отражают неадекватность реализации названных методик лечения в отдельных специализированных учреждениях в силу отсутствия современного радиотерапевтического оборудования. 3. Отсутствие статистически достоверной разницы ($p = 0,492$) между достигнутыми результатами, в случае применения хирургического лечения, в разных регионах страны свидетельствует об одинаковых подходах к хирургическому лечению в разных онкологических диспансерах. 4. 5-летняя ОНВ у пациенток, страдающих РШМ I стадии, в случае отсутствия, составила 60,4%.

Результаты различных вариантов комплексного лечения диссеминированного серозного рака яичников

С.Е. Шелкович¹, А.Е. Анищенко¹

Место работы: ¹Белорусская государственная медицинская академия последипломного образования, Минский городской клинический онкологический диспансер

e-mail: s.shelkovich@mail.ru

В Беларуси злокачественные новообразования яичников занимают второе место после рака тела матки, составляя 4,2% в структуре всех злокачественных опухолей у женщин. Лечение рака яичников включает хирургический и химиотерапевтический компоненты. Выживаемость коррелирует с размером оставшихся после операции опухолевых отсеков. Стандартные схемы химиотерапевтического лечения, включающие препараты платины и таксаны или циклофосфан, используются как в нео- (НАПХТ), так и в адъювантном (АПХТ) режимах.

Цель. Изучение результатов лечения диссеминированного рака яичников в зависимости от проведения первичной циторедукции с адъювантной полихимиотерапией или промежуточной циторедукции с нео- и адъювантной полихимиотерапией.

Материалы и методы. С 2006 по 2010 гг. 343 жительницы г. Минска получили комплексное лечение серозного рака яичников I—IV стадий. Из них 286 пациенток имели диссеминированный опухолевый процесс IIb—IV стадии FIGO. Комплексная терапия в 88 (30,7%) случаях начиналась с 3—4 курсов неоадъювантной ПХТ с последующей операцией и курсами адъювантной ПХТ. Данная группа представлена IIIС—IV стадиями: IIIС (49, 55,7%) с изначально нерезектабельными опухолями и IV (39, 44,3%) — с наличием отдаленных метастазов. В группе пациенток из 198 человек, лечение начинали с хирургической операции с последующими курсами АПХТ,

доля IV стадии заболевания составила только 15,2% (30 пациенток) (рлинейно-линейный тест $< 0,0001$)

В группе исследуемых, лечение которых начиналось с хирургической операции, первичная циторедукция в полном объеме выполнена в 67 (33,8%) случаях. В группе с применением НАПХТ полная промежуточная циторедукция — в 19 (21,6%). Оценены показатели общей наблюдаемой выживаемости (ОНВ) и безрецидивной выживаемости (ВСР).

Результаты. Последовательность применения различных компонентов комплексного лечения статистически значимо не влияла на безрецидивную выживаемость, и возобновление опухолевого роста на первом году наблюдения практически не отличалось при обоих методах лечения. Пятилетняя ВСР составила 0,285 (95% ДИ ([0,222; 0,366])) при проведении первичной циторедукции и АПХТ и 0,215 (95% ДИ ([0,140; 0,330])) при проведении НАПХТ, промежуточной циторедукции и АПХТ (рлог-ранг=0,119).

Пятилетняя ОНВ пациенток с диссеминированным раком яичников, лечение которых было начато с хирургического этапа, составила 0,450 (95% ДИ [0,371; 0,545]), а пациенток, получавших неоадъювантную ПХТ, затем промежуточную циторедукцию и курсы АПХТ — 0,256 (95% ДИ [0,167; 0,392]) (рлог-ранг $< 0,0001$).

Однако, необходимо отметить, что значительная часть пациенток, оперированных в полном объеме, без применения неоадъювантной полихимиотерапии, исходно еще до операции имела меньшую распространенность опухолевого процесса по сравнению с пациентками, оперированными после проведения индукционных курсов полихимиотерапии.

Возможность выполнения полного объема хирургического вмешательства определяла эффективность лечения.

Заключение. Использование курсов НАПХТ у пациенток с изначально неоперабельным распространенным серозным раком яичников, промежуточной циторедукции и АПХТ позволило выполнить полную промежуточную циторедуктивную операцию в 21,6% случаев с пятилетней ОНВ 0,426 (95% ДИ ([0,206; 0,879])) и в 35,2% — в объеме оптимальной циторедукции с пятилетней ОНВ 0,241 (95% ДИ ([0,126; 0,461]))). Пятилетняя ОНВ составила 0,256 (95% ДИ [0,167; 0,392]).

Таким образом, полное удаление макроскопической опухоли способствует улучшению выживаемости пациенток с IIIС—IV стадиями заболеваниями вне зависимости от стратегии лечения.

Возможности коррекции посткастрационного синдрома у больных раком шейки матки репродуктивного возраста

Н.Н. Попова¹, А.И. Шихлярова¹, А.П. Меньшенина¹, Е.М. Франциянц¹, Т.И. Моисеенко¹, Н.Д. Ушакова¹, Е.В. Вереникина¹, М.Л. Адамян¹, П.А. Крузе¹

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

e-mails: rnioi@list.ru; anna.menshenina.00@mail.ru

Цель. Изучение влияния ксенонтерапии и плазмафереза (ПА) на коррекцию посткастрационного синдрома (ПКС) в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы. Обследованы 40 больных, перенесших расширенную пангистерэктомию по поводу рака шейки матки (РШМ), у которых в раннем послеоперационном периоде развились признаки ПКС. Средний возраст больных — $41,5 \pm 2,3$ лет. 20 больных получали ксенонтерапию. 20 больным проведен лечебный ПА. В качестве контроля

обследованы здоровые женщины репродуктивного возраста, медиана которого составила $39,4 \pm 2,7$ лет. Определяли содержание фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего гормонов (ЛГ), пролактина (ПРЛ), а также эстрадиола (Е2), прогестерона, тестостерона и кортизола.

Результаты. До начала лечения прогестерон был повышен почти в 4 раза, эстрадиол — в 2,1 раза, тестостерон — в 1,8 раза, ФСГ — в 2,4 раза (по сравнению со здоровыми донорами). Через неделю после операции уровень эстрадиола был снижен в 2,1 раза, прогестерона — в 6,7 раза. Отмечено увеличенное содержание в крови тестостерона практически в 3 раза, ЛГ — в 2,4 раза, ФСГ — в 5,9 раза, а также пролактина — на 43,3% и кортизола — на 34,1%. Через 3 дня после проведения ПА не отмечено существенных изменений в уровне эстрадиола на фоне наблюдаемой тенденции к росту уровня гонадотропинов. Содержание тестостерона после ПА снизилось 1,5 раза ($p < 0,05$), в 1,6 раза снизился уровень кортизола ($p < 0,05$). Через 3 дня после окончания ксенонтерапии уровень эстрадиола в крови больных возрос на 57,1% ($p < 0,05$) относительно показателя непосредственно после операции, на фоне снижения содержания ЛГ и ФСГ в 2,1 и 1,5 раза соответственно ($p < 0,05$). Обнаружено достоверное падение уровня тестостерона в 2,1 раза, кортизола — в 2,3 раза и пролактина — в 1,3 раза ($p < 0,05$). Для уточнения механизмов влияния ксенона на системный уровень гормонов нами изучено влияние ксенона на здоровых женщин. Подтверждено гормонрегулирующее действие ксенона на организм женщин. Так, уровень эстрадиола в крови здоровых женщин повышался в 2,2 раза, прогестерона — на 51,9% ($p < 0,05$). При этом регистрировали снижение содержания тестостерона на 20,8%, пролактина — на 17,8% и кортизола — на 43,4%.

Выводы. Т. о., ксенонтерапия обладает выраженным гормонмодулирующим действием и является патогенетически более предпочтительной для лечения острых симптомов ПКС. Выполнение ПА в данном аспекте наиболее обосновано у больных с сопутствующим метаболическим синдромом.

Определение сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении у больных с инвазивным раком шейки матки

А.Л. Чернышова¹, Л.А. Коломиец¹, А.Ю. Ляпунов¹
Место работы: ¹НИИ онкологии Томского НИМЦ,
e-mail: alacher@list.ru

Актуальность. Исследование «сторожевых» лимфатических узлов у больных раком шейки матки способствует точной клинической оценки состояния регионарных лимфатических узлов, уточнению стадии заболевания, индивидуализации объема оперативного вмешательства, в том числе определения показаний к органосохраняющему лечению, а также объективизации целенаправленного применения адъювантной терапии.

Цель. Произвести сравнительную оценку эффективности методов определения «сторожевых» лимфатических узлов с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) и интраоперационной радиометрической индикации.

Материалы и методы. В исследование включено 49 больных с Ia1—Ib1 стадией рака шейки матки, находившихся на стационарном лечении в НИИ онкологии в 2009—2017 годах. Больным было проведено органосохраняющее лечение в объеме радикальной абдоминальной трахелэктомии (РАТ). Средний возраст больных составил $28,5 \pm 3,9$ лет. Всем пациенткам для визуализации «сторожевых» лимфатических узлов ради-

оактивный лимфотропный нанокolloид, меченный ^{99m}Tc , вводился за сутки до операции во время процедуры в дозе 80 MBq. Инъекции РФП выполнялись в 4-х точках (в дозе 20 MBq в каждой инъекции) в подслизистое пространство. Сцинтиграфическое исследование на гамма-камере (Е. САМ 180, Siemens) выполнялось через 20 минут и 3 часа после введения радиоиндикатора в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) области таза. Поиск сторожевых лимфатических узлов интраоперационно осуществлялся при помощи гамма-зонда Gamma Finder II® (США), путем тщательного измерения уровня гамма-излучения во всех лимфатических коллекторах. Зарегистрированный уровень гамма-излучения отображается на дисплее числовыми значениями счетчика в cps (counts per second, отсчеты в секунду).

Результаты. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) брюшной полости позволила выявить сторожевые лимфатические узлы у 18 пациенток, в тоже время интраоперационно (радиометрически) СЛУ выявлены у 23 человек. При сравнительной оценке чувствительности методики определения СЛУ в зависимости от способа, установлено, что при радиографическом исследовании чувствительность составила 72%, при радиометрическом этот показатель равнялся 92%. Таким образом, методика радиометрического определения СЛУ является более эффективной по сравнению с ОЭКТ.

Выводы. Интраоперационная радиометрическая индикация позволяет с чувствительностью 92% и специфичностью 100% определять «сторожевой» лимфатический узел.

