
ПУБЛИКАЦИИ

Содержание

ГЕМОБЛАСТОЗЫ	222
КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК	227
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	230
МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ	237
ОНКОУРОЛОГИЯ	238
ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ	243
ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (КРОМЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА)	254
ОПУХОЛИ КОСТЕЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ	258
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	259
ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ	267
РАК ЛЕГКОГО	268
ОПУХОЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ	270
ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ	271
ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	283
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	293
СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ	306
ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	310
ДИАГНОСТИКА	320

ГЕМОБЛАСТОЗЫ

Отдаленные результаты лечения лимфомы Ходжкина у молодых взрослых

Карицкий А.П.

Место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Эл.почта: 9515321@mail.ru

Молодые взрослые представляют собой уникальную когорту населения с достаточно высоким уровнем онкологической заболеваемости. Лимфома Ходжкина составляет около 12% всех злокачественных опухолей у 19–29-летних пациентов. Группа молодых взрослых не достаточно исследована, т.к. лечение ее проводится в различных вариантах, по разным программам (и педиатрическим и взрослым). Соответственно не изучены отдаленные последствия терапии у таких больных.

Цель исследования — оценить эффективность лечения лимфомы Ходжкина у лиц молодого возраста.

Материалы и методы: В исследование включены сведения о 87 пациентах в возрасте от 19 до 29 лет (средний возраст 24 ± 4 г), лечившихся в 1995–2011 гг. Мужчин было 34 (39,1%), женщин — 53 (60,9%), соотношение по полу 1: 1,6. У 47 пациентов (54%) диагностированы локализованные формы заболевания (I–II стадии заболевания), у 40 больных (46%) — генерализованные (III–IV стадии заболевания). Экстранодальное поражение выявлено в 37 наблюдениях (42,5%). Более половины пациентов (47 или 54%) имели В-стадию злокачественного процесса. У большинства (76 или 87,4%) гистологически выявлялся нодулярный склероз, у 2 больных (2,3%) — лимфоидное преобладание и у 5 (5,7%) — смешанноклеточный вариант, в 4 случаях (4,6%) морфологический тип не идентифицирован. Все пациенты получали от 2 до 11 циклов первичной полихимиотерапии (в среднем 4 цикла) по схемам ABVD (48 больных или 55,2%), BEACOPP (36 или 41,4%), MOPP (2 или 2,3%) и COPP (один больной). Пятидесяти семи больным (65,5%) лекарственное лечение дополнено облучением в различных режимах. Лучевая терапия с методикой вовлеченных зон проведена 15 пациентам (17,2%), расширенных зон — 16 больным (18,4%), радикальную программу (субтотальное и тотальное облучение) получили 14 пациентов (16,1%), в остальных случаях сведений о режиме лучевой терапии не было. Доза облучения варьировала от 20 до 51 Гр.

Результаты: Средний срок наблюдения за больными составил 31 мес (от 3 до 156 мес). Общая актуальная 3-летняя выживаемость пациентов была 82,7% (SE — standard error — стандартная ошибка, 5,2%), безрецидивная выживаемость — 70,5% (SE 7,2%) и выживаемость, свободная от неудач лечения, — 47,4% (SE 7,8%). У 15 пациентов (17,2%) на фоне проводимой терапии имело место прогрессирование, у 19 больных (21,8%) в сроки от 7 до 80 мес (в среднем через 31 мес) развились рецидивы заболевания.

Заключение: Низкие показатели выживаемости в группе молодых взрослых с ЛХ подтверждают обоснованность изменения роли и задач, стоящих перед комбинированной терапией, главным принципом которой является создание режимов лечения на основе прогностически неблагоприятных факторов риска, что позволит добиться не только хороших результатов, но и снизить побочные эффекты лечения отдаленного периода наблюдения.

Значимость риск-адаптированной терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростковКулева С.А.^{1,2}, Карицкий А.П.¹

Место работы: ¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, ²ГБОУ ВПО «СПбГПМА» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Эл.почта: Kulevadoc@yandex.ru

В настоящее время лечение лимфомы Ходжкина (ЛХ) у детей и подростков базируется на принципах риск-адаптированной терапии. Рассчитанные прогностические индексы позволяют отразить имеющиеся у больного неблагоприятные факторы прогноза в виде показателя и стратифицировать пациента в ту или иную лечебную группу с подобранной адекватной лечебной нагрузкой.

Целью исследования стало подтверждение преимуществ риск-адаптированной терапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков путем создания математических моделей индивидуального прогноза.

Материалы и методы: В работу включены сведения о 138 пациентах с ЛХ в возрасте от 4 до 18 лет (средний возраст 14 лет), лечившихся по риск-адаптированным программам. Мальчиков было 77 (55,8%), девочек — 61 (44,2%), соотношение по полу составило 1,26: 1. Распределение по стадиям было следующим: у 62 пациентов (44,9%) диагностированы локализованные формы заболевания (I–II стадии заболевания), у 76 больных (55,1%) — генерализованное заболевание (III–IV стадии заболевания). Две трети пациентов (95 или 68,8%) имели В-стадию злокачественного процесса, половина (71 ребенок или 51,4%) — биологическую активность. У большинства детей (89 или 64,5%) гистологическое заключение звучало как нодулярный склероз, у 31 больного (22,5%) выявлен смешанноклеточный вариант и у 13 (9,4%) — лимфоидное преобладание, в 5 случаях (3,6%) морфологический тип не диагностирован. С целью обоснованного отбора факторов, существенно влияющих на возникновение рецидива, была создана корреляционная матрица, включившая 29 параметров, представляющих собой окончательный вариант формализованной информационной карты.

Результаты: При отборе критериев и оценке достоверности на данной когорте пациентов статистически значимую связь на развитие рецидива заболевания оказывали два фактора: IV стадия заболевания (коэффициент корреляции 0,1904, $p=0,024$) и наличие общих симптомов (коэффициент корреляции 0,1876, $p=0,026$). Оценка качества полученных измерений была проведена как этап регрессионного анализа. При построении линейной модели для анализа стадии заболевания получены следующие параметры уравнения: R — теоретическое корреляционное отношение — 0,192004281, R² — коэффициент детерминации — 0,036865644, Adjusted R² — скорректированный коэффициент детерминации — 0,0297837737, F — расчетное значение критерия Фишера — 5,21, p — уровень значимости — 0,024, Std. Error of estimate — стандартная ошибка уравнения — 0,316500461. Уравнение линейной регрессии представлено в следующем виде: $\hat{y} = -0,090494 + 0,078050X_{\text{ст}}$, где \hat{y} — вероятность рецидива, X_{ст} — значение параметра «стадия», оцениваемое в абсолютных единицах. Теоретическое значение критерия Фишера составило 3,84, т.е.

ГЕМОБЛАСТОЗЫ

Fфакт (5,21) > Fтеорет (3,84), что подтверждает значимость уравнения в целом. Подобная же модель была построена и для параметра «общие симптомы»: R — 0,189344243, R²—0,0358512422, Adjusted R²—0,0287619131, F—5,057, p—уровень значимости—0,026, Std. Error of estimate—0,316667091. Уравнение линейной регрессии следующее: $\hat{y} = -0,055609 + 0,130077X_{\text{симпт.}}$, где Xсимпт.— значение параметра «общие симптомы», оцениваемое в абсолютных единицах. Уравнение также оказалось значимым, т.е. Fфакт (5,057) > Fтеорет (3,84). Уравнение же множественной регрессии с данными параметрами выглядело следующим образом: $\hat{y} = -0,156702 + 0,056748X_{\text{ст.}} + 0,092922X_{\text{симп.}}$; коэффициент детерминации составил 0,05241494. Представленное уравнение в целом и отдельные его элементы перестали быть значимыми при построении множественной регрессии, что не позволяет использовать их для прогнозирования рецидива лимфомы Ходжкина.

Заключение: Включение в корреляционный анализ параметра «риск-адаптированная терапия» уменьшает влияние неблагоприятных факторов на возникновение рецидива, и доказывает адекватность подбора лечебных нагрузок и преимущество этих протоколов перед унифицированными программами, использовавшимися до периода введения риск-адаптированного лечения. Было доказано, что необходимо учитывать принципы «response-adapted therapy», когда эффективные методы лечения частично компенсируют негативное влияние некоторых неблагоприятных клинических признаков, сводя к минимуму их значение в прогностических моделях.

Объем опухолевого поражения как предиктивный фактор у детей и подростков с лимфомой Ходжкина группы неблагоприятного прогноза

Кулева С.А.^{1,2}, Карицкий А.П.¹

Место работы: ¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, ²ГБОУ ВПО «СПбГПМА» МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: Kulevadoc@yandex.ru

До сих пор не существует образцовой прогностической модели, которая позволила бы идентифицировать пациентов с высоким риском резистентной формы лимфомы Ходжкина (ЛХ). В настоящее время больных с неблагоприятным прогнозом можно определить лишь апостериорно, когда риск рефрактерности материализован либо в прогрессировании заболевания на фоне специфического лечения, либо в отсутствии полной ремиссии после завершения терапевтической программы. В ожидании открытия идеальной прогностической модели при ЛХ или высокоэффективной комбинации прогностических факторов, или даже излечивающего 100% больных режима лекарственной терапии нам предлагается лишь усовершенствовать методику исследования влияния на прогноз уже существующих клинических и лабораторных детерминант. В этой связи, появление 20 лет назад мнения о взаимосвязи клинико-лабораторных параметров с объемом опухолевого поражения, как конечного результата иммунологических расстройств,

представляется наиболее перспективным направлением изучения.

Цель исследования— оценка влияния на показатели выживаемости объема опухолевого поражения у пациентов с ЛХ неблагоприятного прогноза.

Материалы и методы: В исследование были включены сведения о 126 пациентах с ЛХ в возрасте от 2 до 18 лет (средний возраст 11 лет), получивших риск-адаптированную терапию по протоколам DAL-HD-like и СПбЛХ-05 в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей. Протокольные программы отличались условиями стратификации больных на группы риска и комбинациями и режимами проведения полихимио- и лучевой терапии. При стратификации пациентов, получивших терапию по протоколу DAL-HD-like, в 1-ю группу риска (благоприятную) включались больные с IA-IIA стадиями, во 2-ю (промежуточную) — с IIB-IIIА стадиями и в 3-ю (неблагоприятную) — с IIIB-IV стадиями. В программе СПбЛХ-05 распределение пациентов основывалось на значении прогностического индекса (ПИ), представляющего собой арифметическую сумму неблагоприятных факторов (возраст 10 лет и старше, поражение 4 и более лимфатических зон, размер конгломерата 5 см и более, IV стадия, общие симптомы (В) и биологическая стадия «b»); больные были стратифицированы в 1-ю или благоприятную (ПИ=0.2), во 2-ю или промежуточную (ПИ=3–4) или в 3-ю или неблагоприятную (ПИ=5–6) группы риска. Согласно программам в 1-ю группу риска с благоприятным прогнозом включено 58 больных (46%), во 2-ю с промежуточным прогнозом — 50 (39,7%) и в 3-ю с неблагоприятным прогнозом — 18 пациентов (14,3%). Всем больным определялся объем опухолевой массы, рассчитанный по следующей формуле: $V = -4,3 + 8,3xIPI^2 + 22,7x$ [число зон поражения (+3 при наличии «bulky»)], где V— volume — объем опухолевой массы, IPI — International Prognostic Index — международный прогностический индекс.

Результаты: Анализу подверглась группа с неблагоприятным прогнозом, в которой средний объем опухолевого поражения составил 341 см³/м² [165; 606,7]. При использовании статистико-математического анализа удалось вычислить критическое значение объема опухолевого поражения для этих пациентов, превышение которого существенно уменьшало показатели выживаемости, — 345 см³/м². Информативность величины объема опухолевого поражения оказалась достаточно высокой, чувствительность составила — 100%, специфичность — 71,4% (Area Under Curve = 0,9107), при этом $p=0,0000002611$. Выживаемость больных с показателем объема опухолевого поражения, превышающим 345 см³/м², была лишь 23% [3; 43], в то время, как общая выживаемость у пациентов с объемом менее 345 см³/м² составила 100%.

Заключение: Вычисление относительного объема опухолевого поражения при лимфоме Ходжкина у больных из неблагоприятной группы риска представляется наиболее простым и значимым параметром, который можно использовать в повседневной клинической практике с целью оценки прогноза заболевания и стратификации пациентов с выделением когорты, для терапии которой необходимо проведение эскалированных программ.

ГЕМОБЛАСТОЗЫ

Влияние массивного опухолевого поражения на выживаемость пациентов с лимфомой Ходжкина

Карицкий А.П.

Место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург, Россия
Эл. почта: 9515321@mail.ru

С помощью современных программ возможно полное излечение около 70% пациентов с лимфомой Ходжкина (ЛХ), оставшиеся 30% больных требуют эскалированных режимов лекарственной терапии. Для идентификации этой группы применяется анализ различных предиктивных факторов. При многих злокачественных заболеваниях, в т. ч. и ЛХ при создании прогностических моделей массивная опухолевая «нагрузка» является наиболее важным параметром, непосредственно оказывающим влияние на выживаемость пациентов

Целью исследования явилась оценка составляющих массивного опухолевого поражения, а именно, сведений о медиастинально-торакальном индексе (МТИ), размере наибольшего конгломерата и числе зон поражения, при лимфоме Ходжкина у лиц молодого возраста и анализ их прогностического значения.

Материалы и методы: В исследование включены данные о 87 пациентах в возрасте от 19 до 29 лет (средний возраст 24 ± 4 г). Мужчин — 34 (39,1%), женщин — 53 (60,9%), соотношение по полу 1: 1,6. Распределение по стадиям было практически одинаковым: у 47 пациентов (54%) диагностированы локализованные формы заболевания (I–II стадии заболевания), у 40 больных (46%) — генерализованное заболевание (III–IV стадии заболевания). Экстранодальное поражение выявлено у 37 больных (42,5%). Более половины пациентов (47 или 54%) имели В-стадию злокачественного процесса. У большинства (76 или 87,4%) гистологически выявлен нодулярный склероз, у 2 больных (2,3%) — лимфоидное преобладание и у 5 (5,7%) — смешанноклеточный вариант, в 4 случаях (4,6%) морфологический тип не диагностирован.

Результаты: Согласно проведенному ROC анализу пороговыми параметрами, значительно ухудшающими прогноз заболевания, оказались значения МТИ более 0,33, размера конгломерата более 46 мм и число зон поражения более 5. Использование корреляционно-регрессионного анализа выделило лучшую регрессионную модель для МТИ — линейную — с соответствующим максимальным значением коэффициента детерминации и минимальной остаточной дисперсией ($\hat{y} = -0,928971 + 4,008252x$). Уравнение по F-критерию Фишера и коэффициент детерминации оказались статистически значимы ($F_{\text{факт}}(46,74) > F_{\text{теорет}}(4,17)$). При построении линейных и нелинейных регрессионных моделей для составляющих «периферическая лимфаденопатия» и «число зон поражения» значимого влияния на прогноз не выявлено ($p=0,9237$ и $p=0,3385$ соответственно). Связь показателя МТИ оказалась существенной и с отдаленными результатами. Безрецидивная выживаемость в группе пациентов с МТИ менее 0,33 составила 100%, в группе с МТИ более 0,34–41% (log-rank test 0,04649).

Заключение: Доказано достоверное влияние на прогноз заболевания лимфомой Ходжкина у лиц молодого возраста

та медиастинально-торакального индекса. Такие факторы, как «периферическая лимфаденопатия» и «число зон поражения» имели меньшее предсказательное значение. Эти составляющие являются ни чем иным, как показателями массивности опухолевого поражения и требуют дальнейшего изучения.

Модификация программ первичной терапии лимфомы Ходжкина с целью снижения риска легочной токсичности: отдаленные результаты одноцентрового исследованияБогатырева Т. И.¹, Афанасова Н. В.¹, Силантьева Н. К.¹, Яннаева Ю. Г.², Павлов В. В.¹

Место работы: ¹ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздрава РФ, г. Обнинск

Эл. почта: bogatyreva@mrrc.obninsk.ru

Современные программы терапии больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) открыли перспективы достижения стойкой ремиссии в 85–95% случаев, что повысило требования к качеству последующей жизни. Одним из компонентов схем полихимиотерапии первой линии ABVD и BEACOPP является блеомицин, способствующий развитию легочной токсичности самостоятельно, а также в сочетании с другими химиопрепаратами (гемцитабином, брентуксимабом, колониестимулирующими факторами) и облучением средостения. Привлекательность блеомицина обусловлена низкой миелотоксичностью и эффективностью, которая не позволила обособить переход со схемы ABVD на схему AVD по итогам финального анализа исследования Немецкой группы лимфом HD 13. Продолжено изучение модификаций схемы BEACOPPesc без блеомицина (EACOPP, BrECADD, BrECAPP).

Цель исследования состояла в изучении вклада блеомицина в частоту и выраженность ятрогенных легочных осложнений при лечении ЛХ по протоколам ФГБУ МРНЦ. Базу исследования составили клинико-рентгенологические данные 576 первичных больных ЛХ II–IV стадий, получивших суммарно 6–8 курсов полихимиотерапии (ПХТ) и лучевую терапию (ЛТ). В основной группе назначали схему ABVD или BEACOPP с заменой последних 1–2 курсов на COPP/CVPP с целью снижения кумулятивной токсичности ПХТ и ЛТ. В историческую группу сравнения вошли 92 больных, получивших COPP+ЛТ. Средостение облучали до СОД 20–24 Гр: при неполной регрессии в режиме ускоренного гиперфракционирования (УГФ), при полном ответе — в традиционном режиме (ТФ).

Цифровая рентгенография (ЦР) органов грудной полости проводилась всем больным до лечения, на его этапах (после 2, 4, 6, 8 циклов ПХТ, до и после облучения средостения), а также после окончания лечения — спустя 3, 6, 12 месяцев и далее ежегодно. Компьютерную томографию (КТ) назначали до лечения, после 4 циклов ПХТ, до и после облучения.

Ретроспективный анализ ЦР у 55 больных, перенесших блеомициновый пневмонит на этапах ПХТ, показал, что легочная токсичность чаще наблюдалась у больных, получивших ABVD (14,3% против 7,6% при лечении по схеме BEACOPP-21, $P=0,03$). Случаи легочной патологии, выявленные при ЦР, были подтверждены данными КТ у 53 из 55 пациентов (96%) и распределились следующим об-

ГЕМОБЛАСТОЗЫ

разом: 5 (9%) в первых трех циклах, 28 (51%) в ходе планового рестадирования после 4 циклов, 22 (40%) — после 5–6 циклов. Клинические проявления «пневмониеподобного» синдрома (тахипноэ, кашель, сухие хрипы, субфебрильная температура) наблюдали у 6 (11%) человек. На ЦР у всех 55 больных отмечено появление тазистого легочного рисунка, обусловленного уплотнением интерстициальной ткани, расположенной по ходу сосудов и бронхов I–V порядка. Изменения носили диффузный характер и были двусторонними. На этом фоне у 32 (58%) обследованных определялась инфильтрация легочной ткани: у 19 из 32 она была мелкоочаговой и выявлялась в основном при КТ; у 13 наблюдали инфильтрацию сливного типа, нередко в сочетании с плевральными уплотнениями. После выявления лекарственного пневмонита лечение продолжали по той же схеме без блеомицина (AVD, EACOPP) либо по иной схеме (COPP, CEP). В 4 случаях рентгенологическая картина не была принята во внимание и блеомицин не отменили; патологические изменения у этих пациентов прогрессировали, инфильтрация легочной ткани стала крупноочаговой или сливной, одна пациентка была госпитализирована в реанимационное отделение с двусторонним тотальным альвеолитом. При динамическом клинко-рентгенологическом наблюдении за больными, перенесшими лекарственный пневмонит, негативные последствия спустя 3–5 лет наблюдали у 11 из 46 (23,9%) обследованных пациентов; они затрагивали интерстициальную ткань вокруг крупных сосудов и бронхов и проявлялись диффузным фиброзом I ст. Ретроспективный анализ ЦР у 184 больных в стойкой ремиссии после 6–8 циклов ПХТ и облучения средостения дозой 20–22 Гр показал, что ранние лучевые повреждения легочной ткани в пределах поля облучения у больных, получавших AVD или BEACOPP, определялись вдвое чаще: 57–69% против 32–39% в группе сравнения ($P < 0,05$; при этом преобладали случаи интерстициального пульмонита, сливной пульмонит отмечен только у 5 (13%) пациентов после 20 Гр ТФ. Поздние лучевые повреждения парамедиастинальных отделов легких также чаще встречались у пациентов, получавших блеомицин-содержащую ПХТ (61% против 42% в группе сравнения, $P = 0,02$). Преобладали фиброзные изменения I степени (48% и 37,6%, соответственно). Прирост частоты фиброза II степени отмечен в основном у больных, облученных дозой 20 Гр в режиме ТФ (20% против 3% в группе сравнения, $P = 0,041$); при использовании после блеомицин-содержащих схем ПХТ облучения в режиме УГФ частота фиброза II степени существенно не возросла (5% против 0% в группе сравнения).