Значимость показателей некоторых иммуногистохимических маркеров у больных раком вульвы

Г.А. Неродо¹, И.А. Новикова¹, Е.Ю. Златник¹, Е.М. Непомнящая¹, Е.П. Ульянова¹, Е.А. Неродо¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
e-mail: uljanova_elena@lenta.ru

Цель. Оценить экспрессию и прогностическую значимость лимфоцитарно-макрофагальных маркеров, а также маркеров пролиферации, апоптоза и неоангиогенеза в ткани плоскоклеточной карциномы вульвы.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 126 больных раком вульвы в возрасте от 27 до 85 лет, 57 из которых после лечения были с кратковременной ремиссией, а 69 — с длительной. Иммуногистохимическое исследование рака вульвы проводили на срезах с парафиновых блоков. Окрашивание проводилось по стандартной методике. В работе были использованы первичные мышиные моноклональные антитела ki-67 для определения пролиферативной активности; p53 для определения апоптоза, CD31 и CD34 для неоангиогенеза. Для визуализации применялась система детекции Reveal Polyvalent HRP-DAB Detection System. Для ИГХ-исследования иммунокомпетентных клеток, инфильтрирующих опухоль вульвы определяли уровни лимфоцитов с маркерами Т- и В-лимфоцитов (CD3+ и CD20+), макрофагов (CD68+), CD4+, CD8+ клеток. Результаты ИГХ-исследования анализировали ретроспективно с учетом последующей продолжительности жизни больных.

Результаты. В ткани первичной опухоли больных с коротким периодом ремиссии экспрессия ki-67 ($85 \pm 5,0$) и p53

(71,5±5,1) по отношению к больным с длительной ремиссией (ki-67-8,7±4,1 и p53-14,2±2,8) была статистически достоверно выше ($p<0,05$). Среднее количество сосудов микроциркуляторного русла в поле зрения при короткой ремиссии (CD34-5,47±1,31) было выше, чем при длительной (CD34-3,25±0,43), результаты были статистически достоверны ($p<0,05$). Количество CD8+ лимфоцитов было статистически значимо выше, а уровень CD4+ клеток — ниже в опухолях больных, впоследствии продемонстрировавших длительную ремиссию. Показатели этой группы составляли для CD4+ 41,9±4,9%, для CD8+ 52,4±6,1%, тогда как в группе больных с кратковременной ремиссией — 67,5±9,7% и 17,3±3,2% соответственно; в обоих случаях $p<0,05$. Преобладание в опухоли CD8+ клеток, являющихся предшественниками ЦТЛ и способных проявлять цитотоксичность, наблюдалось преимущественно в опухолях с низкой пролиферативной активностью и с менее интенсивными процессами неоваскулогенеза, чем в высокопролиферирующих карциномах вульвы.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование выявило ряд значимых особенностей иммуногистохимических маркеров у больных с раком вульвы. При короткой ремиссии экспрессия факторов пролиферации ki-67 и апоптоза p53 в несколько раз превышала показатели больных с длительной ремиссией, а уровень клеток, экспрессирующих фактор неоваскулогенеза CD34, также был статистически достоверно выше. Выявленные различия экспрессии ki-67, p53, CD34, а также количества CD3+, CD4+, CD8+ и CD20+ лимфоцитов в ткани первичной плоскоклеточной карциномы вульвы позволили прогнозировать течение опухолевого процесса и развитие рецидива в ранние или отдаленные сроки.

Состояние гипофиз гипофиз-гонадной системы у больных раком тела матки

В.П. Никитина¹, Г.А. Неродов¹, Е.В. Вереникина¹, О.Е. Кравцова¹, И.С. Никитин¹, П.А. Крузе¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России
e-mail: pollykruze@rambler.ru

Цель. Изучить состояние гипофизарно-гонадной системы у больных раком тела матки в сопоставлении с овариальной функцией.

Материалы и методы. У 143 больных РТМ в зависимости от состояния овариальной функции, изучали радиометрическими методами концентрацию в крови ЛГ и ФСГ, а также экскрецию с мочой эстрогенов, прегнандиола, андростерона и этиохоланолона. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ Statistica-7, оценка достоверности проведена с использованием t критерия Стьюдента.

Результаты. У больных РТМ репродуктивного возраста установлено снижение продукции половых гормонов всех классов. Сумма эстрогенов была в среднем в 1,7 раза ниже, чем у здоровых в фолликулярную фазу, и в 6,3 раза ниже, чем у здоровых в лютеиновую фазу. Экскреция прегнандиола была ниже в 1,8 раза и меньше уровня, характеризующего лютеиновую фазу, в 4,7 раза. Коэффициент отношения эстрадиола к андростерону составил 1,13±0,1, у здоровых — 0,73±0,06. Сумма женских половых гормонов у них была в среднем в 1,7 раза ниже, чем у здоровых в фолликулярную фазу, и в 6,3 раза ниже, чем у здоровых женщин в лютеиновую фазу менструального цикла. Количество эстриола соответствовало средним величинам фолликулиновой фазы и было в 6 раз ниже, чем в лютеиновую фазу нормального менстру-

ального цикла. Экскреция этиохоланолона у 28% больных была в пределах колебаний, свойственных практически здоровым женщинам, в 4% случаев содержание его превысило нормальные показатели. Экскреция прегнандиола была ниже соответствующего показателя, характерного для фолликулиновой фазы цикла, в среднем в 1,8 раза и меньше уровня, характеризующего лютеиновую фазу, в 4,7 раза.

Коэффициент отношения эстрадиола к андростерону у молодых составил 1,13±0,1, у здоровых — 0,73±0,06 ($p<0,5$). В основе относительной гиперэстрогенизации у менопаузальных больных лежит сдвиг равновесия между прогестинами и эстрогенами в сторону последних, коэффициент эстрадиол/прегнандиол у больных 3,3±0,21, у здоровых — 1,75±0,14 ($p<0,001$).

Вывод. У больных РТМ репродуктивного периода, несмотря на снижение абсолютного уровня эстрогенов, нельзя полностью отрицать состояние эстрогенизации организма. Явление относительной эстрогенизации у них проявляется благодаря наиболее выраженному, в сравнении со всеми стероидами, снижению уровня андрогенных гормонов, сдвигу андрогенно-эстрогенного равновесия в сторону эстрадиола, а также в нарушении эстрогенно-прогестинового баланса.

Морфологические изменения в ткани опухоли яичников подвергшихся разным схемам неоадьювантной химиотерапии

Г.А. Неродов¹, О.Е. Кравцова¹, Е.М. Непомнящая¹, В.П. Никитина¹, Е.В. Вереникина¹, П.А. Крузе¹, Н.В. Черникова¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России
e-mail: pollykruze@rambler.ru

Цель. Изучить степень выраженности патоморфологических изменений в ткани, пораженных опухолью яичников, подвергшихся различным вариантам неоадьювантной полихимиотерапии (НАПХТ).

Материалы и методы. Проведено сравнительное исследование морфоструктуры злокачественных опухолей яичников, удаленных во время операции, после применения неоадьювантной химиотерапии по схеме паклитаксел препараты платины (ТР) (47 больных) и циклофосфан цисплатин доксорубин (САР) (52 больных). Полученные данные сопоставлялись с показателями «спонтанной» регрессии и результатами лечения в группе без воздействия химиотерапии (35 больных). Больные в группах были с III—IV стадией заболевания, идентичны по возрасту, общему состоянию и гистологической структуре.

Результаты. В показателях общего положительного ответа (количество полных и частичных регрессий) между группой больных, получавших лечение по схеме ТР, и группой больных, лечившихся по схеме САР, разница составила 24,3%. Пятилетняя выживаемость больных после НАПХТ по схеме ТР составила 68%, а по схеме САР — 36%. Митотический индекс под влиянием таксанов с препаратами платины снижался в среднем до 4,3±1,4%, т.е. более чем в 6 раз по сравнению с контролем (26,3±1,0%, $p<0,01$), и более, чем вдвое ниже, чем у больных в САР — группе (10,2±1,3, $p<0,01$). На фоне снижения митотической активности злокачественных клеток увеличивается процент патологических форм митоза: до 88,1% в группе леченных по схеме САР и до 99% — в группе с химиопрепаратами ТР, против 75,7% в контроле. Морфологическое исследование серозных цистаденокарцином яичников, удаленных после предоперационной хими-

отерапии (ПХТ), выявило полиморфизм и дистрофические изменения опухолевых клеток, выраженные в значительно большей степени после ТР — схемы. После ПХТ по схеме ТР в изученных опухолях яичников четко выявлено изменение общей структуры и уменьшение площади паренхимы более, чем на 30%, что свидетельствовало о выраженном повреждении опухоли — III степени.

Выводы. Проведение неоадъювантной химиотерапии рака яичников по схеме ТР по сравнению со схемой САР приводит к значительному улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения, что подтверждается морфологическими изменениями: глубокими дистрофическими изменениями опухолевых клеток и их активному лизированию с замещением волокнистой соединительной тканью, снижением митотической активности, изменением общей структуры опухоли за счет гибели опухолевой паренхимы и разрастания волокнистой соединительной ткани.

Влияние дистресса на качество жизни у больных раком яичников

Г.П. Генс¹, Н.А. Сирота¹, И.Н. Олейникова¹

Место работы: ¹ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
e-mail: i.n.oleynikova@yandex.ru

Введение. Большинство пациенток с диагнозом рака яичников, имеют неблагоприятный прогноз и подвергаются агрессивному противоопухолевому лечению. Это вызывает психологический дистресс различной степени выраженности. Дистресс — это мультифакториальное, неприятное, эмоциональное переживание в психосоциальной, социальной и/или духовной сферах, которое мешает справляться с болезнью, ее симптомами и лечением (Holland J. C., Yesne A., 2010).

Цель. Изучить влияние дистресса на качество жизни пациенток, страдающих раком яичников.

Материалы и методы. В исследование включено 70 пациенток с верифицированным диагнозом рака яичников I—IV стадии. Медиана возраста больных составила 54,0±9,3 года. На момент включения в исследование 22,9% пациенток находилось на этапе хирургического лечения (анкетирование проводилось перед проведением оперативного вмешательства); 55,7% получали химиотерапию, 21,4% проходили контрольное обследование. Высшее образование имели 58,6% пациенток; 52,9% — состояли в браке. Для выявления дистресса применяли «Скрининговый опросник дистресса», разработанный Национальной противораковой сетью США. Разрешение на перевод на русский язык и адаптацию данной методики для использования в России у женщин, страдающих злокачественными новообразованиями, было получено в письменном виде у председателя Коллегии Национальной противораковой сети по лечению дистресса — профессора Jimmie C. Holland. Для оценки качества жизни использовался опросник качества жизни EORTC QLQ C-30 (Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B., 1993). Для статистического анализа полученных данных был применен метод множественной регрессии.

Результаты. Средний уровень дистресса среди опрошенных пациенток составил 4,28±2,67 баллов, что соответствует клинически значимому дистрессу. Это состояние диагностировано у 57,1% пациенток. Для оценки влияния стадии опухолевого процесса, типа получаемого лечения, возраста, семейного положения, образования, дистресса на качество жизни больных был применен регрессионный анализ. Только дистресс достоверно снижал качество жизни пациенток, $p < 0,0001$.