Полученные данные свидетельствуют об относительно невысокой частоте серьезных отдаленных последствий использования блеомицина в рамках функционально-сберегающих программ лечения. Рентгенологический мониторинг перед началом очередного цикла ПХТ позволяет эффективно выявлять больных с признаками легочной токсичности на раннем, субклиническом этапе. Своевременная отмена блеомицина с продолжением лечения по схеме AVD или EACOPP позволяет предотвратить усугубление токсичности, не влияя на конечный результат терапии. Снизить риск поздних постлучевых повреждений помогает проведение консолидирующей лучевой терапии в режиме УГФ, способствующем увеличению терапевтического интервала для нормальных тканей.

Результаты исследования показателей эндогенной интоксикации в процессе аутомиелохимиотерапии у первичных больных лимфомой Ходжкина с прогностически неблагоприятными факторами

Тихановская Н.М., Горошинская И.А., Владимировна Л.Ю.
Место работы: ФГБУ Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, г. Ростов-на-Дону
Эл.почта: ntihanovskaya@mail.ru

Введение: Лимфома Ходжкина (ЛХ) гетерогенна по своему клиническому течению и требует индивидуального подхода к лечению больных. По литературным данным от 10 до 40% случаев лимфомы Ходжкина являются резистентными к химиотерапии, что выражается в отсутствии полных ремиссий, ранних и поздних рецидивах заболевания. Поиск новых схем химиотерапии и повышение их эффективности сопряжены с ранними и поздними токсическими эффектами, возрастанием смертности от осложнений в процессе лечения и поздних осложнений. В связи с этим необходимость дифференцированного лечения предопределяет поиск новых прогностических факторов. Интерес представляют методы аутобиотерапии с использованием естественных сред организма, в частности, костного мозга. В РНИОИ разработан метод аутомиелохимиотерапии (АМХТ), изучается его эффективность, токсичность, в лечении больных ЛХ. Использование в данной работе многокурсовой АМХТ и последующей АГХТ делает актуальным исследование биохимических показателей, отражающих выраженность эндогенной интоксикации, в сопоставлении с клиническими проявлениями побочных реакций химиотерапии. Важная роль в развитии эндогенной интоксикации принадлежит свободнорадикальным процессам.

Целью исследования являлось изучение влияния метода АМХТ на показатели эндогенной интоксикации в процессе химиотерапии у первичных больных ЛХ и оценка использования этих показателей как факторов прогноза заболевания.

Материал и методы: Для оценки эндогенной интоксикации исследовали содержание веществ средней молекулярной массы (МСМ254 и МСМ280) и уровень общей (ОКА) и эффективной концентрации (ЭКА) альбумина; рассчитывали степень сорбции токсических лигандов (резервную связывающую способность альбумина) по отношению $ЭКА/ОКА \cdot 100\%$ и коэффициент интоксикации (КИ), отражающий баланс между накоплением и связыванием токсических лигандов, а также индекс токсичности, характеризующий в значительной степени вклад недостаточности функций печени в развитие эндогенной интоксикации. Выше перечисленные показатели исследовали у 20 больных ЛХ. Всем больным было проведено 4 курса АМХТ и 2 или 4 курса АГХТ по схеме BEACOPP. Биохимические показатели исследованы до начала лечения (фон), перед 2 курсом, после проведения 4 курсов АМХТ и после окончания химиотерапии.

Результаты и обсуждение: Для больных ЛХ до начала лечения было характерно снижение эффективной концентрации альбумина и его резервной связывающей способности в среднем по сравнению с донорами на 48,4% и 43,1% соответственно. КИ был увеличен у всех больных, в среднем в 2,5 раза, индекс токсичности — в 21,6 раза. Через 3 недели после начала 1 курса АМХТ (при поступлении больных в отделение для проведения 2 курса АМХТ) на-

ГЕМОБЛАСТОЗЫ

блюдалось увеличение эффективной концентрации альбумина на 49,6% и резервной связывающей способности альбумина на 31%, которые оставались ниже нормы лишь на 22,8% и 25,5%. КИ снизился у всех обследованных больных и оказался ниже фоновых значений на 44,4%, превышая уровень доноров лишь на 37,2%. Индекс токсичности снизился относительно фоновых значений на 59,9% и был выше нормы в 8,65 раза. После 4 курсов АМХТ наблюдалось дальнейшее увеличение эффективной концентрации и резервной связывающей способности альбумина, а также достоверное увеличение общей концентрации альбумина (на 61,3%, 41,2% и 10,6% соответственно по сравнению с фоном до лечения). Эффективная концентрация и резервная связывающая способность альбумина были ниже нормы лишь на 16,8% и 19,7%. КИ снизился по сравнению с фоном на 42,7%, превосходя норму на 41,5%. Индекс токсичности снизился относительно фоновых значений на 71,3% и был выше нормы в 6,2 раза. После окончания комплексной химиотерапии, включавшей 4 курса АМХТ и 2 или 4 курса аутогемохимиотерапии, все исследованные показатели достоверно не отличались от уровня, достигнутого после 1 курса АМХТ и от результатов предыдущего срока наблюдения. Мы проанализировали динамику изученных биохимических показателей в процессе многокурсовой терапии в зависимости от клинической картины течения заболевания у отдельных больных. У пациентов с непрерывно-прогрессирующим течением заболевания уже после 1 курса АМХТ наблюдалось увеличение КИ на 42,4% относительно фоновых значений (на 161% выше доноров) в отличие от больных с безрецидивным течением и полной ремиссией до настоящего времени, у которых после 1 курса химиотерапии наблюдалось достоверное снижение КИ почти до уровня доноров, сохраняющееся в течение всего срока наблюдения.

Выводы: Коэффициент интоксикации может быть использован как фактор прогноза эффективности проводимой химиотерапии больных лимфомой Ходжкина.

Иммуногистохимические маркеры как факторы прогноза первично-рефрактерной лимфомы Ходжкина

*Филатова Л. В., Плотникова А. А., Семглазова Т. Ю., Туркевич Е. А., Иванцов А. О., Климашевский В. Ф.
ФГБУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова Минздрава России (Санкт-Петербург)*

Цель: Изучение влияния иммуногистохимических маркеров на прогноз первично-рефрактерной лимфомы Ходжкина (ЛХ).

Материалы и методы: Проведено гистологическое исследование и иммуногистохимическое определение Vcl-6, Vcl-2, c-kit (CD117), CD15, CD30, P-53, Ki-67 у 20 пациентов с первично-рефрактерной формой ЛХ и 20 первичных пациентов ЛХ с ПАВ стадиями, находящихся в полной ремиссии (ПР). В группе с первично-рефрактерной ЛХ с ПАВ стадиями женщин было 13 (65%), мужчин — 7 (35%). Соотношение по полу составило 1,9:1. Средний возраст составил 35 лет (19–74 лет). Нодулярный склероз наблюдался в 80% случаев (16 пациентов), смешанно-клеточный тип — в 10% случаев (2 пациента), лимфоцитарное истощение — в 10% случаев (2 пациента). В группе первичных пациентов ЛХ с ПАВ стадиями, находящихся в ПР, женщин

было 13 (65%), мужчин — 7 человек (35%). Соотношение по полу составило 1,9:1. Средний возраст первичных пациентов ЛХ составил 27 лет (18–65 лет). В 90% случаев (18 пациентов) выявлен нодулярный склероз, в 10% случаев (2 пациента) смешанно-клеточный тип.

Результаты: У пациентов с первично-рефрактерным течением ЛХ с ПАВ стадиями (n=20) экспрессия Vcl-6 выявлена в 2 случаях (10%), Vcl-2 в 14 случаях (70%), c-kit (CD117) в 16 случаях (80%), CD15 в 9 случаях (45%). Экспрессия CD30 и P-53 отмечена у всех пациентов этой группы (100%). Экспрессия Ki-67 колебалась от 20% до 100%, 80–100% у 16 пациентов (80%). В группе первичных пациентов ЛХ с ПАВ стадиями, находящихся в ПР (n=20) экспрессия Vcl-6 выявлена в 2 случаях (10%), Vcl-2 в 14 случаях (70%), c-kit (CD117) в 18 случаях (90%), CD15 в 7 случаях (35%), P-53 в 16 случаях (80%). Экспрессия CD30 выявлена у всех пациентов в этой группе (100%). Экспрессия Ki-67 колебалась от 10% до 100%, 80–100% у 16 пациентов (80%). В результате проведения многофакторного анализа не определено иммуногистохимических маркеров первично-рефрактерного течения ЛХ. Статистически значимое неблагоприятное влияние на показатели выживаемости, свободной от неудач лечения второй линии (ВСНЛ) при однофакторном анализе в группе с первично-рефрактерной ЛХ оказывал высокий уровень экспрессии P-53 (80–100%): 3-летняя ВСНЛ с уровнем экспрессии P-53 <80% составила 58%, с уровнем экспрессии P-53 80–100% — 22% (p=0,03). Многофакторный анализ по сравнению с однофакторным анализом не выявил статистически значимого влияния высокого уровня экспрессии P-53 (80–100%) на ВСНЛ (p=0,4). При однофакторном и многофакторном анализе в группе первично-рефрактерной ЛХ высокий уровень экспрессии P-53 (80–100%) статистически значимо снижал показатели общей выживаемости (ОВ), p=0,005, p=0,036. 5-летняя ОВ у пациентов ЛХ с уровнем экспрессии P-53 <80% составила 78%, с уровнем экспрессии P-53 80–100% — 22%. Показатели 5-летней ОВ первичных пациентов ЛХ, находящихся в ПР, статистически значимо превышали показатели пациентов с первично-рефрактерным течением ЛХ — 100% против 52%, p<0,001. **Заключение:** Высокий уровень экспрессии P-53 ассоциируется с неблагоприятным прогнозом первично-рефрактерной ЛХ. Дальнейшее изучение прогностических факторов, молекулярно-генетических, иммуногистохимических маркеров позволит стратифицировать терапию ЛХ, согласно индивидуальному профилю риска.

Ядрышковый белок нуклеофозмин — маркер прогноза и мишень для таргетной терапии при лимфоме Беркитта

Райхлин Н. Т., Букаева И. А., Пробатова Н. А., Валиев Т. Т., Шабанов М. А.

Место работы: ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Москва

Эл.почта: box9939@mail.ru

Задача исследования: Белок нуклеофозмин (НФ) вовлекается в регуляцию ряда клеточных процессов (рост, пролиферация, выживаемость клеток, апоптоз, инвазия, контроль клеточного ответа на онкогенный стресс и др.). Повышенная экспрессия НФ наблюдается в активно пролиферирующих клетках, в том числе злокачественных.

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

Установлена роль НФ в патогенезе и прогрессии опухолей разных локализаций, включая ряд опухолей гемопоэтической и лимфоидной тканей. Экспрессия НФ в опухолевых клетках лимфы Беркитта (ЛБ) остается неизученной.

Материал и методы: Изучено 15 случаев спорадической ЛБ. Экспрессию НФ исследовали с помощью иммуногистохимических методов, используя специфические моноклональные антитела. Оценку иммуногистохимической реакции проводили с учетом интенсивности окрашивания и количества антигенпозитивных клеток.

Результаты: Во всех случаях ЛБ отмечен высокий уровень экспрессии НФ. Высокая экспрессия НФ регистрировалась в 85–100% опухолевых клеток. Окрашивание определялось в ядрышках и нуклеоплазме, при этом наиболее интенсивное окрашивание наблюдалось в ядрышках. Высокая экспрессия НФ, свидетельствующая об интенсивной пролиферативной активности и выраженном антиапоптотическом действии, указывает на агрессивное течение заболевания. Известно, что антиапоптотическое действие НФ реализуется через разные механизмы, в частности путем подавления транскрипционной активности опухолевого супрессора p53 и подавления ДНК-фрагментирующей активности проапоптотического фактора – каспаза-активированной ДНК-азы (САД). Высокая экспрессия НФ через механизмы подавления p53-зависимого и p53-независимого апоптоза способствует выживанию клеток с высоким пролиферативным потенциалом, что вызывает дополнительную стимуляцию опухолевого роста и агрессивное клиническое течение. Онкогенные свойства НФ позволили рассматривать этот белок как молекулярную мишень для проведения таргетной терапии опухолей. В экспериментах с использованием коротких пептидов и РНК аптамеров, действие которых направлено на подавление НФ, показано, что ингибирование НФ приводило не только к замедлению пролиферации, но и к стабилизации белка p53 и массивной гибели клеток.

Выводы: Таким образом, НФ не только определяет прогноз ЛБ, но и способствует выбору таргетной терапии с использованием специфических НФ аптамеров и коротких проапоптотических пептидов.

Влияние комплексного лечения с включением радиочастотной термоабляции на качество жизни больных раком толстой кишки с метастазами в печень.

Геворкян Ю. А., Гречкин Ф. Г., Франциянц Е. М., Комарова Е. Ф.
Место работы: ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Эл. почта: super.gormon@yandex.ru

Цель: Изучить параметры качества жизни больных раком толстой кишки с метастазами в печень после применения радиочастотной термоабляции с внутритканевой химиотерапией.

Материалы и методы: Качество жизни (КЖ) было исследовано у 90 больных раком толстой кишки с метастазами в печень с помощью опросника SF-36 (ShortFormMedicalOutcomesStudy). Анкетирование проводилось до и через 1 месяц после лечения.

По виду лечения больные были разделены на основную группу и группу сравнения, которым выполняли радиочастотную термоабляцию (РЧТА) метастазов в печени

(T1–3N0–2M0–1). При этом больным основной группы РЧТА сочетали с внутритканевым введением инкубированного на аутоплазме 5-фторурацила (РЧТА+ВТХТ). В контрольной группе (T1–3N0–2M0–1) как и больные основной группы и группы сравнения получали системную химиотерапию в режиме FOLFOX.

По основным клиническим характеристикам группы были сопоставимы.

Оценивали общий показатель КЖ и его основные составляющие по четырем шкалам опросника: сфера физического благополучия (PhysicalFunctioning — PF), сфера социального или семейного благополучия (Soc. Functioning — SF), сфера эмоционального благополучия (MentalHealth — MH), ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием

(Role-PhysicalFunctioning — RP), т.е. в адаптациях к повседневной жизни.

Результаты: В контрольной группе больных уровень КЖ оказался самым низким и составил $22,3 \pm 0,6$ балла, что было на 39,2% ниже по сравнению со здоровыми людьми и на 14,6% и 13,9% относительно больных основной группы с РЧТА+ВТХТ и РЧТА в самостоятельном варианте.

Различия в основной группе и группы сравнения по уровню КЖ больных оказались статистически недостоверными: $26,1 \pm 1,3$ и $25,9 \pm 1,2$ балла соответственно ($t=0,11$; $p>0,2$). Различия между группой практически здоровых людей ($36,7 \pm 1,6$ балла) и больными основной группы и группы сравнения (РЧТА+ВТХТ — $26,1 \pm 1,3$ балла и РЧТА — $25,9 \pm 1,2$ балла) оказались достоверными ($t=5,15$ и $t=5,4$ соответственно; $p<0,05$). При сравнительном анализе качества жизни между группами с РЧТА+ВТХТ и РЧТА и контрольной группой ($22,3 \pm 0,6$ балла) также получены статистически значимые различия ($t=2,66$; $t=2,7$ — соответственно, $p<0,05$).

Изменения уровня КЖ в исследуемых группах больных были связаны с определенными показателями КЖ по шкалам опросника. У всех больных РТК (в основной и контрольной группах) в сравнении со здоровыми наблюдались более низкие показатели КЖ по шкалам: все отличия оказались статистически достоверными ($p<0,05$). Более выраженные различия касались показателей физического и эмоционального благополучия, что говорит о нарушениях в психосоматической сфере у данных пациентов.

Заключение: Общий уровень качества жизни больных раком толстой кишки с метастазами в печень зависит от вида лечения. Наиболее высокие показатели отмечены у больных, которым проводилась радиочастотная термоабляция, по сравнению с применением традиционного химиотерапевтического лечения. Необходим учет показателей качества жизни, что отразится на выборе оптимальной тактики ведения больных с целью возможной коррекции проводимого комплексного лечения для улучшения его эффективности.

Брадиэнтерия — пригодный для скрининга фактор риска колоректального рака

Шемеровский К.

Место работы: НИИ экспериментальной медицины РАМН, Санкт-Петербург, Россия

Эл. почта: constshem@yandex.ru

Цель: По данным Ежегодника Популяционного ракового регистра № 16 (В. М. Мерабишвили, Ю. А. Щербук,

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

2010) лидером онкологической заболеваемости в Санкт-Петербурге в 2009 году был колоректальный рак (рак ободочной и прямой кишки) — абсолютное число случаев которого составило 2824 (15% всех злокачественных новообразований). Заболеваемость колоректальным раком существенно превосходит таковую для молочной железы — 2131 случай (11%) и для желудка — 1491 случай (8%). Колоректальный рак почти в 75% случаев возникает спорадически, без наследственной предрасположенности (Ивашкин В. Т., 2002). Одним из основных и самых ранних факторов риска рака толстой кишки является кишечная брадиаритмия — замедление регулярности околосуточного ритма эвакуаторной функции кишечника (Шемеровский К. А., 2004). Значимость этого нарушения кишечного ритма соизмерима с значимостью для функции кишечника режима питания, двигательной активности и режима сна.

Нарушение регулярности ритма кишечника в виде констипации повышает риск возникновения рака толстой кишки почти в 2,5 раза (Jacobs, White, 1998, Kojima, 2004, Talley et al. 2009). Целью данного исследования была попытка обосновать пригодность метода «Хроноэнтерография» для скрининга самых начальных стадий нарушения циркадианного ректального ритма в виде диагностики брадиэнтерии — как самого раннего функционального и устранимого фактора риска колоректального рака

Материалы и методы: Использовали метод «Хроноэнтерография» — как мониторинг циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника в течение 7 дней одной недели с выявлением трех основных параметров для диагностики брадиэнтерии: частоты стула, акрофазы этого околосуточного ритма и регулярности ритма дефекации.

Результаты: Скрининг этого кишечного десинхроноза с помощью неинвазивного метода хроноэнтерографии у 2500 обследованных медиков позволил диагностировать брадиэнтерию у 44% считающих себя здоровыми лиц. Первая стадия брадиэнтерии (частота стула 5–6 раз в неделю) диагностирована у 27% лиц, вторая стадия (3–4 раза в неделю) — у 13% лиц и третья стадия (1–2 раза в неделю) — у 4% обследованных. Установлена закономерная зависимость регулярности ритма толстой кишки от положения акрофазы дефекации во временной структуре циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника. Показано, что сознательное восстановление оптимальной (утренней) акрофазы ритма стула приводит к устранению ранних стадий (первой и второй) брадиэнтерии.

Широкомасштабный скрининг брадиэнтерий у бессимптомных лиц с последующим устранением ее самых ранних стадий путем восстановления физиологической акрофазы кишечного ритма и регулярности этого ритма (с частотой 7 раз в неделю) с помощью рекомендаций гастроэнтеролога, а при необходимости — с добавлением самых эффективных средств (бускопан, дульколак) может способствовать снижению чрезвычайно высокой заболеваемости раком толстой кишки и предотвратить высокую смертность от колоректального рака.

Заключение: Таким образом, брадиэнтерия — как один из самых ранних симптомов десинхроноза, проявляющегося сдвигом акрофазы и уменьшением частоты циркадианного ритма эвакуаторной функции кишечника, а также выраженной нерегулярностью эвакуаторной функции кишечника, является пригодным для скрининга донозологическим фактором риска колоректального рака.

Применение моноклонального антитела к EGFR цетуксимаба в первой линии терапии метастатического колоректального рака

Абрамова Н.А., Владимирова Л.Ю., Попова И.Л., Тихановская Н.М., Новоселова К.А., Льянова А.А.

Место работы: Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, г. Ростов-на-Дону, Россия.

Эл.почта: pylulkin@mail.ru

Цель: Исследование проведено с целью оценки эффективности и безопасности комбинации химиотерапии FOLFOX и Цетуксимаба (Ц) при метастатическом колоректальном раке (мКРР).

Материалы и методы: Критерии включения предусматривали наличие у пациента гистологически верифицированного мКРР T2–4N0–1M1 с диким типом KRAS, удовлетворительное общее состояние (ECOG ≤ 2), адекватные функции печени, почек, костного мозга, отсутствие церебральных метастазов. Ц применялся в дозировке 400mg/м² в 1 день, затем 250mg/м² 1 раз в неделю в комбинации со схемой FOLFOX-6. Оценивали частоту противоопухолевого ответа (ECOG), характер, частоту и выраженность токсических проявлений.

Результаты: В исследование были включены 25 пациентов (15 мужчин, 10 женщин). Средний возраст — 57.3±5.7.1. У 52.0% (13) выявлены метастазы в печень, у 16.0% (4) — в легкие, у 32.0% (8) — имелись висцеральные поражения 2 и более органов. У 40.0% (10) пациентов до начала лекарственной терапии было выполнено циторедуктивное хирургическое вмешательство в объеме удаления первичной опухоли, у 32.0% (8) дополнительно была выполнена атипичная резекция печени и удаление метастазов, в 28.0% (7) случаев лечение начато с лекарственной терапии. Контроль заболевания достигнут в 76.0% случаев (19), из них 20.0% (5) — частичная регрессия и 56.0% (14) — стабилизация. В процессе лечения отмечены следующие побочные токсические явления: тошнота 1–3 ст. — 72.0% (18), рвота 1–2 ст. — 24.0% (6), диарея 1–2 ст. — 40.0% (10), лейкопения 2 ст. — 16.0% (4), периферическая полинейропатия 1–2 ст. — 24.0% (6).

Анти-EGFR- специфичная токсичность проявлялась кожной сыпью 2 ст. — 12% (3) и 3ст 88% (22), ксеродермией 2ст. — 36.0% (9), кожным зудом 1/3ст. — 64% (16), панарицием 2ст. — 8.0% (2), гнойным блефаритом 2ст. — 4.0% (1). Все осложнения купировались самостоятельно или контролировались медикаментозно и не приводили к отмене препаратов, нарушению режима введения и коррекции дозы цитостатиков и Ц.

Заключение: Комбинация Ц и химиотерапии по схеме FOLFOX-6 обладает высокой клинической эффективностью в первой линии лечения мКРР и контролируемым профилем токсичности.

Role of neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal carcinoma

Dr. Manoj Kumar Behera, Dr. Samrat Dutta, Prof. P. K. Julka, Prof. G. K. Rath

Место работы: All India Institute of Medical Sciences (AIIMS), New Delhi, India

Эл.почта: drmanojpgi@gmail.com

Introduction: Surgery is the definitive modality of treatment in carcinoma rectum, but more than half of the patients fail locally,

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

which implies the importance of adjuvant therapy. The standard adjuvant therapy for transmural and/or node +ve rectal cancer is the combination of pelvic radiation with 5FU based chemotherapy, which significantly improves both local control and overall survival. The addition of concurrent chemotherapy to neoadjuvant radiotherapy increases pathological complete response and down staging occurs in about 60% and which may facilitate sphincter preserving surgery in distally located tumors.

Aims: To study the impact of neoadjuvant concurrent chemoradiation with Capecitabine on sphincter preservation, local control and acute toxicities of Neoadjuvant chemoradiation in locally advanced ca rectum.

Material & Methods: A total of 50 patients of locally advanced carcinoma rectum were studied from July 2010 to December 2011. Patients with clinical T3 / T4 and N1/N2 cancer of distal rectum were subjected to receive concurrent chemoradiation followed by surgical resection. All the patients were given Tab. Capecitabine@825 mg/m² twice concurrently with radiation of 45 Gy/25# @ 1.8 Gy for 5 weeks. Surgery was performed 4–6 weeks after completion of chemoradiation. Tumor downstaging and sphincter preservation were the primary endpoints. Acute normal tissue toxicities were taken into account as secondary point. Postoperatively patients with high risk pathological features were treated with adjuvant chemotherapy with FOLFOX regimen.

Results: This regimen resulted in overall resectability rate of 75% and a sphincter preservation rate of 40%. The complete pathological response rate was 40%. Diversion colostomy was done in 25% patients who were declared inoperable. Non hematological toxicities viz: diarrhea grade III = 21% and skin reaction grade II = 16%; grade III = 5%). Grade II neutropenia (5%) and grade I thrombocytopenia (2%) were the hematological toxicity observed. With a median follow up period of 9 months no loco-regional failure has been seen.

Conclusion: Concurrent preoperative chemoradiation for locally advanced carcinoma rectum is associated with improved tumor resectability which results in improved sphincter preservation, local control and is relatively safe, effective and well tolerated.

Keywords: Rectal carcinoma, adenocarcinoma, neoadjuvant chemoradiation, sphincter preservation

Определение дополнительных факторов прогноза и их влияние на показатели выживаемости больных колоректальным раком

Кошкин С.А.¹, Иванова А.К.², Раскин Г.А.³, Орлова Р.В.¹

Место работы: ¹Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет, Кафедра онкологии. ²СПбГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» ³ФГБУМЗ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий»

Эл. почта: Koshkin31@mail.ru

Решение проблемы лечения больных колоректальным раком, является одной из приоритетных задач современного медицинского сообщества. Наиболее оптимальным методом решения большинства проблем, касающихся эффективности лечения, является персонализация проводимой терапии. Наиболее подходящими методами поиска предикторов течения опухолевого процесса, является оценка определенных характеристик опухолевой ткани. При про-

гнозировании вероятностных событий, связанных с метастазированием, наиболее простым является поиск белков, обеспечивающих выполнение тех или иных функций опухолевых клеток. По данным литературы, хемокиновые рецепторы (CXCR4), экспрессируемые на поверхности опухолевых клеток, могут участвовать в целенаправленном хоуминге метастазирующих опухолевых клеток.

Цель: Определить эффективность использования хемокинового рецептора CXCR4 и маркера пролиферативной активности Ki-67, в качестве дополнительного фактора прогноза течения опухолевого процесса, и их влияние на показатели выживаемости больных колоректальным раком.

Материалы и методы: Данное исследование выполнено на базе СПбГУЗ «Городской Клинический Онкологический Диспансер»

Работа выполнена на основе ретроспективного анализа данных историй болезней и гистологических заключений больных раком толстой кишки. Были проанализированы данные 53 пациентов, получавших лечение в химиотерапевтическом отделении. Было выделено две основные группы больных. В первую группу входило 22 пациента (41.5%), у которых в течение 5 лет не было обнаружено регионарных и отдаленных метастазов. Во вторую группу входил 31 пациент (58.5%), на момент выявления опухоли, у которых, выявлялись отдаленные метастазы. Метастазы выявлялись в различных группах лимфатических узлов.

Для оптимизации анализа клиничко-морфологических данных, все пациенты с метастатической формой РТК, были разделены на несколько групп. Разделение проводилось с позиции поражения прогностически важных органов. В первую группу вошли пациенты с местным рецидивом заболевания. Данные пациенты имеют наилучший прогноз среди пациентов с метастатической формой рака толстой кишки. Во вторую группу входили пациенты с изолированным метастатическим поражением печени. В третью группу вошли пациенты, у которых наблюдалось поражение различных органов, без поражения печени. В четвертую группу — пациенты с поражением печени и других органов (лимфатические узлы, кости, брюшина, легкие). В контрольную группу входили пациенты, у которых не наблюдалось появление метастазов. Производилось иммуногистохимическое окрашивание срезов первичных опухолей пациентов. Использовались анти-CXCR4, анти-Ki67 антитела. Подсчет окрашенных раковых клеток на Ki-67 и CXCR4 выполнялся вручную. Оценивались поля зрения при увеличении х200 (2000 клеток) с максимальной экспрессией данных маркеров, минимальной и средней экспрессией. Вычислялся средний процент позитивных опухолевых клеток. Далее производилось сравнение полученных относительных величин каждого маркера, и делались соответствующие Выводы:

Результаты:

1. Отсутствие экспрессии хемокинового рецептора CXCR4, достоверно чаще встречается при неметастатической форме рака толстой кишки: в 9 случаях против 3 (P=0.05).
2. Для больных с неметастатической формой рака толстой кишки достоверно характерны низкие значения уровня экспрессии хемокинового рецептора CXCR4 (медианы 14 против 60) и высокие индексы пролиферативной активности Ki-67 (медианы 90 против 60) P<0.001.
3. При локальной форме заболевания, определяется низкий уровень экспрессии CXCR4 (средний ранг- 20.7), и высокий уровень Ki-67 (средний ранг- 37.9)

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

4. При местном рецидиве РТК иммуногистохимически определяется преимущественно умеренная экспрессия CXCR4 (средний ранг- 23.8), и высокая экспрессия Ki-67 (средний ранг- 37.2).
5. При изолированных метастазах в печень, иммуногистохимически определяется умеренный уровень CXCR4 (средний ранг- 24.7), и низкий уровень пролиферативной активности Ki-67 (средний ранг- 19.0).
6. При обнаружении внепеченочных метастазов, определяется высокий уровень экспрессии CXCR4 (средний ранг— 35.0) и низкие значения уровня пролиферативной активности (средний ранг-17.6).
7. Уровень пролиферативной активности влияет на вероятность появления регионарных метастазов. С повышением уровня Ki-67, растет вероятность поражения лимфатических узлов. Отклонение рисков для Ki-67 равняется 0.8915. $P < 0.05$
8. Между степенью экспрессии Ki-67 и количеством клеток экспрессирующих CXCR4, достоверно существует обратно пропорциональная зависимость: чем выше индекс пролиферации опухолевой ткани, тем ниже уровень экспрессии хемокинового рецептора CXCR4. Коэффициент корреляции $r = -0,419$, $P < 0,0001$.

Заключение: В данной работе, было определено, что отсутствие экспрессии хемокинового рецептора CXCR4, чаще наблюдается при нематастатической форме РТК. Выявлено, что уровень CXCR4 клеток связан с локализацией метастазов. При метастазировании за пределы системы портальной вены, количество CXCR4 (+) клеток достоверно выше, чем при местных рецидивах, либо метастазировании в печень. Таким образом, впервые была показана роль оценки уровня хемокинового рецептора, при прогнозировании появления внепеченочных метастазов. Не менее важным явилось обнаружение повышенного значения индекса пролиферативной активности (Ki-67), в группах пациентов с локальной формой заболевания и местными рецидивами. Данное заключение тесно связано с выводом о том, что количество клеток, экспрессирующих CXCR4, прямо пропорционально уровню Ki-67. Таким образом, косвенно можно прийти к выводу о том, что активноделящиеся опухолевые клетки, не экспрессируют не только хемокиновые рецепторы, но и белки, необходимые для осуществления различных этапов отдаленного метастазирования. Таким образом, оценка количества клеток, экспрессирующих CXCR4 и Ki-67, может быть использована при оценке степени агрессивности опухолевого процесса и вероятности появления отдаленных, гематогенных метастазов.

Метод прогнозирования течения заболевания после термоабляции у больных с метастазами колоректального рака в печени.

Козлов С. В., Каганов О. И., Ткачев М. В., Козлов А. М., Швец Д. С.

Место работы: ГБОУ ВПО «Самарский государственный медицинский университет», Самара, Россия ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия

Эл. почта: m9277477577@mail.ru

Цель работы: Разработать метод прогнозирования на дооперационном этапе риска развития прогрессии заболе-

вания после выполнения радиочастотной термоабляции (РЧА) у больных с билобарными метастазами колоректального рака (КРР) в печени.

Материалы и метод: Проведено исследование результатов комбинированного лечения с применением чрезкожной РЧА у 93 больных с билобарными метастазами КРР в печени, выявленными в различные сроки диспансерного наблюдения после удаления первичной опухоли. Оценивались показатели безрецидивной выживаемости. Проведен многофакторный анализ, изучающий влияние различных предикторов на риск развития рецидива и появления новых метастазов после проведения РЧА. На основании проведенного исследования была создана математическая модель, которую строили в модуле логистической регрессии по алгоритму Вальда. При использовании этого метода первоначально брались в расчет 11 предикторов, после чего они ранжировались и пошагово исключались в соответствии с их вкладом в модель. Результаты исследования.

В результате исследования была получена модель $P = 1/1 + 2,71 - z$, где p — вероятность того, что произойдет интересное событие; 2,71 — основание натуральных логарифмов; z — формула множественной линейной регрессии; $Z = 4,68 * X1 + 0,02 * X2 + 0,03 * X3 - 4,68 * X4 - 12,03$. Где X — это 4 наиболее значимых предиктора: $X1$ — число выявленных метастазов; $X2$ — значение СЕА до операции в нг/мл; $X3$ — значение СА19-9 до операции в Ед/мл; $X4$ — число метастазов размером от 2 до 3 см.

Проведен сравнительный анализ результатов мониторинга у 93 больных после РЧА с применением КТ брюшной полости и полученных с помощью математической модели на дооперационном этапе результатов. Была доказана максимальная чувствительность 95,5%, специфичность 100% и точность 96,8% данной математической модели.

Вывод: Разработанная математическая модель с высокой чувствительностью, специфичностью, точностью на дооперационном этапе рассчитывает степень риска развития прогрессии заболевания после выполнения радиочастотной термоабляции метастазов колоректального рака в печени, что в свою очередь позволяет в послеоперационном периоде скорректировать мониторинг больных.

Возможность оценки эффективности химиолучевой терапии у больных плоскоклеточным раком полости рта по флуоресцентным показателям живых клеток опухоли

Розенко Л. Я., Тарнопольская О. В., Шихлярова А. И., Непомнящая Е. М., Крохмаль Ю. Н.

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России

Эл. почта: rnoi.biochem@gmail.com

Цель: Найти критерий эффективности комплексной химиотерапии у больных с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта (ПРПР) при изучении изменений, происходящих в опухолевых клетках при химиолучевом лечении с использованием локальной УЗ-химиотерапии по флуоресцентным показателям опухолевых клеток.

Материалы и методы: Химиотерапия с цисплатином проводилась под ультразвуковым воздействием. Изуча-

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

ли опухолевые клетки биоптатов 11 больных 3–4 стадии ПРПР, получавших расщепленным курсом ДГТ в режиме ускоренного фракционирования (1,2+1,2 Гр с интервалом 5 часов) и локальную химиотерапию цисплатином, проводимую в интервале между отдельными фракциями разовой дозы с использованием УЗ воздействия (патент № 2488412 от 03.02.2012). Исследовали биопсийный материал до лечения и после очаговой дозы 40 Гр и суммарной дозы цитостатика 45 мг.

Методом флуоресцентной микроскопии исследовали интенсивность флуоресценции витальных красителей ДСМ (4-(п-диметиламиностирил)-1-метилпиридиний), АНС и доксорубицина (ДР), связанных с клетками опухоли ПРПР человека, лейкоцитами, населяющими опухоль до и после химиолучевого лечения. Из биоптата ПРПР, не более 30 мин после удаления, размером 3x4 мм, получали клеточную взвесь путем измельчения скальпелем на стекле в 100 мкл забуференного физраствора. Концентрация клеток в конечной взвеси составляла $5 \pm 3 \times 10^4$ клеток. Каждую клеточную взвесь от одного больного делили на три части. Одну часть витально окрашивали флуорохромом АНС, вторую — ДР, третью — ДСМ. Флуоресцентный зонд-катион ДСМ использовали в конечной концентрации 20 мкМ, АНС — 40 мкМ, ДР — 50 мкМ. Длина волны возбуждения и ДСМ и ДР составляла 480 нм, а волны эмиссии — 520 нм. Для АНС эти параметры — 375 и 480 нм. Препараты живых клеток после 10–20 минутной инкубации с флуорохромами при температуре 23 °С под покровным стеклом исследовали под микроскопом «Axio Imager M2» Zeiss. Захват изображения (модуль «MosaIX») производили цветной цифровой камерой AxioCam HRC, а интерактивные измерения проводили с помощью программного обеспечения AxioVision, rel.4.8., измеряя в среднем до 200 клеток опухоли в каждой пробе и все попавшие при этом в поле зрения лейкоциты, в основном сегментодерные нейтрофилы и лимфоциты. При микросъемке строго соблюдали одинаковое разрешение и экспозицию для каждого флуорохрома в сравниваемых пробах для обеих групп (до и после лечения). Для оценки различий (р-уровень) применяли параметрический t-test Стьюдента, а также непараметрический U-критерий Манна-Уитни.

Результаты: Сонодинамическая терапия с помощью локального ультразвука средней интенсивности в сочетании с химиотерапией и/или соносенсибилизатором позволяет увеличить биодоступность лечебных препаратов к опухоли, усилить повреждающее действие на опухоль. Флуорохром-анион АНС окрашивает живые клетки голубым свечением, концентрируется на мембране, не проникает в ядро, поскольку мембрана ядра заряжена отрицательно и в силу этого не пропускает анион АНС. Если в данной окраске ядро прокрашено и светит ярче цитоплазмы, то эта клетка мертвая. Визуализация клеточной взвеси ПРПР, окрашенной витальными флуорохромами, показывает четкую картину неоднородности по яркости клеток опухоли и лейкоцитов, также как и на других типах опухолевых клеток, исследуемых нами ранее. Нами были обнаружены различия в выбранных флуориметрических показателях между группами до и после лечения. Это достоверная разница в средней яркости флуоресценции ДСМ, которая в группе больных после лечения снижена в 1,7 раза ($p=0,038$). Яркость флуоресценции АНС, связанного с опухолевыми клетками, также несколько

снижена у больных после лечения, но не достоверно. На основании ранее проведенных нами исследований, можем объяснить происхождение такого различия: все больные второй группы (группы после лечения) получали цисплатин при химиотерапии, а наши результаты свидетельствовали о конкуренции в ядре клеток между ДСМ и цисплатином. Цисплатин занимает места связывания в ядре и не позволяет связаться там молекулам ДСМ, а без этой связи флуоресценции ДСМ не происходит. Отсюда и пониженная яркость целых клеток, и сниженная яркость ДСМ в ядрах этих клеток. Остальные показатели на данном числе испытаний не представили значимой разницы. Можем отметить следующие различия в клеточных картинах ПРПР в группах до и после лечения: во-первых, до лечения имеет место обилие флоры, расположенной на плоских клетках, после лечения флоры практически нет; во-вторых, имеет место значительное преобладание плоских клеток у больных после лечения.