Заключение. Дистресс является независимым фактором, снижающим качество жизни больных раком яичников. Таким образом, своевременная диагностика и коррекция дистресса позволит улучшить качество жизни в данной группе пациенток.

Лапароскопическая радикальная абдоминальная трахелэктомия

Д.Л. Оводенко¹, Г.Н. Хабас¹, А.С. Макарова¹, П.Л. Шешко¹, Ю.С. Голицына¹, Ш.Я. Мамедов¹, А.А. Коршунов¹

Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ

e-mail: ovoidenko_d@mail.ru

Цель. Оценить непосредственные результаты радикальной абдоминальной лапароскопической трахелэктомии у больных раком шейки матки стадий Ia2 — Ib1.

Материалы и методы. В исследование включены 18 больных раком шейки матки (гистологически — плоскоклеточный рак, стадии Ia2 — Ib1 FIGO 2009), возрастом от 24 до 36 лет, которым произведена лапароскопическая радикальная трахелэктомия River III. Кроме того, операция в указанном объеме была произведена двум пациенткам с местнораспространенным раком шейки матки стадии после неоадъювантной химиотерапии (стадия IB2). Был отмечен полный регресс опухоли, что позволило при наличии информированного согласия пациентки выполнить органосохраняющее оперативное вмешательство с соблюдением принципов онкологической радикальности.

Результаты. Во всех случаях препарат был отсечен в пределах здоровых тканей (R0). Число удаленных тазовых лимфатических узлов составляло от 9 до 14 с каждой стороны. Метастазов в лимфоузлы выявлено не было. Длина удаленных параметриев, а также влагалищной «манжеты» составляла от 4 до 6 см.

Продолжительность операции составляла 247,0±29,3 мин. Атония мочевого пузыря в послеоперационном периоде отмечалась у 6 пациенток (33,3%). Части пациенток была выполнена нервосберегающая радикальная трахелэктомия (C1), нарушений функции мочевого пузыря у них не отмечалось. Медиана наблюдения составила 15,4 месяца. Рецидивов заболевания не отмечено. Спонтанная беременность наступила у 1 больной через 1 год после операции, в сроке 12 недель беременности пациентке проведен лапароскопический церкляж матки, в сроке 37 недель — своевременные роды путем операции кесарево сечение.

Заключение. Лапароскопическая радикальная трахелэктомия является воспроизводимым, безопасным методом хирургического лечения больных раком шейки матки стадий Ia2—Ib1, гистопатологические показатели радикальности операции не уступают таковым при органосохраняющих хирургических вмешательствах. Возможность органосохраняющего лечения при раке шейки матки стадии IB2 после неоадъювантной химиотерапии требует дальнейшего исследования.

Лапароскопическая расширенная экстирпация матки при местнораспространенном раке шейки матки

Д.Л. Оводенко¹, Г.Н. Хабас¹, А.С. Макарова¹, П.Л. Шешко¹, Ю.С. Голицына¹, Ш.Я. Мамедов¹, А.А. Коршунов¹

Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии

и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ

e-mail: ovodenco_d@mail.ru

Цель. Оценить непосредственные результаты лапароскопической радикальной гистерэктомии при местнораспространенном раке шейки матки после неoadъювантной химиотерапии.

Материалы и методы. Радикальное хирургическое лечение матки произведено 41 пациентке с местнораспространенным раком шейки матки (гистологически — плоскоклеточный рак, стадии заболевания от IB2 до IIB). Операцию выполняли после неoadъювантной химиотерапии по схеме паклитаксел и карбоплатин при достаточном уменьшении размеров опухоли и параметральных инфильтратов. Объем операции — лапароскопическая расширенная экстирпация матки River III (тип C2). После получения гистологического заключения пациенткам при необходимости (в соответствии с критериями риска прогрессирования RUSSCO) проводили адъювантную химиолучевую терапию.

Результаты. Во всех случаях достигнут показатель свободных от опухолевых клеток границ резекции (R0). Число удаленных тазовых лимфатических узлов составляло от 9 до 14 с каждой стороны. Уровень отсечения параметриев (4–6 см), а также влагалищной «манжеты» (3–6 см) соответствовал типу проведенной операции (III, C2). Продолжительность операции у больных местнораспространенным раком шейки матки составляла $284,0 \pm 29,3$ мин. Данный показатель оказался выше, чем при операциях у пациенток с начальными стадиями заболевания ($266,8 \pm 29,4$ мин), что связано, по-видимому, с замещением параметральных инфильтратов фиброзными тканями, что затрудняло этапы диссекции клетчаточных пространств таза. Необходимость катетеризации мочевого пузыря в послеоперационном периоде отмечалась у всех больных в среднем до $14,2 \pm 2,9$ дней. Данный показатель оказался выше, чем у пациенток, перенесших расширенную гистерэктомию по поводу ранних стадий рака шейки матки, так как в ряде случаев при этом выполняли нервосберегающую операцию (тип C1).

Заключение. Лапароскопическая радикальная гистерэктомия является воспроизводимым методом хирургического лечения больных местнораспространенным раком шейки матки после неoadъювантной химиотерапии. Сложность подобных хирургических вмешательств обусловлена замещением опухолевой ткани фиброзом, что затрудняет диссекцию и требует наличия подготовленной бригады и хорошего оснащения учреждения. Гистопатологические показатели радикальности данных операций, выполненных с применением лапароскопического доступа, не уступают таковым при начальных формах заболевания, сохраняя преимущества, предоставляемые малоинвазивными технологиями.

Клинико-диагностическое значение функциональных свойств альбумина сыворотки крови для лабораторной диагностики рака яичников и прогноза послеоперационных осложнений

Т.В. Давыдова¹, И.И. Матвеева¹, Н.Р. Погосян¹

Место работы: ¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

Задачи исследования. Оценить возможность использования конформационного показателя альбумина (DR) сыворотки

крови как дополнительного теста в лабораторной диагностике рака яичников (РЯ), а также оценить значение детоксикационной активности сывороточного альбумина (DTE) для прогноза послеоперационных осложнений (ГСО).

Материалы и методы. Обследовано 109 женщин в возрасте от 19 до 80 лет, из них 59 больных РЯ I–III стадии (медиана возраста 52 года) и 50 здоровых женщин (медиана возраста 48 лет). Функциональные свойства альбумина исследовали при поступлении больных в клинику до начала лечения методом спектроскопии спинового зонда с применением электронного парамагнитного резонанса (ЭПР-спектроскопии).

Результаты. Установлено, что в сыворотке крови больных РЯ показатель специфической конформации альбумина DR на 49% ниже такового у практически здоровых женщин ($p < 0,05$). Это свидетельствует о выраженном изменении конформации альбумина в сыворотке крови у больных РЯ и позволяет рекомендовать к использованию показатель DR в ранней диагностике активно растущих злокачественных опухолей.

Для оценки эффективности использования значений DTE, больные РЯ были разделены на две группы: группа 1 — с уровнем DTE выше 40% (группа низкого риска возникновения ГСО) — 42 пациентки, группа 2 — с уровнем DTE ниже 40% (группа с высоким риском возникновения ГСО после операции, в том числе пациентки, у которых интраоперационно отмечался распад опухоли яичников) — 17 больных. Анализ данных показал, что в 1-й группе частота послеоперационных осложнений составила 9,5%, а во 2-й группе 23,5%. Таким образом, у больных РЯ с исходно низкой детоксикационной эффективностью альбумина сыворотки крови частота ГСО в 2,5 раза выше, чем у больных с исходно высоким уровнем DTE.

Выводы. Сравнительное исследование функциональных свойств альбумина сыворотки крови выявило значительные нарушения конформационных и детоксикационных характеристик альбумина у больных раком яичников относительно здоровых женщин. Показано, что параметр конформации альбумина DR может использоваться для ранней диагностики активно растущих опухолей яичников, а определение показателя DTE может служить перспективным фактором прогноза послеоперационных осложнений при хирургическом лечении больных РЯ.

ARIEL4: Международное, рандомизированное исследование 3 фазы ингибитор ПОЛИ(АДФ-РИБОЗЫ)-ПОЛИМЕРАЗЫ (POLY[ADP-RIBOSE] POLYMERASE, PARP) Рукапарита в сравнении с химиотерапией при рецидивирующей карциноме яичника с герминальной/соматической мутацией BRCA1 или BRCA2

В. Моисеенко¹, М. Дворкин², А. Феденко³, А. Лисянская⁴, С. Орлов⁵, И. Рахматуллина⁶, П. Скопин⁷, В. Владимиров⁸, К. Тенкерсли⁹, Л. Малоуни⁹, С. Гобл⁹, А. Доусон⁹, Х. Джордано⁹, А. М Оза¹⁰, Р. С Кристеллейт¹¹

Место работы: ¹Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи, Санкт-Петербург, Россия; ²ГБУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия; ³«Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия; ⁴Городской клинический онкологический центр Санкт-Петербург, Санкт-Петербург, Россия; ⁵Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Пе-

тербург, Россия; ⁶Республиканский клинический онкологический диспансер министерства здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа, Россия; ⁷Республиканский онкологический диспансер Республики Мордовия, Саранск, Россия; ⁸ГБУЗ Ставропольского края «Пятигорский онкологический диспансер», Пятигорск, Россия; ⁹«Кловис Онкологический Инк.», Боулдер, Колорадо, США; ¹⁰Центр рака принцессы Маргарет, Университетская сеть здравоохранения, Торонто, Онтарио, Канада; ¹¹Университетский колледж Лондона, Институт рака, Лондон, Великобритания

Актуальность. При низкодифференцированной эпителиальной карциноме яичника (КЯ) $\approx 18\%$ пациентов имеют опухоль с герминальной и $\approx 7\%$ с соматической мутацией BRCA1 или BRCA2 (Pennington et al. Clin Cancer Res. 2014;20:764-75). Рукапариб зарегистрирован в США для лечения пациентов раком яичников с мутацией BRCA (герминальной и/или соматической), прогрессирующем, после ≥ 2 линий химиотерапии. Сравнение ингибиторов PARP со стандартным лечением (СЛ) проводилось только в режиме поддерживающей терапии.

Цель. В рамках исследования ARIEL4 (NCT02855944) проводится оценка рукапарива в сравнении со стандартной химиотерапией у пациентов с рецидивирующей, низкодифференцированной КЯ (независимо от гистологической формы) с герминальной/соматической мутацией BRCA1 или BRCA2, которые ранее получали ≥ 2 линий химиотерапии.