Заключение: Для клеток, окрашенных ДСМ получены статистически значимые различия в средней интенсивности флуоресценции опухолевых клеток в группах больных до и после лечения ($p=0,038$), снижение интенсивности в 1,7 раза. Это свидетельствует о том, что показатели флуорохрома ДСМ, связанного с опухолевыми клетками, отражают результаты лечения, могут быть критерием наличия в клетках цисплатина. Для клеток в окраске доксорубицина и АНС от больных до и после лечения значимых различий по интенсивности не выявлено. В окраске АНС хорошо визуализируются живые и мертвые клетки, а в окраске ДР визуализировано преимущественное накопление ДР в ядрах клеток.

Прогностические факторы радиохирургического лечения метастазов в головной мозге рака молочной железы

Голанов А.В., Банов С.М., Ильязов С.Р., Маряшев С.А., Костюченко В.В., Осин И.К., Ветлова Е.Р.

Место работы: ОАО «Деловой центр нейрохирургии», Гамма Нож, Москва.

Эл.почта: smbanov@gmail.com

Частота метастатического поражения головного мозга на фоне рака молочной железы (РМЖ) неуклонно растет. Этот факт связывают как с увеличением частоты заболеваемости РМЖ, так и с увеличением общей выживаемости, что является отражением возрастающей эффективности системного лечения болезни. Кроме того, в структуре метастатического поражения РМЖ метастазы в головной мозг (МГМ) занимают особое место, поскольку нарушают нейрокогнитивные функции, речь, координацию движений, поведение, которые, во многом, определяют качество жизни пациентов и являются одной из причин смертности. Учитывая стратегию индивидуализации лечения РМЖ поиск прогностических факторов, влияющих на результаты лечения больных РМЖ с МГМ является актуальной задачей.

Цель исследования: провести ретроспективное исследование прогностических факторов общей выживаемости, локальных и дистантных рецидивов у пациентов с диагнозом рак молочной железы с метастазами в головной мозг, получивших радиохирургическое лечение с 2010

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

по 2013 год в центре «Гамма Нож» на установке «Leksell Gamma Knife® Perfexion».

Материалы и методы: В исследование включены 126 пациенток с диагнозом РМЖ с МГМ. Средний возраст пациенток — 52 (28–77) года. Среднее число метастатических очагов в головном мозге — 5 (1–20). Средний суммарный объем облучения составил 7,6 см³ (0,256 см³–24,38 см³).

Для оценки влияния прогностических факторов (возраст, KPS, суммарный объем и число МГМ, ER и Her2neu статус опухоли, наличие системной химиотерапии) на общую выживаемость, частоту локальных и дистантных рецидивов, проведен статистический анализ с использованием метода Каплана Майера (log-rank тест) и регрессионной модели Кокса (модель пропорциональных рисков).

Результаты: Медиана общей выживаемости после радиохирургического лечения составила 13,8 мес. (95% ДИ 12,4–17,7). Актуриальная общая выживаемость на сроке 12 и 24 мес. составила 62,2% и 26,2% соответственно.

Актуриальный локальный контроль (отсутствие рецидива в зоне облучения) на сроке 12 и 24 мес. составил 71,1% и 43,6% соответственно.

Актуриальный дистантный контроль (отсутствие появления новых МГМ вне зоны облучения) на сроке 12 и 24 мес. составил 47,1% и 31,3% соответственно.

Лучшая выживаемость отмечена у пациенток с KPS >80 (медиана общей выживаемости 14,0 мес., против 6,8 мес. у пациенток с KPS <70, $p < 0,0001$); с возрастом <60 лет (медиана общей выживаемости 14,5 мес., против 13,2 мес. у пациенток >60 лет, $p = 0,0155$) и наличием системной химиотерапии после проведения радиохирургического лечения (медиана общей выживаемости 24,0 мес., против 12,6 у пациенток без системного лечения, $p < 0,0001$).

Лучшая выживаемость без дистантного рецидива отмечена у пациенток с наличием системной химиотерапии после проведения радиохирургического лечения, (медиана выживаемости без дистантного рецидива 17,1 мес., против 10,0 мес., у пациенток без системного лечения, $p < 0,011$), с KPS >80 (медиана выживаемости без дистантного рецидива 14,9 мес. против 7,7 мес. у пациенток с KPS <70, $p < 0,001$). Худшая выживаемость без дистантного рецидива отмечается у пациенток с наличием суммарного объема МГМ более 15 см³ (медиана выживаемости без дистантного рецидива 9,2 мес., против 12,0 мес. у пациенток с наличием суммарного объема МГМ менее 15 см³, $p = 0,018$) или с наличием более 4х метастатических очагов в головном мозге (медиана выживаемости без дистантного рецидива 10,0 мес., против 14,9 мес. у пациенток с наличием менее 3 МГМ. $p = 0,0039$).

Не установлено зависимости частоты локальных рецидивов от исследуемых прогностических факторов.

Вывод: результаты лечения пациентов с диагнозом рак молочной железы с МГМ зависят от исходного KPS, системной химиотерапии после радиохирургического лечения, числа и суммарного объема МГМ. Терапевтическая стратегия лечения МГМ рака молочной железы должна быть строго индивидуализирована на основании прогностических факторов.

Первый опыт стереотаксической радиотерапии (SBRT) на линейном медицинском ускорителе при метастазах в легкие, печень, головной мозг, позвоночник в ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер»

Миронова Ю.А., Бенцион Д.Л., Баянкин С.Н.

Место работы: ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер».

Эл.почта: ymironova@e1.ru

Стереотаксическая радиотерапия — метод лучевой терапии, основанный на доставке высокой разовой дозы облучения (более 5 Гр) за 1–5 фракций с использованием высокопрецизионных технологий облучения. Преимуществом SBRT перед обычной методикой наружной лучевой терапии (EBRT) в лечении метастазов заключается в более высокой дозе в мишени и одновременном снижении дозы в здоровых тканях. Это позволяет достигнуть лучшего противоопухолевого эффекта, контроля симптомов опухоли, снижения токсичности, а также уменьшение количества сеансов облучения и сокращения сроков лечения.

Цели и задачи: Оценить безопасность и токсичность метода, противоопухолевый эффект (локальный контроль, контроль симптомов болезни).

Материалы и методы: В анализ включен 31 пациент с метастазами в легкие ($n=7$), в печень ($n=1$), позвоночник ($n=12$), головной мозг ($n=11$), которым в 2013–2014 гг. был проведен курс SBRT на линейном ускорителе в отделении радиотерапии ГБУЗ СО «СООД». Критерии включения: ECOG 1–2, КТ/МРТ-подтвержденные метастазы, количество очагов поражения не более 3, наибольший диаметр не более 3–4 см, отсутствие прогрессирования первичного очага, при планировании облучения легкого и печени — возможность задержки дыхания пациентом не менее 20 с., ожидаемая продолжительность жизни более 3 месяцев. Средний возраст пациентов — 57 лет (37–75). Предлучевая подготовка включала в себя КТ — виртуальную симуляцию и дозиметрическое планирование. Иммобилизация пациента осуществлялась с помощью вакуумного матраса и/или термопластической маски с фиксатором верхней челюсти. Планирование проводилось с использованием системы MONACO 2.0, в ряде случаев использовалось совмещение КТ-МРТ изображений. Выбор дозы облучения и ограничения по критическим органам устанавливались согласно рекомендациям NCCNv.2–2014. Облучение проводилось с использованием технологии VMAT (модулированная по объему ротационная радиотерапия) с визуализацией мишени (IGRT). Предписанная доза на очаг 5–12 Гр за 1–5 фракций. Облучение выполнено на линейном ускорителе, оснащенный 4-мм многолепестковым коллиматором, устройством визуального контроля, системой координации дыхания, 6D-роботизированным столом. Оценка ответа опухоли проводилась на основании данных КТ (критерии RECISTv1.1) при метастазах в печень, легкие, позвонки и МРТ (критерии Макдональда) при краниальных метастазах. Ранние негативные проявления оценивались по STCAEv.4.0. Динамика болевого синдрома изучалась по Визуально-аналоговой шкале (ВАШ).

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Результаты и обсуждение: Все пациенты перенесли запланированный курс лечения удовлетворительно, не наблюдалось токсичности 3–4 степени.

У 6 пациентов с метастазами в легкие достигнута стабилизация процесса, у 1- частичный ответ. 5 пациентов продолжают наблюдение в течение более 6 мес. Негативные проявления: у 2 — боль в ребрах на стороне облучения 1 степени, у 5 — кашель 1 ст.

У пациентов с метастазами в позвоночник (n=12) отмечен регресс болевого синдрома с умеренного (4–6 баллов по ВАШ) до минимального (1–3 балла) в сроки 3 недели после облучения. Негативные проявления: у 2 — тошнота 1 ст, рвота 1 ст. Не выявлено нарастания неврологического дефицита и появления новых неврологических симптомов. 5 пациентов продолжают наблюдение в течение более 6 мес. 1 — умер от прогрессирования заболевания через 5 месяцев после облучения.

При краниальных метастазах (n=11) частота полных ответов — 1, частичных — 2, стабилизация — 7, прогрессирование — 1. Негативные проявления: головная боль 1 степени- 2, рвота 1 степени — 2. Не выявлено нарастания имеющегося неврологического дефицита или появления новых неврологических симптомов.

Длительность сеанса SBRT составила в среднем 23 минуты (10–45 мин.) в зависимости от предписанной дозы облучения и используемой технологии. Погрешности укладки пациента — линейное смещение до 1 мм, угол ротации до 0,1.

Выводы: Первые результаты использования технологии SBRT с помощью VMAT у пациентов с метастазами показали хорошую переносимость курса лечения, возможность прохождения курса лучевой терапии амбулаторно. Минимизация лучевой нагрузки на критические органы ведет к уменьшению частоты и интенсивности острых лучевых повреждений. Увеличение дозы в очаге по сравнению со стандартными методиками дает удовлетворительный результат в плане локального контроля очага. Наблюдение за группами пациентов продолжается. Планируется оценка эффективности и поздних токсических проявлений.

Метод главных компонент в систематизации показателей иммунитета пациентов с поздними лучевыми повреждениями

Кузьмина Е.Г., Зацаренко С.В., Мушкарина Т.Ю.

Место работы: ФГБУ МРНЦ Минздрава России, Обнинск
Эл. почта: kuzmina_e_g@mail.ru

Цель — показать возможность применения метода главных компонент, МГК, в систематизации показателей иммунного статуса пациентов с поздними лучевыми повреждениями, ПЛП.

Материал и методы: — Обследовано 150 человек с ПЛП кожи, конечностей, органов малого таза, развившихся в отдаленные сроки (1–20 лет) после комбинированного лечения онкологических заболеваний. На момент иммунологического обследования у больных отсутствовали признаки онкологического процесса. В периферической крови определяли: Лц (абсолютное количество лейкоцитов *10⁹ кл/л), Лф (% и абс. количество лимфоцитов *10⁹ кл/л), CD3+ (% и абс. количество Т-лимфоцитов

*10⁹ кл/л), CD4+ (% и абс. количество Т-хелперов *10⁹ кл/л), CD8+ (% и абс. количество Т-цитотоксических лимфоцитов*10⁹ кл/л), CD4+/CD8+ (иммунорегуляторный индекс, ИРИ), CD19+ (% и абс. количество В-лимфоцитов*10⁹ кл/л), CD16+ (% и абс. количество естественных киллеров, НК-лимфоцитов*10⁹ кл/л), CD3+HLA-DR+ (% и абс. количество активированных Т-лимфоцитов), HLA-DR+ (% и абс. количество активированных лимфоцитов), иммуноглобулины классов G, M, A сыворотки крови (г/л), ЦИК (циркулирующие иммунные комплексы, ед. опт. плотности), ЦИ (цитотоксичность НК-лимфоцитов по отношению к культуре клеток К-562, при соотношении эффектор: мишень, 25:1, %), ФЧ (фагоцитарное число, количество клеток поглотивших микробы St. aureus на 100 просчитанных фагоцитом), ФИ (фагоцитарный индекс, среднее число поглотивших микробов одним фагоцитом). Статистический анализ выполнен в программе «Statistica 8.0».

Результаты: Иммунная система представляет собой комплекс взаимодействующих клеточных компонентов, работа которых осуществляется по принципу сетевой организации с участием большого числа разных типов клеток и продуцируемых ими цитокинов. Анализ большого числа исходных показателей затрудняет интерпретацию происходящих процессов при иммунопатологии. Применение МГК позволяет искусственно уменьшить количество анализируемой информации, разбив показатели на меньшее число факторов, отображающих основные патологические процессы, происходящих в иммунной системе. Ранжирование факторов по степени их вклада в процессы проводится с помощью последовательного выделения компонент, учитывающих как можно большую долю «необъяснённого» разброса данных (дисперсию). Внутри каждого из факторов формируются комплексы из наиболее информативных показателей иммунитета и значимых взаимосвязей между ними. При анализе 23 исходных параметров МГК выявлено 7 комплексов, присущих пациентам с ПЛП. Первый комплекс (21,5% дисперсии) формируют Т-, В- и НК-клетки. Во втором (12,6% дисперсии) — ИРИ находится в прямой связи с уровнем иммуноглобулина класса А и обратной с числом В- и НК-клеток, Третий комплекс (10,5% дисперсии) включает показатели функционального состояния фагоцитов. В четвертом комплексе (9% дисперсии) — уровни иммуноглобулины классов М, G, А отрицательно связаны с числом Т-хелперов и ИРИ. В пятом комплексе (8,4% дисперсии) выявляется прямая связь между уровнем активации Т-клеток и уровнем иммуноглобулина класса М, а также обратная связь между числом В-клеток и уровнем иммуноглобулина класса А, и ЦИ НК-клеток. В шестой комплекс (7% дисперсии) входят ЦИК в прямой связи с фагоцитозом и ЦИ, в обратной — с числом В- и НК-клеток. Седьмой комплекс (6,6% дисперсии) отражает прямую связь ЦИ НК-клеток с уровнем активации Т-клеток. Т.о, первые два комплекса ассоциированы с количеством основных типов иммунокомпетентных клеток, остальные комплексы отражают их функциональное состояние.

Заключение: Использование МГК для анализа исходно большого числа показателей иммунитета пациентов с ПЛП позволяет систематизировать материал в более компактном, сгруппированном виде. Помогает извлечь больший объём информации, выявля скрытые взаимос-

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

вязи между параметрами, формирующими комплексы, и определяя вклад каждого комплекса в происходящие процессы работы иммунной системы.

Лечение лучевых осложнений мужских половых органов

Ганов Д. И., Готов С. С., Голубцов В. Т., Варламов С. А., Лазарев А. Ф.

Место работы: КГБУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер, Алтайский филиал ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Алтайский государственный медицинский университет Россия, г. Барнаул

Эл. почта: ganov2@rambler.ru

Введение: Лучевая терапия рака предстательной железы применяется, когда хирургическое лечение невозможно по причине распространения раковой опухоли за пределы простаты или когда есть противопоказания по сопутствующей патологии. Дистанционная лучевая терапия выполняется на аппарате, где пациент лежит в течение нескольких минут во время каждого сеанса облучения. Несколько ежедневных сеансов облучения обычно распределяются на четыре или шесть недель. Пациенты обычно проходят лучевую терапию амбулаторно, в некоторых случаях лечение проводится в условиях стационара. Лечение занимает такое же время, которое требуется обычно для восстановления после радикальной простатэктомии. Обычно лечение занимает несколько месяцев

Цель работы: Показать результаты применения лучевого лечения рака предстательной железы с применением общей магнитотерапии при лечении поздних постлучевых отёках половых органов у мужчин среднего возраста с раком простаты.

Материалы и методы: Ретроспективно отобрана группа — 17 мужчин больных раком предстательной железы с впервые установленным диагнозом в возрасте от 55 до 65 лет получивших радикальный курс ДЛТ по поводу рака предстательной железы. У всех мужчин в интервале от 13 месяцев до 17 выявлено поздние постлучевые осложнения — отёк половых органов. Медикаментозное лечение в течении 2 месяцев эффекта не дало. Пациентам была предложена общая магнитотерапия с синусоидальной формой поля, напряженность поля 10–15 эрстед, время нарастания и спада 30 секунд, количество сеансов не менее десяти.

Результаты и обсуждения: Все пациенты получили курс ДЛТ СОД 70–74 ГР. Лучевая терапия проводилась в два этапа, с перерывом две недели. При появлении отёков уровень ПСА у всех пациентов не повышался. Явления лимфостаза лобковой области, половых органов у пациентов получавших общую магнитотерапию начали уменьшаться после пятого — седьмого сеанса, боли не беспокоили пациентов. Выраженного плотного постлучевого отёка половых органов через 7 сеансов у всех данных пациентов не было. После проведённого курса лечения пациенты продолжили медикаментозную терапию. При осмотри через месяц, клинически значимого отёка половых органов у пациентов не было. После приёма общей магнитотерапии пациенты отмечали улучшения общего самочувствия, появления оптимизма, веры в излечения.

Заключение: Применение общей магнитотерапии поло-

жительно влияет на общие состояние пациентов получавших радикальный курс дистанционной лучевой терапии по поводу рака предстательной железы. Эффективность применения магнитотерапии для лечения поздних постлучевых отёков половых органов после ДЛТ рака предстательной железы у мужчин среднего возраста доказана клинически.

Лучевая терапия рака предстательной железы: опыт применения роботизированной системы «КиберНож»

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

Место работы: ¹ООО «Межрегиональный медицинский центр ранней диагностики и лечения онкологических заболеваний», г. Воронеж, ²97 медсанчасть КБХА, г. Воронеж; ³Воронежская государственная медицинская академия им. Н. Н. Бурденко

Эл. почта: anna01.03@mail.ru

Введение: На протяжении многих лет конвекционная лучевая терапия стабильно занимала свою нишу в лечении рака предстательной железы. С появлением конформной лучевой терапии рамки данного метода значительно расширились. Появилась возможность подводить более высокие дозы ионизирующего излучения и получать больший процент стойких ремиссий. Одним из способов конформного трехмерного облучения движущихся мишеней методом гипофракционирования является роботизированная радиохирургическая система «КиберНож». Адаптивная система слежения за движущейся мишенью в реальном времени позволяет повысить точность доставки дозы. Система «КиберНож» позволяет подвести высокие дозы ионизирующего излучения к предстательной железе с минимальным захватом окружающих здоровых тканей. Это дает возможность значительно сократить время лечения и повысить качество жизни пациентов.

Цель исследования: изучить эффективность и безопасность применения стереотаксической роботизированной радиохирургической системы «КиберНож» для лечения ранних стадий рака предстательной железы.

Материал и методы: Лечение получили 7 пациентов с гистологически верифицированным диагнозом рака предстательной железы Tc — 2b стадий с низким и промежуточным риском. Средний уровень общего ПСА до лечения составил 8,9 нг/мл, размах колебаний от 5 до 14 нг/мл. Дифференцировка по шкале Глисона находилась в пределах от 5 до 7 баллов. Возраст больных колебался от 57 до 82 лет, медиана — 72 года. За 7–10 дней до начала лучевой терапии больным под контролем УЗИ вводились 4 золотые метки — импланта в предстательную железу. Перед проведением лечения выполнялась предлучевая подготовка, которая включает: топометрическую МРТ малого таза с контрастным усилением; изготовление индивидуального фиксирующего вакуумного матраса; КТ малого таза с толщиной среза 1 мм в условиях фиксации вакуумным матрасом; совмещение топометрических КТ и МРТ; оконтуривание опухоли и критических структур; объемное планирование радиотерапевтического лечения в системе «Multiplan».

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Для лечения всех больных использовалось гомогенное распределение дозы. Для пациентов с низким риском (индекс по шкале Глисона меньше 6, и ПСА меньше 10 нг/мл) контуры простаты принимали за GTV (gross tumour volume) и GTV = PTV (plannings target volume).

Для больных с промежуточным риском (индекс по шкале Глисона = 7, и ПСА > 10 и < 20 нг/мл) для создания контура PTV делали отступ от края простаты по 5 мм, а зади в зоне прилегания прямой кишки — 3 мм. Также захватывали 10 мм проксимального края семенных пузырьков.

Лечение всех пациентов проводили ежедневно в течение 5 дней. Подводили дозу 7 Гр за 5 фракций (5 пациентов) и 7,25 Гр за 5 фракций (2 пациента). Доза предписывалась на 80% изодозную кривую (79%-81%); покрытие мишени составляло 96%; средний индекс конформности — 1,15 (1,14–1,24); средний индекс гомогенности 1,27; среднее время лечения — 40 мин (32–50).

Результат и обсуждение: Все больные наблюдались на протяжении от 3 до 18 мес., медиана составила 8 мес. Эффект терапии оценивали через 3, 6, 9, 12 и 18 месяцев по окончании лечения с помощью МРТ. Локальный контроль составляет 100%. Признаков возврата заболевания не наблюдалось. Снижение уровня общего ПСА произошло у всех больных через 6–8 недель по окончании лечения, причем средний уровень его составил 2,24 нг/мл, а размах колебаний от 1,3 до 3,96 нг/мл. Лучевые реакции оценивались по шкале токсичности RTOG. При этом, у 6 пациентов наблюдались ранние лучевые реакции 1–2 степени на прямой кишке и мочевом пузыре, которые не требовали медикаментозной коррекции, у 1 пациента наблюдалась реакция на прямой кишке 3 степени, потребовавшая консервативных лечебных мероприятий. Ретроспективный анализ плана лечения показал, что доза в горячей точке, а также дозы, приходящиеся на 1 см³, 20 см³, 5%, 10%, 20%, 50% объема прямой кишки получили дозы, не превышающие толерантные уровни.

Выводы: Роботизированная радиохирургическая система «КиберНож» может применяться для лечения ранних стадий рака предстательной железы. Она позволяет достичь контроля опухолевого роста при минимальных проявлениях лучевых повреждений.

Планировании конформной брахитерапии

Мошуров И. П., Знаткова Н. А., Коротких Н. В., Овечкина М. В.
Место работы: БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»

Эл. почта: kornat78@mail.ru

Впечатляющий прогресс 3D изображений и сложные методы, разработанные для планирования и проведения брахитерапии, открыли новую эру. КТ совместимые аппликаторы позволяют получать изображения с лучшими оценками GTV и CTV по сравнению с традиционными подходами. Точное и воспроизводимое разграничение GTV и CTV, а также критических органов, имеет непосредственное влияние на планирование лечения, особенно это важно для возможности оптимизировать референсные изодозы. Типичный метод 2 D не позволяет провести трехмерного расширения объема мишени планирования и органов риска. Кроме того, при использовании традиционных систем дозиметрии дозное распределение связано с геометрией аппликатора, а не с целевым объемом.

В современной брахитерапии планирование и оценка дозиметрического плана должны быть основаны на реальном объеме.

Материалы и методы: В БУЗ ВО ВОКОД проводится КТ-топометрия для планирования лучевой терапии онкогинекологических заболеваний, протокол укладки и проведение КТ-топометрии разрабатывается совместно врачами радиологом и рентгенологом.

Импантация аппликаторов в шейку и тело матки выполняется под КТ-наведением, что позволяет контролировать их положение. Исследование проводится с использованием маркеров на коже и аппликаторах с внутривенным усилением, что улучшает визуализацию опухоли, окружающих тканей. Изображения передаются в цифровом виде, используя электронную рабочую сеть. CTV, PTV и критические органы определяет радиолог. Реконструкция аппликатора, выполняется различными способами: из библиотеки аппликаторов, прямого восстановления или комбинация этих двух способов. Толщина среза, используемая для планирования 1 мм, шаг 3 мм, дающая лучшую визуализацию. Использование 3D изображений на разных срезах позволяет добиться клинически значимого увеличения дозы в мишени, учитывая толерантность нормальных тканей, позволяет лучше оценить распределение доз в целевом и клиническом объеме опухоли. КТ-топометрия позволяет визуализировать опухоль, которая может лежать за пределами т А, тем самым обеспечивая адекватное дозирование объема мишени.

Преимущества 3D визуализации в брахитерапии по сравнению с другими методами неоспоримы. КТ сканирование предоставляет анатомию в поперечном сечении, а также 3D информацию об опухоли, которая приводит к повышению результатов лечения, независимо от мощности дозы, включающую возможность избежать или своевременно обнаружить перфорацию матки, обеспечить целевой охват и отказ от чрезмерного облучения критических органов.

HDR брахитерапия в лечении локализованного рака предстательной железы

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

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

Эл. почта: kornat78@mail.ru

Рак предстательной железы одна из самых широко распространенных злокачественных опухолей у мужчин. В Российской Федерации в 2012 году выявлено 29082 новых случаев РПЖ, из них локализованные формы составили 48,4%, распространенные — 51,6%. В Воронежской области заболеваемость раком предстательной железы стабильно выше чем по России и составила в 2013г. 47,96 на 100 тыс населения (РФ 43,89).

Цель: оценить эффективность новой медицинской технологии контактной лучевой терапии — HDR брахитерапии рака предстательной железы источником 192Ir.

Материалы и методы: В БУЗ ВО ВОКОД с января 2013г. по январь 2014г. пролечено 55 пациентов с ацинарной аденокарциномой предстательной железы (I- 21; II- 34). Средний возраст пациентов составил ± 67,2 лет. Объем

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

предстательной железы не превышал 50 см³, индекс Глисон ≤ 7, ПСА 0–20 нг/мл, максимальный поток мочеиспускания не менее 15 мл в секунду. Все пациенты получили сочетанное лучевое лечение. На первом этапе проводился сеанс брахитерапии на аппарате GammaMed iX plus (Ir192) РОД 15 Гр (планирующая система BrachyVision 10.0 в комбинации с программным модулем Vitesse 2.5), после чего проводился курс конформной лучевой терапии на линейном ускорителе ELEKTA SYNERGY S СОД на весь объем малого таза с включением зон регионарного лимфатического коллектора 40 Гр, далее аналогичный сеанс брахитерапии. Планирование брахитерапии в режиме высокой мощности дозы в реальном масштабе времени позволило провести контактную лучевую терапию рака предстательной железы в режиме трехмерной визуализации с максимальной точностью.

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

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

Сочетанная лучевая терапия рака пищевода с применением высокомогущной брахитерапии

Ложков А. А., Важенин А. В., Шарабура Т. М., Мозерова Е. Я.
Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер»

Эл.почта: Al615@mail.ru

Задача исследования заключалась в изучении результатов брахитерапии (БТ) рака пищевода на аппарате MultiSource с источником Co-60 в режиме HDR (high dose rate — высокая мощность дозы).

Материалы и методы: В период с февраля 2011 по апрель 2014 года сочетанная лучевая терапия (ЛТ) с внутриволостной брахитерапией (БТ) проведена 17 больным раком пищевода распространенностью T 2–3N0M0. Из них 12 человек составили мужчины, 5 — женщины. Средний возраст — 64 года. На первом этапе всем пациентам была проведена дистанционная лучевая терапия до СОД=34–50 Гр. Условием для проведения контактного облучения являлось наличие положительного эффекта после этапа дистанционного облучения при визуализируемой остаточной опухоли и при возможности проведения эндостата за дистальный край опухоли.

Схема внутриволостной БТ включала подведение 10–15Гр за 2–3 фракций по 5,0Гр 1 раз в неделю или 10–14Гр за 1–2 фракции.

7 человек получили суммарную очаговую дозу (СОД) от брахитерапии 14 Гр подведённую за 2 фракции, 5 человек — 15 Гр за 3 фракции, 4 человека — 10 Гр за 2 фракции и 1 человек 15 Гр за 2 фракции.

Дозиметрическое планирование осуществлялось в режиме 2-D с расчетом дозы на расстоянии 10мм от центральной оси эндостата по ширине и на 20мм от границы опухоли по длине. Установка гибкого пластикового эндостата производилась под местным обезболиванием с визуальным контролем в процессе ФГС. Дополнительный контроль положения эндостата по отношению к опухоли осуществлялся при рентгенографии в двух проекциях.

Результаты и обсуждение: В процессе проведения внутриволостной БТ осложнений не было, при обследовании через 1 месяц лучевых реакций не зафиксировано. Уменьшение выраженности дисфагии отмечено у всех больных, получивших сочетанное облучение, и у двух больных после паллиативной БТ. 5 больных после сочетанной ЛТ наблюдаются в течение двух месяцев без признаков прогрессирования.

Заключение: Полученные результаты свидетельствуют о хорошей переносимости и высокой непосредственной эффективности БТ у больных раком пищевода.

Сравнительный анализ эффективности сочетанной лучевой терапии местнораспространённого рака шейки матки при использовании платиносодержащей химиотерапии и гипертермии с целью радиомодификации

Горбушина Т. Е.^{1,2}, Соколова О. С.¹, Левецкая И. Г.¹, Путьра Е. В.¹
Место работы: ¹ГБУЗ «КОД № 1» МЗ Краснодарского края, Россия

Эл.почта: tgorbushina@yandex.ru

Цель исследования: Определить практическую ценность применения гипертермии и препаратов платины для повышения эффективности радиотерапии МРШМ.

Материалы и методы: Проведен анализ эффективности лечения у 62 пациенток в возрасте от 30 до 72 лет с гистологически подтвержденным эпидермоидным раком шейки матки II В–III В st после радиотерапии в самостоятельном режиме и на фоне разных способов радиомодификации. Сочетанная лучевая терапия (СЛТ) проводилась по радикальной программе и стандартной методике с использованием гамма-терапевтических аппаратов «Рокус-АМ», «Агат-ВУ», «Multi source» и линейного ускорителя электронов 6 МэВ. В 1 группу исследования вошли 22 женщины после СЛТ на фоне радиомодифицирующих сеансов гипертермии на аппарате «Celsius» перед брахитерапией. Во 2 группе 20 пациенткам проведена СЛТ в самостоятельном режиме. Курс СЛТ на фоне платиносодержащей монокимиотерапии (МХТ) проведен 20 исследуемым 3-й группы.

Результаты: Без признаков прогрессирования заболевания течения 6–12 месяцев зарегистрировано 18 женщин (78%) 1 группы, 9 (45%) из 2-й группы и 12 (60%) пациенток из 3-й группы наблюдения. Частичный локальный контроль опухоли после радиотерапии обуславливал необходимость проведения адъювантных курсов химиотерапии и был выявлен у 2 пациенток 1-й группы, у 8 и 4 женщин в 2-й и 3-й группах соответственно. Прогрессирование заболевания в течении 6 месяцев после лечения констатировано у 2 (11%) пациенток после СЛТ на фоне гипертермии и в 5 случаях (25%), когда СЛТ при-

МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ

менялась самостоятельно, в 20% случаев (4 пациентки) при проведении СЛТ на фоне МХТ препаратами платины
Заключение: Гипертермия становится перспективным способом повышения эффективности СЛТ в условиях оптимизации лечения больных МРШМ.

Фотемустин при В-RAF отрицательной меланоме кожи

Владимирова Л.Ю., Светицкая Я.В.

Место работы: ФГБУ «РНИОИ Минздрава России», г. Ростов-на-Дону, Россия

Эл.почта: vlu@aanet.ru

Обоснование: Лечение злокачественной меланомы, не ассоциированной с мутациями В-RAF остается актуальной проблемой онкологии. Наибольший интерес привлекает фотемустин, обладающий высоким коэффициентом проникновения в опухолевые клетки, значительной способностью проникновения через гематоэнцефалический барьер и большим распределением в тканях.

Методы: В исследование с 2008 по 2013 гг. включены пациенты с диссеминированной меланомой кожи и глаза, не ассоциированной с мутациями В-RAF, ECOG ≤ 2 , с удовлетворительными показателями функции печени, почек и костномозгового кроветворения. Всем больным была проведена индукционная терапия фотемустинем 100 мг/м² внутривенно капельно в 1, 8 и 15-й дни. Через 4 нед, после оценки эффективности и токсичности, в случае достижения объективного ответа (полной и частичной регрессии опухолевых очагов) или стабилизации заболевания лечение продолжали в режиме поддерживающей терапии: фотемустин 100 мг/м² внутривенно капельно каждые 3 нед. Оценивались частота противоопухолевого ответа, общая и безрецидивная выживаемость и безопасность проводимой терапии.

Результаты: В исследование была включена 41 пациентка, средний возраст 48.5 \pm 5.4 лет. 1 линия терапии была у 17.1% (7) пациенток, 2 линия — у 56.1% (23), 3 линия — 26.8% (11). Общий противоопухолевый ответ составил 75.6% (31): 16.1% (5) — полная регрессия, 29.1% (9) — частичная регрессия, 54.8% (17) — стабилизация. Прогрессирование зарегистрировано в 10 (24.4%) случаях. Медиана общей выживаемости составила 36.4 \pm 3.2мес, медиана безрецидивной выживаемости — 21.2 \pm 2.5мес. Медиана общей выживаемости на 1 линии терапии — 17.2 \pm 2.5мес, 2–10.8 \pm 2.8мес, 3–8.4 \pm 3.2мес, безрецидивной выживаемости на 1 линии — 11.2 \pm 2.5мес, 2–5.8 \pm 2.8мес, 3–4.2 \pm 2.4мес.

Отмечены следующие токсические проявления: лейкопения 2/3 степени — 18.1%, тромбоцитопения 2/3–11.2%, тошнота 1/2–16.8%, рвота 2 степени — 12.3%, общая слабость 1/2 степени — 23.1%, повышение уровня трансаминаз 1 степени 6.9%. Ни в одном наблюдении лечение не было прервано из-за развития побочных эффектов.

Заключение: Лечение фотемустинем В-RAF отрицательной меланомы кожи сопровождается хорошей эффективностью. Токсичность фотемустина в основном носит гематологический характер, проявляющийся тромбоцитопенией, лейкопенией и, реже, анемией, которые являются дозозависимыми и обратимыми.

Клиническая эффективность неоадьювантной фотодинамической терапии в хирургическом лечении больших меланомой кожи

Мяснянкин М. Ю.

Место работы: ФГБУ «НИИ онкологии имени Н. Н. Петрова» Минздрава России

Эл.почта: mihail-mjasnjankin@rambler.ru

Обоснование: Значительное увеличение показателей заболеваемости населения меланомой кожи диктует необходимость разработки новых методов системного неоадьювантного лечения пациентов. В этом аспекте, перспективным, представляется использование неоадьювантной фотодинамической терапии (ФДТ) у больных меланомой кожи.

Задача: Изучить влияние неоадьювантной ФДТ на показатели Т- и В-клеточного иммунного ответа в хирургическом лечении больших меланомой кожи I–III стадии.

Материалы и методы: Для экспериментального исследования in vitro использовали клеточную линию меланомы кожи человека (Mel 226). После добавления фотодитазина, через 30 мин проводили облучение клеток меланомы лазерным светом 662 нм, 40 Дж, экспозиция 6 и 10 мин. Анализ проводили через 1 и 4 часа после фотодинамического воздействия. К полученной суспензии клеток (1x10⁶/мл) добавляли аннексин V-FITC и пропидиум йодид, инкубировали 15 мин в темноте, при комнатной температуре. Уровень апоптоза оценивали по апоптогическому индексу (АИ). В исследовании включено 55 больных меланомой кожи I–III стадии. Пациенты, в изучаемых группах (с ФДТ и без) были сопоставимы по возрасту и полу, а также по стадиям заболевания.

Результаты и обсуждение: Концентрации ФС 0,5 мкг/мл, 1мкг/мл и 2,5 мкг /мл обладают сопоставимой способностью индуцировать ранний апоптоз. Вместе с тем, статистически значимых различий не было выявлено ($p > 0,05$). При увеличении времени облучения ФДТ сенсibilизированного опухолевого очага происходит более быстрый переход опухолевых клеток в позднюю фазу апоптоза ($p < 0,05$). Хирургическое вмешательство приводило к повышению содержания CD3+CD19- Т-лимфоцитов ($p = 0,036$), однако, состав Т-клеток (Т-хелперов (CD3+ CD4+), активированных Т-хелперов (CD3+CD4+HLADR+), двойных позитивных Т-лимфоцитов (CD3+CD4+CD8+), Т-эффекторов (CD3+ CD8+) и число В-лимфоцитов (CD19+CD3-) не претерпело статистически значимых изменений ($p > 0,05$). При добавлении к хирургическому лечению неоадьювантной ФДТ (2-я гр. больных) выявлено статистически значимое повышение содержание CD3+ CD4+ Т-хелперов ($p = 0,02$), активированных CD3+ CD4+HLADR+ Т-хелперов ($p = 0,05$), CD3-CD19+ В-лимфоцитов ($p = 0,02$), что свидетельствует об активации Т- и В-клеточного звена иммунной системы.

Выводы: 1. Увеличение концентрации фотодитазина не приводит к увеличению количества клеток на стадии раннего апоптоза ($p > 0,05$). 2. Удлинение времени экспозиции приводит к увеличению доли поздних форм апоптоза ($p < 0,05$). 3. Использование ФДТ в дозе фотодитазина 50,0 мг с последующим облучением (662 нм, 400 Дж) за 2 дня до хирургического вмешательства способствует активации Т- и В-клеточного звена иммунной системы ($p < 0,05$).

Лечение генерализованных форм рака почки препаратом Сорафениб

Попова И.Л., Владимирова Л.Ю.

Место работы: Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, г. Ростов-на-Дону, Россия.

Эл.почта: Sofira09@rambler.ru

Цель: Оценить эффективность применения препарата Сорафениб у больных с метастатическим раком почки.

Материал и методы: В исследование включены пациенты с верифицированным метастатическим раком почки (T2–4N0–2M0–1), в удовлетворительном общем состоянии (ECOG ≤ 2), адекватными функциями печени, почек, костного мозга. Оценивались частота противоопухолевого ответа и побочные токсические эффекты. Все пациенты получали препарат в качестве 1 линии в монорежиме в дозе 800 мг в сутки. Длительность приема препарата Сорафениб в среднем составляла около 5 мес (от 1,5 мес. до 7 мес).

Результаты: В Ростовском НИИ онкологии в 2011–2014 году пролечено

20 пациентов (16 мужчин, 4 женщины, средний возраст составил 62 года). Первично-генерализованный процесс имел место в 25% (5) наблюдений, генерализация — в 75% (15). Изолированное метастатическое поражение легких у 8 (40%) больных, у 12 (60%) — полиорганные метастазы.

Контроль над опухолью достигнут в 80% (16). Из них у 8-ти (40%) больных выявлена неполная ремиссия, у 3-х (15%) пациентов — полная ремиссия, у 5-ти (25%) — стабилизация, у 4-х (20%) больных — прогрессирование процесса. Медиана общей выживаемости составила 15.3 ± 2.5 мес., медиана бессобытийной выживаемости — 6.2 ± 1.9 мес. 16 пациентов (80%) живы на момент написания тезисов.

Среди осложнений превалировал ладонно-подошвенный синдром у 80% (16), различной степени выраженности. Повышение артериального давления у 40% (8), суставные боли в 30% (6), тромбоцитопения 2 степени в 20% (4), диарея 1 степени у 20% (4). Осложнения поддавались медикаментозной коррекции, не требовали снижения доз и задержки введения препарата.

Выводы: Таргетная терапия сорафенибом является эффективным методом лекарственного контроля над заболеванием с удовлетворительным профилем токсичности при первично-генерализованном и метастатическим раке почки.