Материалы и методы. Пациенты ($n \approx 345$), стратифицированные по интервалу без прогрессирования после последней схемы лечения препаратами платины, будут рандомизированы в соотношении 2:1 для получения рукапарива, 600 мг два раза в сутки ($n \approx 230$) или химиотерапии ($n \approx 115$). Пациенты с резистентным к препаратам платины заболеванием (прогрессирование заболевания [ПЗ] от ≥ 1 до < 6 месяцев после последнего применения препаратов платины) или частично платиночувствительным рецидивом (ПЗ от ≥ 6 до < 12 месяцев после последнего применения препаратов платины) будут рандомизированы в группу рукапарива или паклитаксела еженедельно; пациенты с чувствительным к платине рецидивом заболевания (ПЗ ≥ 12 месяцев после последнего применения препаратов платины) будут рандомизированы в группу рукапарива или группу препаратов платины на выбор исследователя (один препарат или комбинация двух). Пациенты, получающие химиотерапию, могут перейти на рукапарив на основании рентгенологически подтвержденного прогрессирования заболевания. Основной целью исследования является оценка выживаемости без ПЗ (RECIST v1.1). Вторичными конечными точками являются оцениваемая исследователем частота объективного ответа (ЧОО) по критериям RECIST и ЧОО по критериям RECIST/CA-125, длительность ответа, общая выживаемость и результаты лечения по оценке пациента. Безопасность будет анализирована с использованием стандартной шкалы НЯ.

Результаты. Проведение исследования ARIEL4 продолжается, и в настоящий момент происходит набор пациентов.

Заключение. Рандомизированные исследования 3 ФАЗЫ, такие как ARIEL4, необходимы для оценки соотношения польза/риск ингибиторов PARP в сравнении со СЛ низкодифференцированной КЯ.

Некоторые медико-статистические показатели распространенности ВИЧ-инфекции среди онкологических больных

Т.А. Зыкова¹, А.А. Маслов¹, М.М. Дурицкий¹, Л.А. Великородная¹, Е.А. Шевякова¹, Е.В. Тутова¹

Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации
e-mail: tatiana2904@yandex.ru

Введение. У больных с ВИЧ-инфекцией ЗНО развиваются в 9—40% случаев., а по некоторым данным, у 40% больных. Такая распространенность онкологических заболеваний обусловлена рядом причин: поражение Т-клеточного звена, нарушение противоопухолевого иммунитета, повышенная продукция провоспалительных цитокинов со снижением защитных функций цитокинового каскада, влияние оппортунистических заболеваний и коинфекций (герпесвирусы, папилломавирусы, вирусы гепатитов). В эпоху широкого применения ВААРТ в странах Европы и США наблюдается снижение частоты ВИЧ-ассоциированных неоплазий и рост удельного веса ВИЧ-неассоциированных опухолевых заболеваний.

Цель. Выявить особенности и тенденции распространения ВИЧ-инфекции среди онкологических больных.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 56 ВИЧ-инфицированных пациентов, обратившихся за медицинской помощью в клинко-диагностическое отделение ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России в период 2013—2016 гг.

Результаты исследования. Из общего числа ВИЧ-инфицированных больных 57,1% составляли женщины, 42,9% мужчины. Возраст больных был от 27 до 66 лет. 42,9% проживали на территории Ростовской области, 21,4% Чеченской республики, 8,9% Дагестана, 7,1% Северной Осетии, 3,6% Ингушетии, по 1,8% на территории Кабардино-Балкарской республики, Краснодарского и Ставропольского края, 10,7% за пределами Южного и Северо-Кавказского округов Российской Федерации. У 51,8% больных состояние ВИЧ-инфицирования было установлено ранее, у 48,2% выявлено впервые. Из общего количества ВИЧ-инфицированных ЗНО были установлены только у 57,1% больных, в том числе у 65,5% из числа ранее инфицированных ВИЧ и у 48,1% из числа впервые выявленных.

Среди больных с установленным ЗНО 28,1% приходилось на гемобластозы, по 12,5% на опухоли ЖКТ, РМЖ и ЦНС, 9,3% опухоли женской репродуктивной системы, по 6,3% опухоли забрюшинного пространства, рак легкого, рак губы, по 3,1% саркому Капоши и ЗНО печени. К ВИЧ-ассоциированным опухолям чаще всего относят саркому Капоши, злокачественные лимфомы, первичные лимфомы головного мозга, рак шейки матки. По этому признаку только 37,5% выявленных в данном исследовании заболеваний можно отнести к ВИЧ-ассоциированным. У больных без установленного ЗНО преобладала патология ЖКТ (29,2%), генерализованная лимфоаденопатия (16,7%) и поражения печени (12,5%).

Заключение. В период 2013-2016гг среди ВИЧ-инфицированных диагноз ЗНО был установлен 57,1% больных. Большая часть из них не относилась к ВИЧ-ассоциированным.

Этиологическая структура сепсиса в отделениях онкологического профиля

О.Ю. Куцевалова¹, Д.А. Розенко¹, Ю.А. Геворкян¹, Е.Н. Колесников¹, И.С. Миташок¹, В.В. Дмитриева¹, И.Б. Лысенко¹, С.А. Кузнецов¹, Т.Ф. Пушкарева¹

Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации
e-mail: olga_kutsevalova@mail.ru

Цель. Изучить этиологическую структуру сепсиса у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Материалы и методы. Представлены данные лаборатории клинической микробиологии ФГБУ «Ростовского научно-исследовательского онкологического института» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В анализ включены 440 пациентов с онкологическими заболеваниями из лечебно-профилактических учреждений г. Ростова-на-Дону. Исследования проводили с помощью гематологического анализатора Bact/Alert (BioMerieux, Франция) и автоматического анализатора Vitek 2 (BioMerieux, Франция). Для определения этиологической структуры сепсиса была проведена интерпретация положительного посева крови и сопоставление полученных данных микробиологического исследования с клиническими проявлениями.

Результаты. По нашим данным, наиболее часто сепсис возникал у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля (68,8%) и онкогематологии (23,0%). В терапевтических отделениях частота встречаемости сепсиса составила 2,3%. В остальных отделениях случаи сепсиса диагностировались крайне редко, были объединены в прочие и составили в общей сложности 5,9%.

В результате проведенных микробиологических исследований положительная гемокультура выявлена у 82 больных, что составило 19,0%. Среди возбудителей преобладали грамположительные бактерии и составили 44,0% всех выделенных штаммов: *E. faecalis* и *E. faecium*, реже стафилококками. Грамотрицательные микроорганизмы в общей структуре сепсиса составили 33,0%. Наиболее часто возбудителями являлись: *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii*. Частота выделения дрожжевых грибов была значительно ниже — 22,0% и были представлены видами *C. albicans* — 31,5% и *Candida non albicans* — 68,5%. В единичных случаях к сепсису были причастны анаэробные бактерии *B. fragilis* (1,0%).

Возбудители сепсиса выделяли из крови в основном в монокультуре (92,7%). Соответственно у 7,3% пациентов в исследуемом материале присутствовала полифлора, представленная ассоциациями различных патогенов, что утяжеляло клинику и пролонгировало течение заболевания.

Заключение. Наиболее высокий риск возникновения сепсиса в отделениях реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля и гематологии. Следует помнить о риске развития септических состояний у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную и лучевую терапию.

Необходимо включение микробиологического мониторинга в алгоритм обследования онкологических больных для успешной терапии сепсиса в связи с многообразием возбудителей и их антибиотикорезистентностью.

Психологический аспект отношения к лечению у онкологических больных

Т.М. Попов¹, В.А. Чулкова¹, Е.В. Пестерева¹

Место работы: ¹Санкт-Петербургский государственный университет, НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова
e-mail: vi-lena1@mail.ru

Проблема отношения больного к лечению является актуальной в онкологии. Обследовано 103 пациента с различ-

ной локализацией злокачественного процесса (меланома, саркома мягких тканей, рак молочной железы), критерием объединения которых являлось прохождение ими системной терапии. Использовались клиническая беседа, методика изучения типа реагирования на заболевание (ТОБОЛ) и тест жизнестойкости Мадди.

Результаты. Клиническая беседа позволил выделить интегральный показатель, характеризующий отношение к лечению: значимость лечения. Для большинства пациентов значимость отношения к лечению имела средний уровень выраженности: больные считали значимым источником информации о заболевании лечащего врача, признавали свою ответственность в процессе лечения, их переживания в связи с лечением были адекватными ситуации. У 20,7% больных меланомой, 12,5% больных саркомой мягких тканей, 3,3% пациенток раком молочной железы обнаружено высоко значимое отношение к лечению: они хорошо осведомлены о заболевании, отмечали потребность общения с лечащим врачом, искали дополнительную информацию о болезни и методах лечения, выражали сильные эмоциональные реакции в связи с лечением.

Анализ взаимосвязи результатов показал, что высоко значимое отношение к лечению не способствует формированию у больного адекватного отношения к болезни. У пациентов меланомой и саркомой показатель значимости лечения имел взаимосвязь с дисфорической и апатической реакциями ($p < 0,01$): сверхактивная деятельность по преодолению болезни истощала больного, что проявлялось либо в повышенной раздражительности и недовольстве, что лечение не приносит мгновенного результата, либо в пассивном подчинении лечебным процедурам.

У пациенток раком молочной железы высокая значимость отношения к лечению взаимосвязана с выраженностью негативных переживаний в связи с лечением ($p < 0,01$), что также снижало качество их жизни и не позволяло жить в условиях болезни, в той мере, в которой это возможно. Обнаружена взаимосвязь ($p < 0,03$) между отношением больного к лечению и его убежденностью, что борьба влияет на происходящее, пусть даже это влияние не абсолютно и успех не гарантирован: чем выше была значимость отношения к лечению у пациента, тем меньше он ощущал контроль за происходящим. Таким образом, при оказании психологической помощи необходимо учитывать, что пациент, для которого лечение становится свехзначимой ценностью, является очень уязвимым.

Коморбидность в онкологии: результаты предоперационного обследования пациентов в специализированной онкологической клинике

Е.А. Коломиец¹, И.А. Курмуков¹, А.П. Сандомирская¹, Ш.Р. Кашия¹

Место работы: ¹ФГБУ «РОНЦ им НН Блохина» МЗ РФ
e-mail: Dr.khichina@mail.ru

Введение. Общее влияние конкурирующих заболеваний на прогноз жизни проводится на основании шкал коморбидности. Одной из таких шкал является модифицированный индекс коморбидности Carlson (Age-Adjusted Charlson Comorbidity index (ACCI)). Шкала ACCI оценивает 19 хронических заболеваний (состояний), оказывающих наибольшее влияние на прогноз жизни, и возраст. ACCI хорошо валидирована в том числе в субпопуляциях онкологических пациентов и пациентов хирургического профиля. Кроме высоко достоверного прогноза длительности жизни и частоты послеоперационных осложнений, ACCI позволяет оценить дополнительные (не свя-

занные непосредственно с лечением «основной» патологии) экономические и трудозатраты по лечению [1, 2].

Цель. Оценка коморбидности пациентов перед плановым онкохирургическим лечением.

Материалы и методы. Пациенты перед плановым хирургическим лечением по поводу солидных новообразований, направленные для осмотра и консультации к терапевту в период с 07.2016 по 06.2017 г. Расчет АССИ проведен у всех пациентов.

Статистические методы: Описательные данные представлены в виде Медиана (2,5-й: 97,5-й процентиля). Нормальность распределения и гомоскедастичность дисперсий определяли критерием Пирсона (кси-квадрат), различия в выборках — двухвыборочным t-критерием Стьюдента (для независимых выборок); при уровне значимости $\alpha=0,05$ различия считали статистически достоверными при $p<0,05$.

Результаты. Проведено обследование 341 пациента (мужчин 142, женщин 199), медиана возраста составила 61 (33:80) год. Оценка по АССИ по всей популяции хирургических больных составила 6 (2:12) баллов. Индекс коморбидности был статистически значимо выше у пациентов, ранее получавших противоопухолевое лечение, либо имевших выраженную сердечно-сосудистую патологию, но не при других заболеваниях (состояниях).

Заключение. Полученные результаты высокого значения АССИ предполагают, что значительная часть материальных и трудозатрат при онкохирургическом лечении связана не с онкологической, а с сопутствующей хронической патологией.

Состояние острофазовых белков плазмы крови при местном применении бисфосфонатов у пациентов с остеолитическими метастазами

Е. М. Франциянц¹, Л. С. Козлова¹, Л. Н. Ващенко¹, А. А. Барашев¹

Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации

e-mail: super.gormon@yandex.ru

Цель. Изучение острофазовых компонентов калликреин-кининовой системы (ККС), кининразрушающего фермента карбоксипептидазы N (КПН), активности трипсиноподобных протеиназ (АТП) и универсальных ингибиторов плазмы крови у онкологических больных при местном лечении бисфосфонатом солитарных остеолитических метастазов с различной локализацией первичного очага.

Материалы. Исследована плазма крови 70 больных 38—72 лет с солитарными остеолитическими метастазами (pT3-4NxM1) и 32 доноров. У 30 больных контрольной группы (КГ) стандартное комплексное лечение, 40 больных основной группы (ОГ) комплексная терапия дополнена локальным воздействием золедроновой кислоты. Всем пациентам КГ и ОГ выполняли интрамедуллярный остеосинтез либо чрескожные вертебро- и остеопластику по общепринятым методикам.

Методы. Спектрофотометрия и ИФА. Статистика: программа Statistica 10.0.

Результаты. До лечения в плазме крови всех больных установлена повышенная АТП и сниженная активность $\alpha 2$ макроглобулина ($\alpha 2$ М) и $\alpha 1$ протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ ПИ) ($p<0,01$). У всех больных наблюдалось истощение прекалликреина (ПК) и КПН при высокой активности калликреина (К). После операции у больных КГ в 1—7 сутки сохранялась высо-

кая АТП сниженное количество ПК, КПН и обоих ингибиторов. У больных ОГ с 1 суток увеличивалась активность КПН и ингибиторов ($p<0,01$), это совпадало по времени с уменьшением (55% случаев) или исчезновением (42,5%) болевого синдрома. Картина сохранялась на 7 сутки, к этому сроку боль была купирована у 39 из 40 пациентов ОГ. В ОГ, после лечения бисфосфонатом, к моменту выписки коэффициент Watkins был 0,80—0,85. В КГ подобные изменения развивались с 7 суток, у 36,7% (11 больных из 30). Основываясь на результатах, предполагаем, что это связано с локальным воздействием бисфосфонатов.

Выводы. 1. При стандартном лечении остеолитических метастазов сохраняются истощение ПК, КПН, $\alpha 2$ М и $\alpha 1$ ПИ, высокая активность К в плазме крови больных КГ в течение первой недели после операции. 2. Локальное интраоперационное применение золедроновой кислоты снижает АТП в циркуляции, восстанавливает активность КПН, стимулирует эндогенные ингибиторы $\alpha 1$ ПИ и $\alpha 2$ М, начиная с 1 суток после оперативного лечения.

Ключевые слова: бисфосфонаты, остеолитические метастазы, острофазовые белки

Субъективный эффект и качество жизни пациентов при лечении болезненных костных метастазов рака молочной железы лучевой терапией в сочетании с вихревым магнитным полем

Н. Г. Бахмутский¹, В. А. Порханов¹, И. Н. Василенко^{1,2}, Р. П. Ширяев², В. Н. Бодня¹

Место работы: ¹ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет; ²ГБУЗ КОД №1 Краснодарского края, г. Краснодар

e-mail: bachnik@mail.ru

Цель. Оценка результатов субъективного эффекта лечения и качества жизни у пациентов с болезненными костными метастазами (БКМ) рака молочной железы при использовании лучевой терапии в сочетании с вихревым магнитным полем (ВМП).

Материалы и методы. Рандомизированным контролируемым исследованием было сформировано 2 группы женщин с БКМ РМЖ — основная и контрольная. В основной группе лучевую терапию сочетали с ВМП, в контрольной — использовали только лучевую терапию. В исследование включены наблюдения за 163 больными (основная группа — 80 пациенток и контрольная — 83). Учитывая сложность формирования таких групп больных, работа проводилась длительно (с 2006 года по 2012 год), исключали больных с висцеральными метастазами. Начинали работать с больными на фоне рецидива боли и отсутствия эффекта после проведенного комплексного лечения, включающего химиотерапию, гормонотерапию, лечение бисфосфонатами и т. д.

Средний возраст больных для контрольной группы составил $56,9 \pm 6,0$ лет (разброс от 52 до 62 лет), для опытной — $56,6 \pm 6,7$ лет (разброс от 51 до 62 лет). Для контрольной группы болезненные костные метастазы локализовались в позвонках у 33 больных, в костях тазобедренного сустава — у 18-ти, в костях таза — у 10-ти, в костях крестца — у 6-ти, в плече — у 4-х, в бедре — у 6-ти, в ребре — у 6-ти. В основной группе локализация метастазов была следующей: в позвонках — у 37 больных, в костях тазобедренного сустава — у 17 женщин, в костях таза — у 7 пациенток, в крестце — у 8 больных, в плече — у 1-й больной, в бедре — у 5 женщин, в ребре — у 5 пациенток. Изучение морфологии первичной опухоли больных выявило,

что в контрольной группе у 9 больных был диагностирован дольковый рак молочной железы, у 73 — протоковый и у 1-ой — другие формы рака; в опытной группе дольковый рак встретился у 12 женщин, протоковый — у 68 пациенток, других форм рака в этой группе не было отмечено.

При предоперационной γ -терапии использовали одно- или двухполюсные варианты фотонной терапии (1,2—6 Мэв). Различные отделы позвоночника чаще облучали с одного прямого заднего поля, любую половину таза — с переднего и заднего противоположных полей, а крестец, в случае изолированного его поражения, — с двух боковых направлений под углом 45—50°. Учитывая нередко возникающую потребность в последовательном облучении нескольких смежных областей, границы полей располагали во время рентгеновской симуляции в зоне однозначных костных ориентиров. Использовали вариант облучения — 20 Гр за 4-е фракции по 5,0 Гр. Сочетанная методика лечения болезненных костных метастазов соответствовала патенту на изобретение «Способ лечения метастазов злокачественных новообразований в кости».

Для анализа эффективности лечения боли использовали шкалу боли (Pain Scale). Пациенткам предлагалось «оценить боль по шкале от 0 до 10, где 0 — отсутствие боли, а 10 — наиболее выраженная боль, которую можно себе представить». Общее состояние онкологического больного (Performance status) в работе оценивали по рекомендуемому индексу Карновского (активность 0—100 баллов). В своей работе качество жизни пациентов с БКМ РМЖ мы оценивали с использованием опросника EORTC QLQ-C30 (версия 3). Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием лицензионного пакета программ Statistica 10,0. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Боль как основной показатель субъективного эффекта лечения болезненных костных метастазов оценивали по ее интенсивности. Вначале субъективный эффект после лечения мы оценивали по двум альтернативным признакам: есть ли обезболивающий эффект или он отсутствует и регистрировали его частотой встречаемости у пациентов. Обезболивающий эффект в целом был достигнут у 74 больных в контрольной группе (89,2%) и у 80 пациенток в основной (100%) ($p = 0,002445$). По интенсивности боли в исследовании все пациентки до лечения были разделены на три подгруппы — подгруппу больных со слабой болью; подгруппы с умеренной и с сильной болью в соответствии со шкалой боли.

После лечения субъективный эффект расценивали как полный, частичный или его отсутствие. В подгруппах со «слабой болью» при сравнении результатов лечения в контрольной и основной группе достоверных различий не выявлено. У пациенток с умеренной болью полный эффект был выявлен в контрольной группе в 66,7%, в основной — в 93,8% ($p = 0,006351$). Отсутствие эффекта в контрольной группе зарегистрировали в 12,1%, а основной группе — 0,0% ($p = 0,042051$). Частичный эффект встречался при недостоверном различии у пациенток контрольной группы в 21,2%, опытной — в 6,2%.

Таким образом, у пациенток с умеренной болью, в сравниваемых группах, полный эффект лечения встречался в 1,4 раза чаще в основной группе, чем в контрольной, а отсутствие эффекта в основной группе было достоверно меньше, чем в контрольной. Полный эффект у пациенток с регистрацией сильной боли до лечения выявлен в контрольной группе с частотой в 60,5%, в основной — в 84,1% ($p = 0,016324$). Отсутствие эффекта в контрольной группе регистрировали в 13,2%, в основной группе — 0,0% ($p = 0,013027$). Частичный эффект встречался у пациенток контрольной группы в 26,6%, опытной — в 15,9% ($p = 0,246374$). Резюмируя вышесказан-

ное, можно отметить, что в этой подгруппе при сравнении полный эффект регистрировали в 1,39 раз чаще в основной группе, чем в контрольной. Эффект отсутствовал в основной группе достоверно меньше, чем в контрольной.

Наблюдение частичного эффекта у пациенток сравниваемых групп была близка. В нашей работе мы также дали оценку субъективного эффекта по общему состоянию больных (Performance status) с болезненными костными метастазами индексом Карновского (0—100 баллов). Если рассмотреть все данные в 2-х группах (контрольной и основной), то можно отметить, что в контрольной группе до лечения индекс в 40 баллов был отмечен у 8 больных, в 50 баллов — у 22 больных, в 60 — у 24, в 70 — у 26 и в 80 баллов у 3-х женщин. После проведения курса лучевой терапии индекс Карновского в контрольной группе улучшился. Так 50 баллов отмечено всего лишь у 1-ой женщины, 60 — у 8-ми, 70 — у 46 и 80 баллов отмечено у 28 больных.