Рак предстательной железы, паллиативное лечение

Ганов Д.И., Варламов С.А., Федоскина А.В., Лазарев А.Ф.

КГБУЗ Алтайский краевой онкологический диспансер

Место работы: Алтайский филиал ФГБУ РОНЦ им.

Н.Н. Блохина РАМН, Алтайский государственный медицинский университет Россия, г. Барнаул

Эл.почта: ganov2@rambler.ru

Актуальность: В России на долю рака простаты приходится 5,0% всех злокачественных новообразований у мужчин, согласно данным Европейской ассоциации урологов, в 2011 году заболеваемость в Европе состави-

ла 214 случаев на 1000 мужчин. Прирост смертности за последние 10 лет при раке простаты составил 57,56%. В России согласно эпидемиологическим данным Чиссова В.И. в последние годы ежегодно выявляется около 25 тысяч мужчин больных раком предстательной железы. Всего под наблюдением с диагнозом рак простаты на 2010 находилось 107942 больных, из которых на долю локализованных форма приходилось 44,9%, местнораспространенный рак простаты занимал 35,3%, а метастатический — 17,8%. Возможности и характер объема медицинской помощи при распространенном раке предстательной железы имеют цель облегчить страдания больного (Карелин М.И., 2001).

Цель: Показать необходимость паллиативного лечения при метастатическом раке предстательной железы.

Материалы и методы: На основании данных, полученных из канцер-регистра государственного учреждения здравоохранения «Алтайский краевой онкологический диспансер», отобрана группа — 127 мужчин больных раком предстательной железы с впервые установленным диагнозом метастатического рака предстательной железы в возрасте 60 лет. Диагнозы злокачественных новообразований у всех 127 больных были морфологически верифицированными.

Результаты и обсуждения: Почти 20,0% пациентов, с впервые выявленным раком предстательной железы в возрасте до 60 лет имели метастазы опухоли и сразу должны получать паллиативную помощь. Основными проблемами больных в четвертой стадии рака предстательной железы на момент установления диагноза явились: метастатические боли — 40–60,0%, почечная недостаточность — 20–30,0%, нарушение оттока мочи — 30–40,0%, анемия — 30–40,0%, депрессия — 90–100,0%, лимфостаз нижних конечностей — 20–30,0%. Пациенты получали паллиативную антиандрогенную терапию и при необходимости паллиативный курс лучевой терапии на костные метастазы. Использование физиотерапевтического комплекса «Магнитор-АМП» в качестве паллиативного метода лечения больных раком предстательной железы четвертой стадии нашло широкое применение. Применение общей магнитотерапии улучшает качество жизни пациентам получающим паллиативную лучевую и антиандрогенную терапию по поводу метастатического рака простаты, снижает выраженность лимфостаза сглаживает выраженность постлучевых осложнений, положительно влияет на общее состояние пациентов улучшает показатели крови обладает обезболивающим эффектом.

Заключение: Таким образом паллиативная медицинская помощь мужчинам с метастатическим раком предстательной железы молодого и среднего возраста должна быть назначена сразу при установлении диагноза. Мероприятия паллиативной помощи должны включать воздействия как на опухоль и её метастазы так и на осложнения вызванные заболеванием. Пациентам необходима доступность консультации в противоболевом кабинете. Только при соблюдении всех этих условий мы можем говорить о эффективности помощи мужчинам с метастатической стадией рака предстательной железы.

ОНКОУРОЛОГИЯ

Радиологические методы обследования в оценке эффективности проводимого лечения при распространенном раке почки

Котляров П. М., Клименко А. А., Иванов С. А., Егорова Е. В.

Место работы: ФГБУ РНЦПР Минздрава России

Эл. почта: oncouro@gmail.com

Для определения эффективности проводимого лечения при солидных опухолях в виде стандартизированной схемы обследования во всем мире используется критерии RECIST (критерии оценки ответа солидных опухолей) В настоящее время большинство клинических исследований используют критерии RECIST, версия 1.1, Основными методиками для определения эффективности лечения являются рентгенологические диагностические исследования (рентгенография, мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ), магнитно-резонансная томография (МРТ) и радиологическое исследование (сцинтиграфия костей скелета).

В отделении урологии ФГБУ РНЦПР Минздрава России с 2007 года проводятся международные клинические исследования, в частности по определению эффективности таргетных препаратов при метастатическом раке почки.

Лечение проводилось препаратами бевацизумаб (Авастин) в дозе 10 мг на 1 кг массы тела в комбинации с интерфероном –а, в дозе 3 млн. ед 3 раза в неделю у 12 пациентов (19%), 11 пациентам (17%) препаратом сорафениб (Нексовар) 400 мг, 14 пациентам (21%) препаратом акситениб в дозе от 3 до 10 мг, в зависимости от переносимости лечения, 13 пациентов (20%) пазопаниб в дозе 800 мг, 12 больных (19%) получали сунитиниб в дозе 50 мг в сутки, 3 пациентов (4%) — темсиrolimus (Торизел) 25 мг 1 раз в 7 дней. Все проводимое лечение было стандартное, рекомендованное мировой практикой.

Была набрано и проведено лечение 65 больным метастатическим раком почки.

Морфологически у 62 больных гистологически преобладал светлоклеточный почечноклеточный рак (95%), у 3 больных другие формы почечноклеточного рака почки (5%). 15 больным (23%) была проведена первая линия таргетной терапии, 50 больным (77%) — 2 линия лечения. Средний возраст пациентов-65 лет, из них 41 мужчина (63%), и 24 женщины (37%). У всех больных на скрининговом этапе было выявлено прогрессирование заболевания в виде появления отдаленных метастатических очагов или местного рецидива. Пациенты в ходе проводимого лечения проходили клинические и рентгенологические исследования для определения эффективности исследуемых препаратов и выявления побочного их действия.

Лечение проводилась до подтвержденного прогрессирования заболевания, развития выраженных побочных эффектов или прекращения приема по желанию пациента. Один раз в 2 месяца выполнялись КТ грудной клетки, брюшной полости, органов малого таза с контрастированием; один раз в 6 месяцев — остеосцинтиграфия, при наличии клинических проявлений — КТ головного мозга. Эффективность лечения определялась по критериям RECIST, версия 1.0, а с 2009 года по версии 1.1.

На скрининговом этапе определялись целевые очаги, по которым в последующем определялась эффективность лечения. Брались мягкотканые измеряемые опухолевые

очаги размером не менее 10 мм по максимальному диаметру и не более 2 очагов на один орган. Если целевым очагом являлся лимфатический узел, то размер очага должен был быть не менее 15 мм по минимальному диаметру. Костные очаги не учитывались как целевые и их размеры не учитывались. В случае слияния нескольких мягкотканых очагов измерялся максимальный размер и сравнивался с суммой размеров очагов из которых он слился, и наоборот при уменьшении в размерах и появлении нескольких мелких очагов вместо одного крупного производилось сравнение размеров аналогично.

В случаях уменьшения суммы целевых очагов более 30% расценивалось как частичный ответ, при исчезновении очагов полностью расценивалось как полный ответ, при увеличении размеров очагов 20% и более - считалось прогрессированием заболевания или при появлении хотя бы одного нового любого очага. В остальных случаях отмечалась как стабилизация процесса.

При выявленном прогрессировании терапия прекращалась и пациенты переводились на другую линию лечения. При мониторинге за лечением у больных почечно-клеточным раком благодаря использованию критерий RECIST были определены результаты терапии в виде улучшения (уменьшения размеров очагов или их исчезновения (частичный или полный ответ при уменьшении суммы размеров очагов на 30%), стабилизации (размеры опухолевых очагов остаются прежними от начала лечения) или ухудшения или прогрессии заболевания (появление новых опухолевых очагов или увеличение размеров очагов больше 20%).

Применяемая международная система исследований и контроля за размерами и количеством очагов метастазов RECIST позволяет унифицировано делать выводы об эффективности проводимого лечения и вовремя назначить другую терапию при неэффективности предшествующего лечения, что улучшает показатели выживаемости при данной нозологии.

Интермиттирующая гормональная терапия рака предстательной железы агонистами ЛГРГ

Абоян И. А., Морозов А. Н., Слюсарев С. Л., Грачев С. В., Павлов С. В.

МБУЗ Клинико-диагностический центр «Здоровье», Ростов-на-Дону, Россия.

Во всем мире заболеваемость и смертность от рака предстательной железы неуклонно растет последние 30 лет. В России распространенность РПЖ составила 43,89 на 100 тыс. мужского населения, среднегодовой темп прироста — 8,45%. Не смотря на улучшение методов диагностики, частота выявления распространенного РПЖ в России остается высокой. Основным методом лечения метастатического РПЖ в настоящее время является гормональная терапия.

Цель работы: оценить эффективность интермиттирующей гормональной терапии препаратами агонистами ЛГРГ (ИГТ) по сравнению с непрерывной гормональной терапией (НГТ), а так же влияние этих методов на качество жизни больных РПЖ.

Материалы и методы: Нами были ретроспективно изучены результаты лечения больных раком предстательной железы III—IV стадий, наблюдавшихся в КДЦ «Здоровье» за период с января 2013 по март 2014 гг. Медиана наблюдения 12 месяцев. Больные были разделены на основную и контрольную группы. В первую вошли 12 больных раком предстательной железы III—IV стадий, подвергнутых лечению аналогами ЛГРГ, в возрасте от 45 до 86 лет, средний возраст составил $65,5 \pm 20,0$ лет. Во вторую 11 больных III—IV стадий РПЖ, возрастом от 50 до 85 лет, ($67,5 \pm 19,6$ лет), подвергнутых монотерапии антиандрогенами. Оценка проводилась на основании клинического осмотра пациентов, уровню ПСА спустя месяц, 3 месяца, 12 месяцев после начала лечения, результатов ТРУЗИ, КТ органов брюшной полости и остесцинтиграфии. В основной группе лечение прерывали при уровне ПСА < 4 нг/мл. Возобновляли ИГТ при уровне ПСА > 20 нг/мл или при возобновлении клинических проявлений. Больные в контрольной группе получали лечение непрерывно ежемесячно или 1 раз в три или шесть месяцев, в случае применения пролонгированной формы препарата.

Результаты: Медиана уровня ПСА до начала лечения составила 16 нг/мл. За период наблюдения ответ на терапию в виде снижения уровня ПСА отмечен у 100% больных в обеих группах. Прогрессирование заболевания, а так же появление кастрационно-рефрактерного РПЖ не было отмечено ни в одной из групп, однако качество жизни больных было существенно лучше в основной группе в периоды прекращения терапии.

Выводы: Интермиттирующая гормональная терапия является эффективной и безопасной альтернативой непрерывной терапии с равнозначными результатами лечения, при этом ИГТ улучшает качество жизни пациентов в период прекращения терапии, а так же существенно снижает стоимость проводимого лечения.

Гены системы детоксикации ксенобиотиков в прогнозе рецидива немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря

Павлов В. Н., Измайлов А. А., Измайлова С. М., Урманцев М. Ф., Викторова Т. В.

Место работы: ГБОУ ВПО «Башкирский государственный медицинский университет министерства здравоохранения», г. Уфа

Эл. почта: urmantsev85@mail.ru

Введение: На сегодняшний день оценка риска развития рецидива является одной из ключевых проблем, с которой сталкивается врач при лечении больных немышечно-инвазивного рака мочевого пузыря (НМРМП). Европейским обществом по изучению и лечению рака (ЕОТС) была разработана система балльной оценки рисков рецидивирования и прогрессирования РМП. Однако разделение опухолей по морфологическим характеристикам не полностью отражает биологический потенциал НМРМП, поэтому в последние годы большое внимание уделяется поиску дополнительных факторов прогноза. Определение этих факторов должно привести к созданию универсальной прогностической системы, использование которой в клинической практике позволит выделить опухоли с различным клиническим течением,

предположить с высокой вероятностью рецидивирования и прогрессию РМП. В подобную систему могут быть включены биохимические, иммуногистохимические, протеомные и транскриптомные маркеры. Одним из наиболее перспективных направлений является определение молекулярно-генетических изменений в наследственном аппарате клетки, лежащих в основе ее злокачественной трансформации, и использование их в качестве клинических маркеров, определяющих характер и прогноз заболевания.

В качестве дополнительных критериев нами изучены гены ферментов биотрансформации ксенобиотиков как модификаторы главных генов онкогеназа. В классическом варианте система метаболизма ксенобиотиков включает процессы: активации (фаза I), детоксикации (фаза II) и выведение ксенобиотиков. Первый этап обеспечивается семейством ферментов цитохромов P450 (монооксигеназы), микросомальной эпоксидгидролазой, эстеразами, амилазами, алкогольдегидрогеназами и альдегиддегидрогеназами.

Материалы и методы: Мы проанализировали результаты лечения ретроспективной группы из 128 пациентов с диагнозом НМРМП, находившихся на стационарном лечении в клинике БГМУ, РКОД и РКБ г. Уфы (РБ) в период с 2005 по 2011 гг. Срок наблюдения за пациентами составил от 1 до 4 лет после ТУР первичной опухоли мочевого пузыря. Пациенты с рецидивом заболевания в течение первого года наблюдения вошли в основную группу (N=71), без рецидива — в контрольную (N=57).

Материалом для молекулярно-генетического анализа служили образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической венозной крови. Для выделения ДНК использовался стандартный метод фенольно-хлороформной экстракции с небольшими модификациями (микрометод). Анализ полиморфных локусов генов цитохромов P450: CYP1A1 (A2455G), CYP1A2 (C-163A), CYP1A2 (T-2464delT), (номенклатура аллелей приведена согласно www.imm.ki.se/CYPalleles/ Human Cytochrome P-450 (CYP) genes: a web page for the nomenclature of alleles). Амплифицированные фрагменты ДНК разделяли электрофоретически в полиакриламидном неденатурированном геле. Разницу в распределении частот генотипов между группами рассчитывали с использованием критерия χ^2 с поправкой Йейтса. Статистически значимыми считали различия при $p < 0.05$, вычисление показателя отношения рисков, соответствующих 95% доверительных интервалов (95% CI) и проведение анализа соответствий при помощи программы Statistica v. 6.0.

Результаты и обсуждение: Мы провели анализ однонуклеотидной замены 2455A>G гена CYP1A1 у больных НМРМП основной группы и группы сравнения. У больных основной группы выявлено статистически значимое повышение частоты гетерозигот, чем в группе сравнения (43.5% и 22.2%, соответственно, $p=0.02$). Частота аллель *2C полиморфного локуса A2455G гена CYP1A1 у больных основной группы оказалась повышенной до 23.2% против 11.1% у больных группы сравнения ($\chi^2=5.22$, $p=0.02$). В группах преобладал генотип *1A*1A и аллель *1A. Частота генотипа *1A*1A составила в группе сравнения 77.8%, тогда как в основной группе — 55.1% ($\chi^2=5.91$, $p=0.02$). Генотип *1A*2C (OR=2.69, 95% CI 1.13–6.49) и аллель *2C (OR=2.42, 95% CI 1.12–5.28)

ОНКОУРОЛОГИЯ

являются маркерами предрасположенности к развитию рецидива НМРМП.

Исследование однонуклеотидной замены C-163A гена CYP1A2 у больных НМРМП показало статистически достоверные различия между группами ($\chi^2=15.73$, $p=0.06$). Частота генотипа *1A*1A у больных НМРМП основной группы достоверно выше — 28.4%, чем в группе сравнения — 10.9% ($\chi^2=4.62$, $p=0.03$). Частота аллеля *1A у больных НМРМП основной группы выше (45.5%) по сравнению с больными группы сравнения (30.9%) (OR=1.87, 95% CI 1.07–3.28).

Нами был проанализирован полиморфный локус T-2467delT гена CYP1A2 у пациентов основной группы и группы сравнения. Частота генотипа *1D*1D у больных НМРМП основной группы достоверно выше — 16.9%, чем в группе сравнения — 3.6% ($\chi^2=4.42$, $p=0.04$). Напротив, генотип *1A*1A встречается чаще (59.6%) в группе сравнения, чем в основной группе (36.9%) ($\chi^2=5.41$, $p=0.02$). Частота аллеля *1D у больных НМРМП основной группы почти в 2 раза выше (40.0%) по сравнению с больными группы сравнения (21.9%) (OR=2.37, 95% CI 1.30–4.35). Частота аллеля *1A увеличена у больных группы сравнения (78.1%), против 60.0% у больных основной группы (OR=0.42, 95% CI 0.23–0.77).

В результате проведенного исследования было выявлено, что генотип *1A*2C (OR=2.69, 95% CI 1.13–6.49) и аллель *2C (OR=2.42, 95% CI 1.12–5.28) полиморфного локуса A2455G гена CYP1A1, генотип *1A*1A (OR=3.23, 95% CI 1.09–9.98) и аллель *1A (OR=1.87, 95% CI 1.07–3.28) полиморфного локуса C-163A гена CYP1A2, генотип *1D*1D (OR=5.60, 95% CI 1.09–38.6) и аллель *1D (OR=2.37, 95% CI 1.30–4.35) полиморфного локуса T-2467delT гена CYP1A2. Данные генотипы являются маркерами предрасположенности к раннему появлению рецидивов НМРМП.

Заключение: Таким образом выявление рискованных генотипов и аллелей полиморфных вариантов CYP1A1 (A2455G), CYP1A2 (C-163A), CYP1A2 (T-2464delT) может свидетельствовать о возможности развития рецидива у пациентов НМРМП, которым произведена ТУР, что требует более активного наблюдения и адъювантного лечения.

Идентификация нового опухолевого супрессора почечноклеточной карциномы

Малаева Д.¹, Ковалева О.¹, Кжышкова Ю.², Грачев А.¹

Место работы: ¹г. Москва, ФГБУ «РОНЦ им Н. Н. Блохина» РАМН, ²г. Томск, Лаборатория трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Томский Государственный университет

Эл. почта: ovkovaleva@gmail.com

Рак почки, по праву, считается одной из основных проблем современной онкоурологии и занимает 10 место по уровню заболеваемости среди злокачественных новообразований. В связи с этим поиск и валидация новых маркеров, а в особенности новых специфических мишеней для лечения онкопатологий почки представляются чрезвычайно актуальными.

Цель: Целью данной работы является идентификация и исследование функций нового белка CLTAP, доказатель-

ство его роли в инициации и развитии опухолей почки, а также анализ его диагностического и терапевтического потенциала. Полученные результаты позволят лучше понять патогенез рака почки и позволят вывести диагностику и терапию этого социально-значимого онкологического заболевания на новый уровень.

Материалы и методы: Образцы тканей почечноклеточной карциномы, а также соответствующих морфологически нормальных тканей, были получены от пациентов, оперированных в 2005–2008 гг. по поводу рака почки в НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им Н. Н. Блохина» РАМН. Весь материал проходил гистологическую верификацию в отделе патологической анатомии опухолей человека НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им Н. Н. Блохина» РАМН и охарактеризован в соответствии с TNM-классификацией. В анализ брали только те образцы, в которых, по данным гистологического исследования, опухолевые клетки составляли не менее 70–80%. Анализ экспрессии CLTAP в образцах почечноклеточной карциномы на уровне мРНК проводился методом ПЦР в реальном времени. Анализ экспрессии CLTAP в образцах нормальной ткани почки на уровне белка проводился методом иммунофлуоресценции.