Анализ показателей общего состояния больных в основной группе, где к лучевой терапии было добавлено лечение вихревым магнитным полем (ВМП) показал их улучшение. До начала лечения в основной группе пациенток со статусом, оцененным в 40 баллов, было 10, в 50 баллов — 17, в 60—30, в 70—18 и в 80 баллов оценено 5 женщин. После лечения значительно улучшились показатели индекса Карновского за счет включения в схему лечения ВМП. Так женщин с 70 баллами осталось всего лишь 5, с 80 стало 31, с 90 баллами — 37 и со 100 баллами — 7. Отмечено улучшение качества жизни в основной группе. Достоверно улучшились показатели для шкал физического функционирования, социального функционирования, эмоционального функционирования, ролевого функционирования и общих когнитивных шкал. Достоверно выявлено улучшение в основной группе по шкале симптомов. Достоверно улучшились показатели общего состояния здоровья и общего качества жизни.

Заключение. В работе показана целесообразность использования лучевой терапии в сочетании с ВМП при лечении БКМ РМЖ, что улучшает показатели субъективного эффекта лечения и качества жизни.

Комплексная терапия хронического болевого синдрома в амбулаторных условиях (на дому)

М.А. Джемуратов¹, Г.М. Гапырова¹, М.Н. Бургоева¹

Место работы: ¹Ошский государственный университет, медицинский факультет, кафедра онкологии, офтальмологии и оториноларингологии
e-mail: dma-2905@mail.ru

Цель. Улучшение «качества жизни» пациентов при терминальных стадиях онкологических и неонкологических заболеваний различных локализаций путем оптимизации эффективности комплексной лекарственной терапии (КЛТ).

Материалы и методы. С августа 2015 г. по март 2017 г. мы наблюдали 179 пациентов с терминальными стадиями онкологических заболеваний состоящих на диспансерном учете и наблюдении в Ошском межобластном центре онкологии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики. До начала терапии все пациенты заполнили анкеты и проведены клинические и биохимические исследования.

Результаты и обсуждения. В период клинических обследований пациентов проведены обучающие семинары для близких родственников, осуществляющих уход за ними. Пациенты (163) со злокачественными новообразованиями различных локализаций составили 91,06% наблюдаемого контингента, из них у 126 (77,3%) основной жалобой было наличие хронического

болевого синдрома (ХБС), тогда как у 37 (29,36%) пациентов преобладающими жалобами были другиеотягощающие симптомы. У остальных 16 пациентов (8,94%) были соматические заболевания терминальной стадии, появившиеся после ранее проведенного комбинированного и комплексного лечения злокачественных новообразований. В соответствии с полученными данными каждому пациенту назначили КЛТ («обезболивающая лестница» ВОЗ ко-анальгетики).

Лечение анальгетиками I степени проведено 17 (13,49%) больным, анальгетиками II степени — 80 (63,49%) пациентам. В связи с тем, что ХБС не удалось купировать анальгетиками ни I, ни II степени — 29 (23,01%) больным были назначены наркотические анальгетики (МСТ-10 мг., III степень). У 46 пациентов был использован анальгетик одного наименования, 2 типа лекарственных препаратов у 124 больных, а у 9 пациентов применены 3 вида лекарственных препаратов. Ежедневно проводился мониторинг болевого синдрома (близкие родственники пациента и медицинская сестра). Врачи и медицинские сестры осматривали пациентов 1 раз в 2—3 дня для коррекции КЛТ, проводили консультации для поиска путей разрешения различных проблем возникающих в период наблюдения.

Заключение. КЛТ ХБС показала достаточную эффективность, у 69% больных он купирован полностью, незначительное улучшение у 19% пациентов и позволила улучшить уровень «качества жизни» 145 пациентов. Не удалось снизить уровень боли — у 12%. Умерло в период наблюдения 34 пациента в различные сроки от начала КЛТ.

Анализ первичного выхода на инвалидность в зависимости от стадии онкологической патологии за 2015—2016 гг.

С.М. Дюбанов¹, Е.А. Вербицкая¹, Ю.Г. Перцова²
Место работы: ¹ГУ «Луганский республиканский центр медико-социальной экспертизы» ЛНР, Луганск; ²ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», Луганск.
e-mail: doc_perec@mail.ru

Актуальность темы. Злокачественные новообразования в 2016 г. заняли I ранговое место по первичному выходу на инвалидность среди нозологических форм МКБ-10 среди взрослого и трудоспособного населения Луганской Народной Республики (ЛНР).

Цель. Сравнительный анализ показателей первичного выхода на инвалидность от онкопатологии за 2015—2016 гг.

Материалы и методы. Нами были изучены статистические материалы ГУ «Луганский республиканский центр медико-социальной экспертизы» ЛНР за 2015—2016 гг. Полученные результаты и их обсуждение. Анализируя первичный выход на инвалидность за 2015—16 гг. в зависимости от стадии онкопатологии, можно отметить рост первичного выхода при: I стадии на 3,5% (2015 г. — 16,3%; 2016 г. — 19,6%); IIA стадии — на 4,6% (2015 г. — 20,1%, 2016 г. — 24,7%); IIIB стадии — на 0,7% (2015 г. — 9,7%; 2016-10,4%) и снижение первичного выхода на инвалидность при: IIB стадии — на 2,5% (2015 г. — 18%, 2016 г. — 15,5%); IIIA стадии — на 0,7% (2015 г. — 14,7%; 2016 г. — 13%) и при IV стадии на 4,5% (2015 г. — 21,4%; 2016 г. — 16,9%).

При уточняющем анализе первичного выхода на инвалидность, в зависимости от онкопатологии, за 2015—2016 гг., можно отметить рост первичного выхода при: раке молочной железы (РМЖ) на 6,2% (2016 г. — 27,0%), раке яични-

ков (РЯ) на 1,4% (2016 г. — 4,6%), раке щитовидной железы (РЩЖ) на 1,3% (2016 г. — 2,2%), при лимфомах (ЛХ/НХЛ) на 0,6% (2016 г. — 3,6%), раке кишечника (РК) и прямой кишки (РПК) на 0,4% (2016 г. — 5,7%), при меланоме на 0,3% (2016 г. — 1,9%), раке пищевода (РП) на 0,2% (2016 г. — 0,6%). Учитывая рост запущенных случаев онкопатологии, при анализе первичного выхода на инвалидность больных IIIA стадии, за 2015—2016 гг., можно отметить рост при: РЩЖ на 20,8% (2016 г. — 20,8%), РЯ на 13,3% (2016 г. — 30,0%), меланоме — на 9,5% (2016 г. — 9,5%), раке гортани на 5,8% (2016 г. — 36,0%), раке губы, ротовой полости, глотки — на 4,8% (2016 г. — 29,8%), РПК — на 4,8% (2016 г. — 9,8%), раке мочевыводящей системы — на 1,1% (2016 г. — 17,5%). Анализируя первичный выход на инвалидность при IIIB стадии онкопатологии за 2015-2016 гг., можно отметить рост при: раке губы, ротовой полости, глотки — на 13,5% (2016 г. — 19,1%), раке других органов пищеварения — 9,1% (2016 г. — 9,1%), ЛХ/НХЛ — на 5,9% (2016 г. — 10,2%), РЖ — на 5,3% (2016 г. — 12,2%), РЯ — на 3,5% (2016 г. — 16,0%), РТМ — на 3,0% (2016 г. — 5,8%), РЛ — на 2,9% (2016 г. — 22,9%), РПК — на 2,3% (2016 г. — 9,8%), Р.

Современная тактика лечения опухолевых перикардитов

К.С. Титов¹, М.В. Киселевский²

Место работы: ¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» ДЗ г. Москвы; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ

Опухолевый перикардит (ОПк) обычно возникает поздно и в 95% случаев обусловлен метастазами различных злокачественных новообразований вследствие прогрессирования опухолевого процесса: при раке легкого — в 44% случаев, при раке молочной железы — в 20% случаев, при гемобластозах (в основном, при лимфомах) — в 10% случаев и при раке органов желудочно-кишечного тракта — в 7% случаев. Наличие злокачественного выпота в полости перикарда в половине случаев приводит к тампонаде сердца и смерти больного.

Для лечения опухолевых перикардитов в настоящее время существует пять основных методов лечения: перикардоцентез, внутривнутриперикардальная склеро- или иммунотерапия, системная химиотерапия и хирургическое лечение. Выбор лечения зависит от нескольких факторов: выраженность гемодинамических расстройств, общее состояние пациента, доступность метода лечения, распространенность и гистологические особенности опухоли. Начальная помощь при опухолевых перикардитах (особенно при угрозе тампонады сердца) достигается в большинстве случаев чрескожным перикардоцентезом под контролем эхокардиографии. Применение склерозирующих агентов у пациентов с ОПк весьма ограничено и рекомендовано при угрозе сердечной тампонады и пациентам, резистентным к системной химиотерапии. В результате склерозирования полости перикарда удается сократить образование перикардального выпота у 50—75% больных. Из осложнений склеротерапии описаны случаи конструктивного перикардита и рефрактерной сердечной недостаточности. Применение системной химиотерапии возможно при химиочувствительных опухолях: лимфоме, раке молочной железы и раке яичников. В последние годы более популярным стало хирургическое лечение опухолевых перикардитов. Большинству пациентов выполняется операция с формированием «перикардального окна», а также перикардотомия. Эффективность хирургического лечения

высокая (до 90-95%), рецидивы экссудации редки. Также возможно использование внутривнутрикардиального введения цитокинов, прежде всего, интерлейкина-2. Отмечена высокая эффективность (86,7% (продолжительность объективного ответа составила 3,4 и 3,2 месяцев) с хорошим профилем переносимости и низкой токсичностью.

Таким образом, на сегодняшний день в онкологии актуальной задачей является поиск оптимально эффективного и низкотоксичного лечения канцероматоза перикарда и опухолевого перикардита. Однако, обнадеживающими являются данные об высокоэффективном методе внутривнутрикардиальной ИЛ-2-иммунотерапии, что позволяет его рекомендовать его в комплексном лечении этой сложной категории онкологических больных.

Перспектива лечения цитокининдуцированной анемии с функциональным дефицитом железа у онкологических больных

В. Н. Блиндарь¹, Ю. А. Нестерова¹, Г. Н. Зубрихина¹, И. И. Матвеева¹

*Место работы: ¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» МЗ России
e-mail: bld51@list.ru*

Цель. Выявление особенностей показателей крови, исследование которых сможет помочь в дифференциальной диагностике функционального (ФДЖ) или абсолютного дефицита железа (ЖДА), так как лечение принципиально отличается.

Материалы и методы. Исследование проведено у 39 онкологических больных с анемией, до лечения. Средний возраст (65,4±4,9) лет. В качестве контрольной группы определение аналогичных показателей крови проведено у 23 здоровых лиц. Клинический анализ крови исследовали по 47 показателям на гематологическом анализаторе Sysmex XE-2100, в том числе, и ретикулоцитарные индексы. Содержание ферритина (ФР), растворимых рецепторов трансферрина (рРТФ), эритропоэтина (ЭПО), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и гепсидина-25 (ГП25) определяли методом ИФА.

Результаты. Больные с анемией имели одинаковые морфологические признаки эритроцитов и ретикулоцитов крови, а именно, — микроцитоз (MCV=76,4±1,1 фл) и гипохромия (MCH=22,5±0,9 пг), среднее содержание гемоглобина в ретикулоците составило (23,8±0,6 пг). На основании показателей ФР, рРТФ, ИЛ-6, ГП25 больные были разделены на две группы. Первая (17 чел.) — с истинной ЖДА, при которой отмечено снижение ФР (13,2±3,7) нг/мл, повышение уровня рРТФ (3,7±0,9) мкг/мл, ИЛ-6 колебался от 0 до 4,1 нг/мл (1,1±0,4) нг/мл, ГП 25 был значительно (1,5±0,4) нг/мл ниже нормы. Вторая (22 чел.) — с АХЗ и функциональным дефицитом железа (ФДЖ), которая характеризовалась высокой концентрацией ФР (539,6±122,4) нг/мл, рРТФ (2,7±0,4) мкг/мл, ГП25 (25,2±7,1) нг/мл и ИЛ-6 (27,0±10,5) нг/мл, что достоверно выше, чем у больных с ЖДА. Анализ показателей ЭПО выявил повышение более 100 МЕ/мл у 15 (38,4%) чел. с колебаниями от 57 до 227 МЕ/мл. У 24 (61,6%) больных ЭПО колебался от 3,2 до 43,0 МЕ/мл (18,1±3,8) МЕ/мл, Ме-10,5 МЕ/мл, т.е. был неадекватным степени тяжести анемии.

Более низкая продукция ЭПО отмечалась у всех больных с ФДЖ, в меньшей степени, единичные случаи, у пациентов с ЖДА.

Заключение. Показатели экспрессии интерлейкина-6, гепсидина-25 у онкологических больных с анемией хрониче-

ского заболевания могут предоставить клиницистам новые инструменты для разработки иных способов и механизмов терапевтического воздействия. Это, в свою очередь, будет способствовать адекватному назначению препаратов железа, ГЭРО, возможно, антагонистов интерлейкина-6, гепсидина и, соответственно, оптимальной эффективности терапии.

Биопсия внутрикостных хрящевых опухолей. За и против

А. В. Бондарев¹, М. Ю. Щупак¹, А. Г. Жуков¹

Место работы: ¹МГ ОБ 62

e-mail: sasha.b@list.ru

Цель. Определить показания к выполнению трепан-биопсии внутрикостно-расположенных опухолевых очагов с хрящевым матриксом.

Материалы и методы. Клинико-морфологическому сопоставлению подвергнуто 30 клинических случаев опухолей с хрящевым матриксом, локализованных внутри костного матрикса. Анализировалась гистологическая картина трепан-биоптата, результаты инструментальных методов диагностики, в первую очередь рентгенологические, а также клиническая картина. Гистологическое исследование включало в себя стандартную микроскопию и/или ИГХ исследование. При оценке данных методов визуализации в первую очередь учитывался размер опухолевого очага, его локализация, состояние окружающего костного матрикса и кортикального слоя в зоне расположения опухоли. Клиническая картина учитывала наличие и характеристики болевого синдрома

Результаты. Во всех проанализированных случаях гистологическая картина не имела специфических признаков, позволяющих достоверно отличить хондросаркому от энхондромы. Окончательное заключение основывалось на анализе данных методов визуализации а именно — признаки деструкции кортикального слоя. Наличие мягкотканного компонента однозначно трактовалось в пользу хондросаркомы. В то же время трепан-биопсия нарушает кортикальный слой, что в случае хондросаркомы усугубляет стадию заболевания. После трепан-биопсии возникает необходимость иссечения биопсийного канала, при этом распространение опухолевых клеток в гематоме может быть значительно-больше размеров послеоперационного рубца. Ожидание биопсии также задерживает сроки проведения лечения.

Заключение. Трепан-биопсия хрящевых опухолей, расположенных внутри кости не может служить достоверным способом верификации опухолевого процесса. Для данной категории пациентов целесообразно определение клинического диагноза и принимать решение о дальнейшей тактике соответственно установленному диагнозу. При выборе хирургического варианта лечения вариантом выбора служит выполнение краевой резекции а аллопластикой.

Эндопротезование тел позвонков в онкоverteбрологии

С. В. Зарецкий¹, А. А. Касюк¹

*Место работы: ¹Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь
e-mail: Alexander_on@tut.by*

Цель. Оценить непосредственные результаты использования эндопротезов тела позвонка у пациентов с опухолевым поражением позвоночника.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили данные о 20 пациентах, которые были прооперированы по поводу злокачественных новообразований тел позвонков с использованием переднего хирургического доступа в 2015–2017 гг. Для передней реконструкции позвоночного столба после удаления опухоли тела позвонка и выполнения передней декомпрессии спинного мозга у всех пациентов были использованы эндопротезы тел позвонков (производитель — НПО «Медбиотех», Республика Беларусь) в сочетании с костной аутопластикой. Задняя стабилизация позвоночника была на 1-м этапе лечения у 2 пациентов, которым была выполнена двухмоментная двухэтапная спондилэктомиа.

В анализируемой группе было 9 женщин и 11 мужчин. Возраст пациентов варьировал от 23 до 68 лет (медиана составила 55 лет). У 5 (25%) пациентов была первичная злокачественная опухоль (хордома C5 позвонка, хондросаркома C6, плазмоцитома Th8, плазмоцитома Th11, гистиоцитоз X L1), у 15 (75%) — метастазы. Основное заболевание у пациентов с метастазами: рак легкого — 3 пациента, рак почки — 4, рак молочной железы — 3, рак тела матки — 1, рак печени — 1, рак предстательной железы — 1, злокачественная герминоклеточная опухоль пресакральной области — 1, метастазы рака в позвоночнике из неустановленного первичного очага — 1. Оперативное вмешательство было выполнено на шейном уровне у 7 (35%) пациентов, грудном — у 6 (30%), поясничном — у 7 (35%).

Послеоперационные осложнения развились у 4 (20%) пациентов: 1) тромбоз правой подмышечной артерии; 2) переходящее нарастание неврологического дефицита; 3) позднее парaproтезное нагноение; 4) илеофemorальный флеботромбоз без флотации.

Результаты. У 90% пациентов в послеоперационном периоде было отмечено улучшение в неврологическом статусе, уменьшение степени выраженности болевого синдрома — у 85%. Летальных исходов не было. Дислокации эндопротеза выявлено не было.

Заключение. 1. Эндопротезирование тел позвонков в сочетании с костной аутопластикой позволяет обеспечить надежный передний спондилодез задней стабилизации позвоночника. 2. У пациентов с опухолевым поражением тел позвонков использование передних хирургических доступов является приемлемой альтернативой двухэтапному хирургическому лечению, включающему заднюю стабилизацию позвоночника.

Оценка точности прогноза ожидаемой продолжительности жизни с использованием пересмотренной шкалы Tokuhashi у 100 пациентов, прооперированных по поводу метастатического поражения позвоночника

А.А. Касюк¹

Место работы: 'Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь
e-mail: Alexander_on@tut.by

Цель. Оценить точность прогноза ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) с помощью пересмотренной шкалы Tokuhashi (2005) у пациентов, прооперированных по поводу метастазов в позвоночнике.

Материалы и методы. Материалом для ретроспективного исследования послужили данные о 100 пациентах, которые были прооперированы по поводу метастазов солидных опухолей в позвоночнике. Среди них было 68 мужчин и 32 жен-

щины. Возраст пациентов варьировал от 22 до 80 лет (медиана 58 лет). У 59% пациентов был первично-распространенный опухолевый процесс, у 41% метастазы в позвоночнике возникли вследствие прогрессирования заболевания. Распределение пациентов в зависимости от основного заболевания: рак почки — 30, рак предстательной железы — 13, рак легкого — 12, раком молочной железы — 11, метастазы рака в позвоночнике из неустановленного первичного очага — 10, метастазы других опухолей — 24. Для каждого пациента был подсчитан суммарный балл с учетом 6 параметров: 1) общее состояние по шкале Карновского; 2) число экстравертебральных костных метастазов; 3) число метастазов в позвоночнике; 4) число висцеральных метастазов; 5) локализация первичной опухоли; 6) степень выраженности неврологического дефицита по шкале Frankel.

С учетом суммарного балла пациенты были разделены согласно схеме, предложенной автором, на 3 подгруппы: 1) 0–8 баллов (52% пациентов) — ОПЖ < 6 мес. (хирургическое лечение не показано); 2) 9–11 баллов (37%) — < 12 мес. ОПЖ ≥ 6 мес. (рекомендовано паллиативное удаление метастаза); 3) 12–15 баллов (11%) — ОПЖ ≥ 12 мес. (рекомендовано моноблочное удаление метастаза). Продолжительность жизни пациентов определялась с момента выполнения хирургического вмешательства до смерти от злокачественного новообразования. Цензурированных наблюдений не было. У всех пациентов было оценено соответствие ОПЖ жизни ее истинной продолжительности.

Результаты. Точность прогноза продолжительности жизни с помощью пересмотренной шкалы Tokuhashi составила 48%. Больше прожили, чем было спрогнозировано, 38% пациентов, меньше прожили — 14%. Точность прогноза в подгруппе с ОПЖ менее 6 мес. составила 65,4%, 6 и более мес., но менее 12 мес. — 21,6%, 12 и более 12 мес. — 54,5%.

Заключение. 1. Пересмотренная шкала Tokuhashi отличается низкой точностью прогноза (48%) ожидаемой продолжительности жизни пациентов с метастатическим поражением позвоночника. 2. Необходима разработка новой шкалы, которая позволит осуществлять прогноз с большей точностью и определять тактику лечения пациентов.

Частота и варианты мутаций генов BRCA 1-2, CHEK2 у женщин Челябинской области

Н.В. Мигранова¹, О.С. Терешин¹, А.Б. Кузнецова¹, С.А. Кочеткова¹, Я.О. Зверев¹, О.И. Исаева¹

Место работы: 'ГБУЗ «Челябинский областной центр клинической онкологии и ядерной медицины»

e-mail: nellimigranova87@yandex.ru

Актуальность. Риск развития рака молочной железы в течение жизни у женщин, имеющих мутацию в генах BRCA1 и BRCA2 составляет от 67% до 87%. Риск возникновения РМЖ у женщин-носительниц мутации CHEK2 увеличивается в 1,4–4,7 раз. Внедрение знаний о молекулярно-генетических особенностях опухоли в практическую деятельность позволит выявить группы повышенного риска и персонализировать лечение больных РМЖ.