Результаты: Первоначально гипотетический белок CLTAP (chemokine-like TGF-beta induced protein) был обнаружен в макрофагах среди генов раннего ответа на ТФРбета1. При стимуляции клеток его экспрессия повышалась в 8 и более раз. Для более точного определения степени активации CLTAP ТФРбета1, были разработаны реагенты TaqMan для количественной ПЦР. Используя количественную ПЦР было показано, что экспрессия CLTAP в макрофагах повышается в 30 и более раз после 3-х часовой стимуляции ТФРбета1 использованным в концентрации 10 нг/мл. Поиск гомологичных нуклеотидных и белковых последовательностей в соответствующих базах данных не выявил гомологичных генов с описанной функцией. Также анализ белковой последовательности на наличие функциональных доменов не выявил таковых. Единственным структурным элементом, обнаруженным при помощи биоинформатических методов, оказался гидрофобный домен на N-конце белка, который может представлять собой как сигнальный пептид, так и трансмембранный домен. Некоторые другие особенности белковой последовательности указывали на то, что наиболее близким структурным гомологом CLTAP является CCL25.

Анализ баз данных профилей экспрессии выявил наиболее высокую экспрессию CLTAP в здоровых почках человека. Экспрессии CLTAP была проанализирована иммуногистохимически в нескольких образцах тканей нормальной почки, с помощью полученных ранее антител.

При этом в базе данных имелись данные, указывающие на возможное снижение экспрессии мРНК CLTAP в почечноклеточных карциномах. Для проверки этих данных образцы РНК, полученные из почечноклеточных карцином и соответствующих прилежащих тканей были использованы для измерения уровня экспрессии мРНК CLTAP. При помощи количественной ПЦР было показано, что уровень экспрессии мРНК CLTAP в почечноклеточных опухолях снижен более чем в 50 раз по сравнению с нормальной прилегающей тканью.

Заключение: Полученные данные указывают на то, что CLTAР является новым хемокиноподобным белком, участвующим в процессах, регулируемых макрофагами и ТФРбета1. Потеря экспрессии CLTAР в почечноклеточных карциномах указывает на то, что этот белок функционирует как классический опухолевый супрессор и его присутствие необходимо для функционирования нормальных клеток эпителия почечных канальцев.

Иммунотерапия неинвазивного рака мочевого пузыря: 3-летние результаты

Фесенко Д. В., Матяш Я. С. Соловов В. А.

Место работы: ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»

Эл. почта: samarasdc@yahoo.com

Цель: Оценить клиническую эффективность внутривезикулярной иммунотерапии рака мочевого пузыря (РМП) вакциной БЦЖ.

Материалы и методы: за 2010–2014 годы в СОКОД была проведена иммунотерапия 436 пациентам. Критерии включения: стадия Та, Т1 N0 Mo (умеренный и высокий риск рецидива); первичные и рецидивные опухоли (больные, перенёсшие различные виды предшествующей противоопухолевой терапии, как хирургической, так и внутривезикулярной); солитарные и множественные опухоли; любая степень злокачественности. Всем пациентам была проведена трансуретральная резекция опухоли мочевого пузыря за месяц до терапии.

Результаты: Медиана времени наблюдения после иммунотерапии составила 29 (3–48) месяцев. После иммунотерапии каждые три месяца выполняли цистоскопию, при высоком риске рецидива под флуоресцентным контролем. Рецидив возник у 41 (9,4%) пациента. У 32 (7,3%) пациентов был выполнен не полный курс терапии: у 28 (6,4%) пациентов из-за развития гипертермии, у 2 (0,5%) из-за выраженной дизурии, у 4 (0,9%) из-за гематурии. В целом после 3-летнего наблюдения 90,6% пациентов не имели данных за прогрессию и рецидив РМП.

Заключение: Таким образом, наши наблюдения показали, что внутривезикулярная иммунотерапия вакциной БЦЖ является высокоэффективной для профилактики развития рецидива неинвазивного РМП.

Рак предстательной железы и наследственные синдромы

Белев Н. Ф., Брега Д. Г., Горинчой Г. В.

Место работы: ПМСУ Институт онкологии, г. Кишинев, Молдова

Эл. почта: nbelev@mail.ru

Цель: Ассоциация РПЖ с наследственными синдромами рака еще плохо изучены. Оценить относительный риск рака предстательной железы (РПЖ) и других (внепростатных) опухолей в семьях больных с первично-множественными злокачественными новообразованиями (ПМЗН) и с синдромом наследственного неполипозного колоректального рака (HNPCC).

Материалы и методы: Материалом для исследования послужили данные регистра раковых семей (PPC), вклю-

чающий сведения о 560 больных с ПМЗН, 126 семей с (HNPCC) и их родственников первой степени родства. У всех больных с ПМЗН и синдромом HNPCC диагнозы были подтверждены морфологически. Идентификация наследственных синдромов, проводилась в соответствии с установленными международными критериями, для каждого из них. Изучение семейного накопления РПЖ проводилось как в семьях больных с ПМЗН, так и в семьях с синдромом HNPCC. В качестве контроля служили популяционные частоты указанных заболеваний.

Результаты: Среди 560 пробандов с ПМЗН было 217 (38,7%) мужчин и 343 (61,3%) женщин. У этих пациентов были выявлены 1181 опухоль, из которых 642 — последующие (вторые, третьи и т.д.) опухоли, в том числе 329 синхронных и 313 — метакронных. Средний возраст пробандов с ПМЗН — 65.4 ± 1.7 . Только у 12 (2,1%) пациентов-мужчин одна из опухолей поражала предстательную железу. У них выявлены 24 опухоли. У двух из них опухоли были синхронными, а у 10 — метакронными. У 8 пациентов с РПЖ вторые опухоли локализовались: в прямой кишке (5), ободочной кишке (2) и мочевом пузыре (1). В качестве второй опухоли РПЖ наблюдали у 4 пациентов: у 3 с раком прямой кишки и у 1 — раком ободочной кишки. Третьих и последующих опухолей ни у одного из 12 больных не было выявлено. Только у 2 (0,3%) пациентов первой опухолью был РПЖ. Клинико-генеалогические сведения удалось получить у 543 пациентов с ПМЗН, в том числе у 206 пробандов-мужчин. Среди 3637 родственников первой степени родства пробандов с ПМЗН РПЖ выявлен у 2 ($0.11 \pm 2.3\%$), что в 1,7 раза превышает популяционный риск ($0.063 \pm 0.0019\%$). Относительный риск РПЖ для родственников пациентов из семей с синдромом HNPCC составляет $0.8 \pm 6.3\%$ и превышает таковой в контрольной группе в 12,7 раз ($p < 0.05$). Эта частота была несколько выше (в 2,2 и 20,6 раза) в семьях только пробандов-мужчин. Для того чтобы определить кто из родственников-мужчин первой степени родства (отец, брат, сын) наиболее подвержен РПЖ проведена оценка относительного риска в семьях пробандов-мужчин. Среди 1460 родственников-мужчин 206 пробандов с ПМЗН выявлен 1 (0,14%) случай РПЖ — у сына. В 42 семьях пробандов-мужчин с синдромом HNPCC РПЖ был выявлен у 2 (1,3%) родственников-мужчин, что превышает популяционный риск в 20,6 раза. Эти два случая РПЖ были выявлены у сына и брата пробандов. Обращает на себя внимание тот факт, что среди родственников первой степени родства в исследуемых группах пациентов отмечается высокий уровень накопления рака органов репродуктивной системы у женщин: тела матки (1,4–6,1%), молочной железы (1,4–4,8%) и ПМЗН (0,2–2,5%). Хотя молекулярный механизм и патогенез рака предстательной железы в описанных семьях остается неизвестным, его ассоциация с синдромом HNPCC и, возможно, с синдромом полинеоплазий, очевидна.

Заключение: Семейный риск РПЖ для родственников-мужчин первой степени родства пациентов с ПМЗН (0,14%) и синдромом HNPCC (1,3%) превышает таковой в популяции в 2,2 и 20,6 раза, соответственно. Высокий относительный риск заболеть РПЖ для кровных родственников-мужчин пробандов с ПМЗН и синдромом HNPCC предполагает наличие унаследованной генетически обусловленной предрасположенности к развитию болезни. Необходимы молекулярно-генетические исследования, чтобы определить ге-

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

нетическую основу подверженности к раку предстательной железы в этих семьях. Не исключено, что это может быть связано с общими этиологическими факторами.

Семейная агрегация РПЖ и/или ряда «связанных» злокачественных новообразований в одной семье (первично-множественные злокачественные новообразования и/или синдром HNPCC) указывает на возможную существенную генетическую предрасположенность и увеличенный риск возникновения злокачественных новообразований для кровных родственников этой семьи.

Роль промежностной биопсии предстательной железы в выборе тактики лечения пациентов

Абоян И. А., Грачев С. В., Морозов А. Н., Бадьян К. И., Куликов И. В., Усенко Е. Е.

Место работы: МБУЗ Клинико-диагностический центр «Здоровье», Ростов-на-Дону, Россия

Введение: в настоящий момент стандартная 12-ти точечная биопсия предстательной железы является «золотым стандартом» диагностики рака. К сожалению, остается высоким процент расхождения клинической и патологической стадии заболевания. Изменение суммы индекса Глисона оказывает зачастую определяющее влияние на тактику лечения рака предстательной железы

Цель: определить возможную роль промежностной биопсии простаты в последующем выборе тактики лечения пациентов.

Материалы и методы: с августа 2013 года в КДЦ Здоровье было выполнено 84 полифокальных промежностных биопсий пациентам с повышением уровня ПСА крови более 4 нг/мл. Минимальное количество вколов — 24 точки. Всем пациентам с верифицированным раком предстательной железы была выполнена радикальная простатэктомия. Нами было произведено сравнение клиническом и патологической стадий заболевания.

Результаты: средний возраст пациентов составил 66 лет (58–74), ПСА крови — 8,5 (4,2–25) нг/мл, размер предстательной железы составил 42 см³ (25–70). Среднее количество положительных биоптатов составило 5 (1–22). Распределение по клинической стадии было следующим: T1c — 20% (n=17), T2a — 21,5% (n=18), T2b — 21,5% (n=18), T2c — 37% (n=31). Распределение по патологической стадии: T2a — 23,5% (n=20), T2b — 30% (n=25), T2c — 42% (n=35), T3a — 3,5% (n=3), T3b — 1% (n=1). Повышение значения суммы индекса Глисона составило 15%.

Выводы: по результатам нашего исследования данные промежностной биопсии имеют высокую корреляцию с патологической стадией, суммой значения Глисона. Принимая во внимание возрастающую долю малоинвазивной хирургии рака предстательной железы, выполнение промежностной биопсии может играть определяющую роль в выборе оптимальной тактики лечения.

Принципы и условия осуществления фокальной терапии с использованием HIFU у пациентов раком предстательной железы

Абоян И. А., Слюсарев С. Л., Павлов С. В., Бадьян К. И., Галстян А. М., Пакус С. М., Морозов А. Н.

Место работы: МБУЗ Клинико-диагностический центр «Здоровье», Ростов-на-Дону, Россия.

Актуальность: Высокоинтенсивный сфокусированный ультразвук малоинвазивный метод лечения рака предстательной железы. Опции применения HIFU связаны с возможностью воздействия как на всю железу, т.е. выполнение тотальной абляции, так и воздействия на отдельные очаги опухоли, т.е. фокальной абляции. Фокальная терапия на современном этапе развития урологии отвечает всем принципам малоинвазивности, сохраняя качество жизни пациента на высоком уровне.

Цель: Определить условия и принципы обследования, отбора пациентов для лечения рака предстательной железы методом HIFU в режиме фокальной терапии.

Методы: В период с января 2011 года в МБУЗ КДЦ «Здоровье» методом HIFU с использованием современного аппарата Sonablate 500 V5 TCM пролечено 120 пациентов раком предстательной железы.

Средний возраст пациентов 69 лет (56–78), средний уровень ПСА- 5,9нг\мл (2,5–15). Распределение пациентов по группам риска согласно критериям Д. Амико: низкого риска-55%; среднего риска-15%; высокого риска-30%.

Средний период наблюдения составил 24 месяца (12–36). Из этой группы пациентов 10 пациентам было выполнено лечение HIFU в режиме гемиабляции. У данной группы пациентов односторонний рак простаты был доказан по результатам биопсии простаты, а также по данным МРТ малого таза и методики гистосканирования простаты.

Всем пациентам исследуемой группы после проведенного лечения проводится регулярный мониторинг включающий: оценка динамики уровня ПСА, ультразвук с применением доплеровского картирования, гистосканирование предстательной железы, а также МРТ с контрастированием. Биопсия простаты выполнялась пациентам с динамикой повышения уровнем ПСА и наличием подозрительных зон в простате по данным обследования через 9 месяцев.

Выживаемость больных ВПЧ-ассоциированным и ВПЧ-негативным раком шейки матки

Ибрагимова М. К., Карабут И. В., Уразова Л. Н.

Место работы: ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск
Эл. почта: imk1805@yandex.ru

Актуальность: С момента открытия этиологического фактора рака шейки матки — вируса папилломы человека — проведено немало исследований в этой области. Несмотря на разработку и использование многими странами (в том числе и Россией) методов ранней диагностики рака шейки матки (РШМ) и профилактических вакцин против вируса папилломы человека (ВПЧ), информации об их распространенности и спектре в различных регионах нашей страны недостаточно. При этом, РШМ, находясь на лидирующих позициях среди злокачественных опухолей репродуктивных органов женщин, остается одной из наиболее сложных проблем онкогинекологии. Различные типы ВПЧ, согласно литературным данным, выявляются в 77,0–90,0% биоптатов опухоли больных РШМ. В то же время, существуют и вирус-негативные опухоли. Мнения

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

ученых по этому поводу противоречивы. Ряд авторов полагает, что это связано с артефактами исследования и техническими недостатками наборов для тестирования ВПЧ (не все типы ВПЧ определяются). Другие придерживаются точки зрения, что «ВПЧ-негативные» РШМ все же существуют, но они обладают иным механизмом развития и характеризуются более агрессивным течением заболевания. **Цель исследования:** сравнительный анализ общей и безрецидивной выживаемости больных ВПЧ-ассоциированным и «ВПЧ-негативным» раком шейки матки.

Материал и методы. В исследование включено 90 больных РШМ I–IV стадий в возрасте от 24 до 83 лет, получивших комбинированное лечение в ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН. Диагноз верифицирован морфологически. ДНК ВПЧ определяли в соскобах эпителия цервикального канала и шейки матки. Детектировано 12 типов ВПЧ ВКР (16, 31, 33, 35, 18, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59), исследовано распределение вирусной нагрузки и проведено генотипирование методом мультиплекс-ПЦР с применением базовых диагностических наборов реагентов для проведения ВПЧ-теста в рамках цервикального скрининга «ВПЧ ВКР скрин-титр-FL» и «ВКР генотип-титр-FL» («AmpliSens», Россия). Статистическая обработка данных проведена с использованием критерия согласия Пирсона и метода Каплана-Майера в программе Statistica 7.0.

Результаты: У 76,7% обследованных больных установлено инфицирование различными типами вируса папилломы человека высокого онкогенного риска (ВПЧ+), у 23,3% пациенток ВПЧ-инфекция изученных типов не зарегистрирована. Этим пациенткам условно обозначили ВПЧ-. Средний возраст ВПЧ+ пациенток составил $42,5 \pm 2,2$ года, ВПЧ- — $45,5 \pm 3,2$ лет ($p = 0,12$). Наиболее часто встречался ВПЧ 16 типа — в 83,3% случаев, ВПЧ 31 — в 15,5%, ВПЧ 33 — в 14,3%, другие типы зарегистрированы в 45,2% случаев. При этом, инфицирование несколькими типами вируса показана у 69,0% пациенток. Полученные данные не противоречат многочисленным публикациям, свидетельствующим, что наиболее часто встречающимся типом ВПЧ при РШМ является 16, который определяется в 50–70% случаев заболевания. Подтверждаются данные и о превалировании распространения микст-инфекции. Изучение распределения вирусной нагрузки у ВПЧ+ пациентов показало, что клинически значимый показатель достоверно превышает количество случаев с малозначимой вирусной нагрузкой (76,2% и 23,8%, соответственно ($p = 0,02$)). Группы ВПЧ+ и ВПЧ- не различались по распределению стадий заболевания, частоте лимфогенного метастазирования и другим клинико-морфологическим параметрам. Установлено, что 2-х летняя безрецидивная выживаемость ВПЧ+ больных составила 66,5%, в группе с ВПЧ-негативными опухолями соответствующий показатель был равен 52,4% ($p = 0,52$). Аналогичные результаты отмечены и при анализе общей выживаемости — 62,2% и 54,9%, соответственно ($p = 0,29$).

Заключение: Полученные данные не противоречат литературным, согласно которым более благоприятные течение и исход заболевания отмечаются у ВПЧ-позитивных больных с высокой вирусной нагрузкой, менее обнадеживающий прогноз — при отсутствии инфицирования.

Определение маркеров прогноза консервативного лечения предрака и раннего рака эндометрия

Маковский А.А.¹, Данилова Н.В.^{1,2}, Мальков П.Г.^{1,2}, Андреева Ю.Ю.²

Место работы: ¹ФГОУ ВПО МГУ имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, кафедра физиологии и общей патологии (Россия, Москва); ²ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, кафедра патологической анатомии (Россия, Москва)

Эл.почта: Natalyadaniлова@gmail.com

Актуальность: Рак эндометрия — самое распространенное злокачественное онкологическое заболевание женской репродуктивной системы в Российской Федерации среди женщин всех возрастов. Наиболее распространенным гистологическим вариантом рака тела матки является эндометриодная аденокарцинома, развивающаяся, как правило, на фоне гиперплазии эндометрия, которая рассматривается как предраковый процесс. Для высокодифференцированных эндометриодных аденокарцином и атипичской гиперплазии эндометрия существует возможность проведения консервативной гормональной терапии с целью сохранения репродуктивной функции. Однако морфологические маркеры прогноза и эффективности консервативной терапии, по-прежнему не изучены. В нашем исследовании оценивалось прогностическое значение иммуногистохимических маркеров PTEN, Ki67, COX-2, PgR, ER для результатов консервативной гормональной терапии.

Исследование проводили на архивном материале от 25 больных аденокарциномой тела матки и атипичской гиперплазией эндометрия. Все больные были разделены на 2 группы: контроль и группа с плохим прогнозом. В группу контроль отнесены пациентки (средний возраст 34 года) без цитологической атипии в эндометрии при повторном выскабливании через 6 мес после начала лечения (медианна наблюдения — 15 мес). В группу с плохим прогнозом входили пациентки (средний возраст 37 лет) с гистологически подтвержденной неизлеченностью и рецидивами после проведенного лечения. Неизлеченность определялась как наличие цитологической атипии в соскобе в сроки через 6 мес после начала лечения. Рецидивы определялись как появление цитологической атипии в соскобах эндометрия в срок через 3 месяца после констатированного излечения.

При сравнении группы контроля с группой с плохим прогнозом по маркерам PgR, PTEN, Ki-67 не обнаружено статистически значимых различий. Экспрессия же рецепторов эстрогена статистически значимо больше в группе с хорошим прогнозом, чем в группе с плохим прогнозом ($p < 0,05$). В контрольной группе так же статистически значимо меньше экспрессия маркера COX-2 ($p < 0,05$).

Выводы: Экспрессия рецепторов прогестеронов при атипичской гиперплазии не отличается от экспрессии при высокодифференцированной аденокарциноме. Уровень экспрессии COX-2, PTEN и Ki67 при атипичской гиперплазии эндометрия не отличается от экспрессии при аденокарциноме. Уровень экспрессии рецепторов эстрогенов статистически значимо выше в группе с хорошим прогнозом. Уровень экспрессии COX-2 статистически зна-

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

чимо меньше в группе с хорошим прогнозом. Таким образом, маркеры PTEN, Ki67, PgR нельзя использовать для определения предполагаемой эффективности консервативной терапии. Низкий уровень экспрессии ER и высокий уровень экспрессии COX-2 можно рассматривать как признак эффективности консервативной терапии атипической гиперплазии и раннего рака эндометрия.