Цель. Анализ встречаемости мутаций в генах BRCA1 (185delAG, T300G, 5382 insC), BRCA2 (6174delT), CHEK2 (1100delC) у женщин, проходящих обследование и лечение в ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ».

Материалы и методы. Молекулярно-генетическое исследование образцов буккального эпителия проведено 209 пациентам, проходившим обследование или лече-

ние в ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» с октября 2015 года по настоящее время. Критерий включения: возраст больных РМЖ (до 50 лет), либо отягощенный семейный анамнез по РМЖ или раку яичников. Возраст больных составил от 21 до 75 лет (медиана возраста 43 года). Анализ мутаций выполнялся с помощью метода аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени.

Результаты. Частота мутаций в генах BRCA 1, BRCA2, CHEK2 составила 7,2% (15 случаев из 209). У 73,3% пациентов выявлена мутация 5382 insC BRCA1. Мутация 1100delC гена CHEK2 выявлена у 3 пациентов (20%) и только у 1 пациента мутация гена T300G BRCA1. Не выявлено ни одного случая мутаций генов BRCA 1 (185delAG) и BRCA2 (6174delT). Из 14 пациентов только одна женщина не имела диагноза РМЖ, но имела отягощенный семейный анамнез по РМЖ. Из 14 больных РМЖ — 64,3% имели трижды негативный подтип, люминальный подтип опухоли имели 14,3% больных, и эстрогеннезависимый, с экспрессией Her 2+, имели 21,4% пациентов. В исследуемой группе среднее значение экспрессии Ki67 — 52% (диапазон от 5% до 75%). Преобладала II—III степень злокачественности (50%) и (35%) случаях соответственно. Четверо пациентов получали неоадьювантную химиотерапию (1 случай 4 цикла AC+ 4 цикла Карбоплатин, Паклитаксел, 3 случая — 4 цикла AC) выявлен патоморфоз опухоли 4 степени у 3 больных, которые имели мутацию 5382 insC BRCA1, патоморфоз I степени у больной, имеющей мутацию 1100delC CHEK2. Отягощенный семейный анамнез по РМЖ и РЯ имели 50% больных (родственники I и II линии родства).

Заключение. Мутация 5382 insC BRCA1 является наиболее частой среди обследованных пациентов ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ». Полученные данные о частоте мутаций в генах BRCA 1, BRCA2, CHEK2, сопоставимы с результатами исследований в других регионах РФ. У больных РМЖ, с мутацией генов выявлено преобладание высокой степени злокачественности и отсутствие гормональной чувствительности опухоли. Преобладал выраженный патоморфоз BRCA ассоциированной опухоли при НАПХТ.

Особенности мутаций у пациентов с первично-множественным процессом

Р. Ф. Еникеев¹

*Место работы: ¹Республиканском клиническом онкологическом диспансере Министерства здравоохранения Республики Татарстан (г. Казань)
e-mail: alba352007@yandex.ru*

Цель. Анализ встречаемости мутаций в генах системы репарации пациенток татарского происхождения с первично-множественным раком для оценки агрессивности процесса и подбора оптимальной лекарственной терапии.

Материалы и методы. Исследование включало в 14 образцов крови от пациенток из татарской популяции с первично-множественным раком, проходивших обследование и лечение в Республиканском клиническом онкологическом диспансере Министерства здравоохранения Республики Татарстан (г. Казань) в 2014—2016 гг. Критерием включения был первично-множественный раковый процесс, а также самоидентификация больных к татарскому этносу (не менее чем в двух поколениях в роду все родственники должны принадлежать к татарскому этносу).

Результаты и обсуждение. Полученные результаты секвенирования 14 образцов пациенток с первично-множествен-

ный раковый процессом можно разделить на три группы: патогенные, предположительно патогенные и мутация не выявлена. В первой группе было выявлено 4 мутаций у 7 пациенток. Ко второй группе были отнесены 3 мутации, присутствующие у 3 пациенток. И третья группа пациенток мутация выявлена не была. В первой группе патогенных мутаций самой частой была BRCA 1, выявлена у 4-х пациентов (28,5%). Также встречались MUTYH, TP 53 и APC. Вторая группа пациенток у каждой пациентки были различные мутации FANCL, HFLB и GFTR. И у 4-х пациентов (28,5%) не одной из известных мутаций на сегодняшний день выявлено не было. У 12 пациентов был РМЖ в сочетании с раковым процессом в других органах: у 7-х (50%) яичники, у 1-й пациентки мочевой пузырь, желудок, поджелудочная железа, яичник в сочетании с желудком, двухстороннее поражение молочных желез. У двух пациенток был рак яичников в сочетании с желчным пузырем и эндометрием. Процесс во всех наблюдениях был метохромный.

С помощью метода NGS появилась возможность выявить редкие мутации, характерные для различных этносов, что дает возможность назначать оптимальную химиотерапию для пациенток, а также исследовать обнаруженные мутации с помощью секвенирования по Сэнгеру у родственников.

Выводы. В результате проведенного NGS-анализа 14 пациенток татарского происхождения с первично-множественный раковый процесс с татарской национальности было выявлено 7 мутаций в генах системы репарации, у половины из которых (42%) детектирована не в генах BRCA1/BRCA2. Таким образом, в нашем исследовании мы подтверждаем необходимость анализа совокупности генов репарационной системы.

Определение герминальных мутаций в гене APC у пациентов юга России

О.И. Кум¹, Д.И. Водолажский¹, И.Ю. Ефимова¹, Ю.А. Геворкян¹, Н.В. Солдаткина¹, А.Г. Милакин¹

*Место работы: ¹ФБГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России
e-mail: rnioi@list.ru*

Актуальность. Рак толстой кишки (РТК) относится к наиболее распространенным онкологическим заболеваниям. Генетические факторы оказываются значимыми в 15—30% случаев. Одной из основных наследственных причин РТК является семейный аденоматозный полипоз (САП). Без лечения к 40 годам обычно развивается РТК. САП — аутомомно — доминантный синдром, развивающийся вследствие герминальных мутаций в гене APC. Ген APC является геном-супрессором опухолевого роста и играет существенную роль в контроле клеточного цикла, межклеточной адгезии и регуляции клеточной миграции. Мутации, инактивирующие функции APC, индуцируют усиление клеточного роста и подавление клеточной адгезии, что вызывает появление и рост полипов. Как правило, мутация в гене APC наследуется, но в 30% случаев она возникает de novo, и человек становится родоначальником заболевания в семье.

Цель. Целью настоящего исследования стало определение спектра мутаций гена APC у пациентов, проживающих на Юге России и проходивших диагностику и лечение на базе ФБГУ «РНИОИ».

Материалы и методы. В исследование вошли 9 пациентов с клинической картиной аденоматозного полипоза. Два пациента не имели семейного отягощенного анамнеза по САП. Молекулярно-генетическое исследование включало выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови пациентов, амплификацию экзона гена APC, электрофорез амплифицирован-

ных фрагментов и прямое секвенирование по методу Сэнгера.
Результаты. Средний возраст постановки диагноза составил 31,3 года. Диагноз САП был подтвержден гистологически у всех пробандов.

В исследуемой группе больных было выявлено пять пациентов с герминальной мутацией в гене APC, что составило 56%. Обнаружены следующие мутации: три вида нонсенс-мутаций — 847C>T (p. Arg283Term), с. 2362A>T (p. Lys788Term) и с. 2365C>T (p. Gln789Term), мутация сайта сплайсинга — с. 1744-2A>G, делеция — 1309del5 (с. 3927_3931delAAAGA). Повторяющихся вариантов обнаружено не было. Отметим, что в других популяциях мутация 1309del5 (с. 3927_3931delAAAGA) наиболее часто встречается у пациентов с диагнозом САП. Проведено медико-генетическое консультирование родственников пациентов с установленным диагнозом САП, даны рекомендации. Молекулярно-генетическое исследование выполнили у семи кровных родственников пациентов с семейным аденоматозным полипозом. Наследственные мутации обнаружены у трех обследованных лиц.

Выводы. Молекулярно-генетическое исследование наследственных форм колоректального рака необходимо как для самих пациентов в целях индивидуализации лечения, так и для их кровных родственников для формирования групп риска развития рака толстой кишки.

Больные синдромом Линча с клиническими проявлениями наследственного рака молочной железы и яичников. Собственные данные

Л. Х. Шигапова, О. И. Бровкина, Р. Ф. Еникеев, М. О. Дружков, Е. И. Шагимарданова, Х. Эгучи, О. А. Гусев, А. Г. Никитин, М. Г. Гордиев

Место работы: ¹ФГАОУ ВО КФУ, ФГБУ ФНКЦ ФМБА России,

²ГАУЗ РКОД, Университет Джунтэндо

e-mail: shi-leyla@yandex.ru

Синдром Линча — наследственное заболевание, обусловленное мутациями в генах системы MMR (ML1, MS2, MS6, PMS2,

EPСAM). Клиническим проявлением синдрома Линча является, как правило, колоректальный рак, рак эндометрия, рак мочевого пузыря или рак почки.

Цель. Анализ частоты встречаемости мутаций системы MMR в группе пациентов с наследственным раком молочной железы (далее — РМЖ) и раком яичников (далее — РЯ).

Материалы и методы. Исследовали наличие герминальных мутаций системы MMR у 228 больных с наследственными РМЖ и РЯ в ГАУЗ «РКОД МЗ РТ (Казань). Критериями включения было соответствие, как минимум, 1 из 3 критериев: молодой возраст манифестации (до 50 лет РМЖ, до 55 лет РЯ), отягощенный семейный онкологический анамнез у родственников 1-й или 2-й линии родства, первично-множественные РМЖ и РЯ.

ДНК выделяли из крови пациентов колоночным методом. Подготовка библиотек для секвенирования осуществлялась с помощью NimbleGen SepCapEZ Choice (Roche). Секвенирование проводилось на MiSeq (Illumina) в режиме парноконцового чтения с длиной рида 250 п. о.

Результаты. Из 228 больных с наследственным РМЖ и РЯ у 13 (6%) были обнаружены мутации в генах системы MMR.

Из 101 больных с наследственным РЯ обнаружилось 8 (8%) носителей мутаций в системе MMR, из 127 больных с наследственным РМЖ, соответственно 5 (4%).

Средний возраст манифестации больных наследственным РМЖ и РЯ с синдромом Линча составлял 54 года: в группе РЯ — 56 лет, в группе РМЖ — 50 лет.

Выводы. В настоящее время стандартом скрининга синдрома Линча являются амстердамские критерии (вторая версия), которые не ориентируются на наличие у больных РЯ и/или РМЖ, а также на наличие данных патологий в наследственном анамнезе у больных колоректальным раком.

Полученные данные показывают, что больные наследственными РЯ и РМЖ также могут быть носителями мутаций в генах системы MMR, обуславливающие синдром Линча.

Необходимы дальнейшие исследования для более эффективного скрининга синдрома Линча.