Изучение клинко-морфологических и иммуногистохимических характеристик различных типов аденокарцином шейки матки

Комлева Р.А.¹, Данилова Н.В.^{1,2}, Мальков П.Г.^{1,2}, Андреева Ю.Ю.²

Место работы: ¹ФГОУ ВПО МГУ имени М. В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, кафедра физиологии и общей патологии (Россия, Москва); ²ГБОУ ДПО Российская медицинская академия последипломного образования, кафедра патологической анатомии (Россия, Москва)

Эл.почта: Natalyadanilova@gmail.com

Аденокарциномы шейки матки составляют значительную долю от всех злокачественных эпителиальных новообразований шейки матки. За прошлые пять десятилетий соотношение цервикальных карцином железистого происхождения увеличилось в сравнении с плоскоклеточным типом, приблизительно в 3,5 раза и на данный момент составляет 20% от всех типов рака шейки матки. Железистый рак шейки матки, как правило, характеризуется агрессивным клиническим течением и проявляется на поздних стадиях. Тем временем между различными типами аденокарцином существуют значительные клинические различия, однако разница в иммуногистохимических характеристиках по-прежнему остается неизученной. Между тем как анализ экспрессии иммуногистохимических маркеров дает ценную информацию для определения прогноза при многих типах опухолей.

Целью данного исследования явилось изучение клинко-морфологических характеристик 4 типов аденокарцином шейки матки и сравнение их с данными иммуногистохимического исследования.

Исследование проводилось на архивном материале и включало операционный и биопсийный материал от 48 больных аденокарциномой шейки матки: 13 пациенток с аденоплоскоклеточным раком, 6 — с серозным, 17 — с эндометриоидным и 12 — с эндоцервикальным. Для иммуногистохимического исследования использовались антитела к бекам-регуляторам клеточного цикла (p16, p21, p27, p53, Cyt D1), маркерам пролиферативной активности (Ki 67), факторам роста (EGFR, TGF- β).

Средний возраст пациенток составил 42,5 года (от 24 до 70 лет), статистически значимых различий по возрасту между исследованными группами обнаружено не было. Все типы аденокарциномы с одинаковой частотой метастазировали в лимфатические узлы. Прочие клинко-морфологические характеристики для различных типов аденокарциномы также оказались схожими. В ходе исследования все случаи были разделены на 2 группы в зависимости от глубины инвазии в стенку шейки матки: менее 50% и более 50%. При изучении маркеров p 27 и Ki67 обнаружено, что высокая экспрессия маркеров наблюдалась

при глубине инвазии опухоли менее 50%. При более глубокой инвазии экспрессия маркеров снижалась. Таким образом, высокая экспрессия данных маркеров, косвенно свидетельствует о низком инвазивном потенциале опухоли и является хорошим прогностическим признаком.

При изучении экспрессии белка-регулятора клеточного цикла p16 были обнаружены значимые различия между аденоплоскоклеточным и серозным типами аденокарциномы шейки матки. В случае аденоплоскоклеточного рака преобладала сильно выраженная экспрессия, а при серозном типе рака экспрессия того же маркера слабо выражена. Исходя из полученных данных, полагаем, что высокую экспрессию p16 можно расценивать как показатель благоприятного прогноза. Для эндоцервикального и эндометриоидного типов аденокарциномы была характерна выраженная экспрессия маркеров p27 и Ki67, что не было характерно для других гистологических типов и может характеризовать эти белки как маркеры хорошего прогноза, поскольку данные типы аденокарциномы отличаются относительно благоприятным клиническим течением по сравнению с другими.

Непосредственные результаты комплексного лечения распространенного серозного рака яичников с применением Бевацизумаба

Анищенко А.Е.¹, Шелкович С.Е.², Демидчик Ю.Е.³

Место работы: ¹Белорусский государственный медицинский университет, Минск; ^{2,3}Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск

Эл.почта: aniyutiniglazki@mail.ru

Цель: Оценить непосредственную эффективность таргетной терапии бевацизумабом при распространенном серозном раке яичников.

Материалы и методы: В исследовании приняли участие 51 пациентка с первичным распространенным серозным раком яичников, пролеченные в МГКОД в 2011–2013 гг. Всем исследуемым проведено хирургическое лечение в объеме циторедуктивной операции и 6–8 курсов адъювантной полихимиотерапии стандартными схемами: паклитаксел/ карбоплатин (23 женщины) или циклофосфан/карбоплатин (28 женщин). Выбор схемы полихимиотерапии зависел от экспрессии белка TLE3 в удаленной опухоли. При положительной экспрессии TLE3 применяли схему карбоплатин/паклитаксел, при отрицательной — карбоплатин /циклофосфан. Все пациентки рандомизированы в зависимости от добавления бевацизумаба в дозе 7,5 мг/кг во время проведения 2-го, 3-го и 4-го курсов. Бевацизумаб получили 10 пациенток, у которых в схемах полихимиотерапии применен паклитаксел и 11 пациенток, пролеченных с использованием циклофосфана.

Результаты: Процент полных циторедукций в группах с и без применения бевацизумаба практически одинаков (23,8% и 26,7%). При применении бевацизумаба доля неоптимальных циторедуктивных операций составила 61,9%, в группе без применения бевацизумаба — 43,4%. Резорбция опухолевых очагов оценена по критериям RECIST. В результате применения бевацизумаба клинический объективный ответ (полная и частичная регрессия) составил 93,8%, без применения бевацизумаба — 77,4%. Причем, полная регрессия опухолевых очагов при исполь-

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

зовании таргетной терапии достигнута в 52,6% случаев. Зарегистрированы следующие побочные эффекты. Алоpecia отмечена у всех пациенток после первого курса ПХТ независимо от схемы химиотерапии. Тошнота и рвота — у 48% пациенток при применении таксанов и у 52% женщин при применении циклофосфана. Третьим по частоте встречаемости были боли в суставах. В нашем исследовании данное побочное явление зарегистрировано у 80,7% пациенток при использовании таксанов и у 19,2% — циклофосфана. У 13 из 21 пациентки с добавлением в схемы химиотерапии бевацизумаба во время введения препарата или в течение первой недели наблюдения отмечено повышение артериального давления разной степени выраженности. Отмечено, что при наличии данного осложнения достигнут 100% объективный эффект. Полная клиническая регрессия опухоли после выполнения неоптимальных циторедуктивных операций достигнута у 66,7% пациенток. В случаях отсутствия повышения артериального давления во время введения бевацизумаба полная регрессия составила 28,6%. Прогрессирование заболевания на фоне лечения бевацизумабом не выявлено.

Заключение: Использование бевацизумаба в комплексном лечении распространенного серозного рака яичников позволило получить непосредственный объективный ответ (полная и частичная регрессия) в 93,8% случаях. Назначение бевацизумаба в дозе 7,5 мг/кг коротким циклом (со 2-го по 4-й курсы стандартной полихимиотерапии) оправдано с целью выявления группы пациенток, чувствительных к таргетной терапии бевацизумабом.

Показатели выживаемости и экспрессия TLE3 при распространенном серозном раке яичников

¹Шелкович С.Е., ²Анищенко А.Е., ³Демидчик Ю.Е.
Место работы: 1,3-Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск; 2- Белорусский государственный медицинский университет, Минск
Эл.почта: aniutiniglazki@mail.ru

Цель: Оценить целесообразность определения экспрессии трансдукцин- подобного протеина TLE3 при распространенном серозном раке яичников.

Материалы и методы: В исследование включены 100 пациенток с морфологически верифицированным распространенным серозным раком яичников IIb-IV стадий, которые прошли специальное лечение с 30.01.2007 г. по 26.01.2012 г. в Минском городском клиническом онкологическом диспансере. Использовался комбинированный метод лечения, состоящий из хирургического вмешательства и химиотерапии (карбоплатин/паклитаксел, карбоплатин/циклофосфан). Иммуногистохимическая идентификация трансдукцин — подобного протеина TLE3 в удаленных опухолях осуществлялась по стандартной пероксидазно-антипероксидазной методике с использованием в качестве системы визуализации EnVision+ фирмы «Dako». Все пациентки разделены на группу TLE3-положительных при экспрессии маркера в 30% опухолевых клеток и более, и группу TLE3-отрицательных при экспрессии маркера менее чем в 30% опухолевых клеток.

Результаты: TLE3 положительная экспрессия определена у 81 (81%) пациентки и у 19 (19%) женщин экспрессия TLE3 была отрицательной. С учетом схемы химиотерапии первой линии все исследуемые подразделены на 4 группы: TLE (-) паклитаксел — 69 (69,0%), TLE (-) циклофосфан — 12 (12,0%), TLE (+) таксанов — 17 (17,0%) и TLE (+) циклофосфан — 2 (2,0%).

Медиана длительности наблюдения составила: 38 мес. (Q1= 25; Q3=48) для выживших и 15 мес. (Q1= 7; Q3=23) для умерших.

Нами установлена статистически достоверная связь экспрессии TLE3 и пятилетней выживаемости свободной от рецидива (рлог-ранг = 0,023). Пятилетняя безрецидивная выживаемость в группе с положительной экспрессией TLE3 составила 0,490 (95%ДИ [0,287; 0,837]) и 0,261 (95%ДИ [0,179; 0,380]) в случаях с отрицательной экспрессией маркера.

Наблюдаемая пятилетняя выживаемость также оказалась более высокой у пациенток с положительной экспрессией маркера, но ввиду малочисленности выборки этот результат оказался статистически недостоверным. У пациенток с положительной экспрессией изучаемого опухолевого маркера ОНВ составила 0,756 (95%ДИ [0,574; 0,996]), в группе с отрицательным показателем 0,434 (95%ДИ [0,326; 0,578]). Причем, в случаях отрицательной опухолевой экспрессии TLE3 пациентки одинаково плохо отвечали как на лечение таксанами, так и на использованный в лечебных циклах циклофосфан: 0,449 (95%ДИ [0,331; 0,607]) и 0,400 (95%ДИ [0,196; 0,818]) соответственно. А с учетом тяжести токсических осложнений в виде полинейропатий при таксановой терапии и необходимости дополнительной прединъекционной гормональной подготовки при одинаковых результатах лечения, можно предпочесть использование менее токсичного химиопрепарата для лечения TLE3-отрицательных опухолей.

Заключение: Определение TLE3 при распространенном серозном раке яичников целесообразно с целью выявления групп пациенток, чувствительных к химиотерапии таксанами (при положительной экспрессии) и пациенток с плохим прогнозом (при отрицательной экспрессии), которым возможно необходимо индивидуализировать лекарственное лечение.

Состояние иммунной системы как прогностический фактор у больных раком вульвы

Неродо Е.А., Неродо Г.А., Златник Е.Ю., Иванова В.А., Загора Г.И.

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

Эл.почта: rnoi@list.ru

Цель: Провести сравнительное изучение иммунного статуса у больных раком вульвы в зависимости от исхода лечения.

Материалы и методы: Изучение состояния иммунной системы проведен у больных раком вульвы III стадии в возрасте 45–80 лет в состоянии ремиссии у 50 пациенток и с наличием рецидива у 40. Контролем служили результаты обследования 30 практически здоровых женщин.

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

Результаты: У пациенток в состоянии ремиссии и с наличием рецидива заболевания имелись существенные различия исследованных параметров иммунного статуса. В частности уровень лимфоцитов и моноцитов у больных в состоянии ремиссии был достоверно выше, чем у больных с рецидивами заболевания ($28,4 \pm 1,4\%$ и $5,0 \pm 0,06\%$ по сравнению с $21,2 \pm 1,7\%$ и $3,9 \pm 0,03\%$). Функциональная активность Т-лимфоцитов в РБТЛ также была статистически достоверно ниже при рецидивах, чем при ремиссии. Митогениндуцированная пролиферативная активность Т и В-лимфоцитов оценивается по уровням ФГА и ЛПС — стимулированных клеток у больных с ремиссией была в среднем на 15% ниже, чем у здоровых женщин, но статистически достоверно выше, чем у больных с рецидивами заболевания. Индексы стимуляции у больных с рецидивами заболевания оказались в 2 раза ниже, чем у больных в состоянии ремиссии. Уровень натуральных киллеров (НК) у пациенток в ремиссии был значительно выше, чем у больных с рецидивами — $13,0 \pm 1,2\%$ и $0,17 \pm 0,01 \times 10^9/\text{л}$ и $8,9 \pm 0,9\%$ и $0,08 \pm 0,04 \times 10^9/\text{л}$. Количество циркулирующих иммунных комплексов у больных с рецидивами заболевания достоверно выше, чем у больных в состоянии ремиссии.

Заключение: Таким образом, развитие рецидивов заболевания рака вульвы сопровождается статистически значимым угнетением показателей иммунной системы и, следовательно, состояние иммунной системы определяет исход терапии.

Папилломавирусная и герпесвирусная инфекции у больных раком вульвы

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

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

Эл. почта: rnoi@list.ru

Цель: Установление частоты инфицирования вирусами папилломы человека и семейства герпеса у больных раком вульвы.

Материалы и методы: Образцы тканей опухоли 148 больных от 14 до 85 лет депарафинизировали и методом ПЦР определяли ДНК вирусов папилломы высокого и низкого канцерогенного риска, вируса простого герпеса 1,2 типов, цитомегаловируса, вируса Эпштейна-Барр и вируса герпеса 6 типа.

Результаты: ДНК ВПЧ низкого онкогенного риска и вирусов простого герпеса (ВПГ 1,2 типов) не была обнаружена. У 70 больных из 148 (47,29%) были выявлены ДНК различных вирусов. Чаще выявляли ДНК ВПЧ разных типов (29,7%), у 32 из них по одному типу, а у 12 в ассоциациях с ДНК других вирусов. Вирус Эпштейна-Барр обнаружен у 24 больных (16,2%), из них у 10 — в ассоциациях с другими вирусами; у 12 (8,1%) обнаружен вирус герпеса 6, из них у 8 — в ассоциациях. Цитомегаловирус определен у 4 больных (2,7%), из них у двух в ассоциации. Чаще среди генотипов ВПЧ, встречающихся по одному, был 16 тип (54,5%), в 4 наблюдениях — 56 тип (9,09%) и по 2 наблюдения 45 и 52 типы. Среди 12 наблюдений с ассоциациями во всех случаях был 16 тип, в 4 — с 18

типом и по 2 наблюдения с 39, 31 типами и с вирусами Эпштейна-Барр и вирусом герпеса 6 типа. Таким образом, 16 генотип высокого канцерогенного риска является доминирующим, как в единственном числе (54,5%), так и в ассоциациях с другими генотипами и вирусами. Кроме известных нам инфекционных агентов (ДНК ВПЧ) у больных раком вульвы был обнаружен вирус Эпштейна-Барр, цитомегаловирус и вирус герпеса 6 типа. Из имеющихся 24 (16,2%) наблюдений с наличием ДНК вируса Эпштейна-Барр у 14 (58,3%) он встречался в единственном числе, а у 10 (41,7%) — в ассоциациях с 16 типом ДНК ВПЧ, 31, вирусом герпеса 6 и цитомегаловирусом. ДНК вируса герпеса 6 типа встречался в 12 (8,1%) наблюдениях, из них у 8 (67%) в ассоциациях с 16, 31 типом и ВЭБ. Цитомегаловирус определен у 4 больных (2,7%), из них в двух наблюдениях в ассоциациях с ВЭБ.

При анализе наличия ДНК различных вирусов в зависимости от стадии нами получено: в ранних стадиях ДНК различных вирусов определяется с большей частотой (в I стадии — у 58,8%, во II — у 47,5% и в III — у 35,3%), для ДНК ВПЧ имеется такая же закономерность (в I стадии — у 47,1%, во II — у 30% и в III — у 11,8%; $p < 0,01$), т.е. чем больше стадия, тем реже определяется ДНК вирусов. Нами отмечено, что с увеличением степени распространенности заболевания уменьшается количество ассоциаций (I стадия — 17,6%, II — 12,5% и III — 5,8%) и их разнообразие. Имеются отличия в инфицированности вирусами молодых и пожилых больных: среди молодых ДНК разных вирусов обнаружены у 75%, а у пожилых у 34% больных, ДНК ВПЧ у молодых обнаружены у 54,2% а у пожилых у 18%, доминирующим в обеих группах является 16 генотип.

Заключение: Для больных раком вульвы характерна инфицированность не только ВПЧ разных генотипов, но и вирусами ВЭБ, герпеса 6 типа и цитомегаловирусом, которая находится в зависимости от стадии злокачественного процесса и возраста больных. Таким образом, необходимо учитывать наличие инфицированности больных раком вульвы вирусными агентами, которая лежит в основе одного из вариантов патогенеза рака вульвы, что требует дальнейшего изучения.

Прогностические факторы безрецидивной выживаемости больных раком вульвы

Порываев Ю.А., Неродо Г.А., Иванова В.А., Неродо Е.А.

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

Эл. почта: rnoi@list.ru

Цель: Анализ безрецидивной выживаемости больных раком вульвы в зависимости от различных факторов.

Материалы и методы: Определена безрецидивная выживаемость у 203 больных, лечившихся по поводу рака вульвы за последние 30 лет в зависимости от стадии заболевания, глубины инвазии опухоли и метода лечения. Из 203 больных раком вульвы I стадия была у 30 (14,7%), II — у 49 (24,13%), III — у 87 (42,85%) и IV — у 37 пациенток (18,22%).

Результаты: У больных с I стадией рецидив возник у 18,29%, со II — у 20,5%, с III — у 26,68% и с IV — у 46,25%

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

пациенток. При определении продолжительности безрецидивной выживаемости в зависимости от стадии заболевания мы получили следующие данные: при I стадии пятилетняя безрецидивная выживаемость составила 46,7%, при II стадии — 22,4%, а больные с III стадией без рецидива не доживают до 5 лет, у них отмечена 3-х летняя безрецидивная выживаемость равная 2,5%, у больных с IV стадией имеется безрецидивная одногодичная выживаемость только у 2,7%. Следующим фактором, имеющим значение при продолжительности жизни является глубина инвазии опухоли. Выявлено: у больных с I стадией рака вульвы и инвазией до 5 мм имеется 5-летняя безрецидивная выживаемость — 50%, а с инвазией свыше 5 мм — только 2-х летняя безрецидивная выживаемость равная 2,4%. Такие же соотношения прослеживаются и у больных с III стадией заболевания. Так, у пациенток с III стадией и глубиной инвазии до 5 мм имеется 3-х летняя безрецидивная выживаемость равная 3,4%, а с глубиной инвазии свыше 5 мм имеется только одногодичная безрецидивная выживаемость равная 45,7%. При определении безрецидивной выживаемости внутри каждой стадии в зависимости от первичного лечения подтвердилось положительное влияние введения химиотерапии в схему комплексного лечения. У больных раком вульвы II стадии при комбинированном методе лечения, безрецидивная 5-летняя выживаемость равна 13,8%, а при введении химиотерапии в комплекс лечения повышается до 35%, с III стадией заболевания при комбинированном методе лечения одногодичная безрецидивная выживаемость — 40%, а при введении химиотерапии — 66,7%, 2-х летняя при комплексном методе лечения — 17,8%, а при комбинированном — все больные не доживают до двух лет без наличия рецидива.

Заключение: Таким образом, безрецидивная выживаемость больных зависит от стадии заболевания, глубины инвазии опухоли и проведенного лечения.

Показатели морфометрии как критерии эффективности химиотерапии хориокарциномы матки

Иванова Виктория Александровна, Неродо Галина Андреевна, Мироненко Татьяна Васильевна

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

Эл. почта: rnoi@list.ru

Цель: Изучение показателей морфометрии, как факторов оценки эффективности различных видов химиотерапии при лечении хориокарциномы матки.

Материалы и методы: Морфометрический анализ в изучаемых группах проводили для определения количественных характеристик опухоли до и после различных видов химиотерапии. Измеряли площадь паренхимы и очагов некроза с последующим вычислением их процентного соотношения. Определяли индекс повреждения паренхимы опухоли (ИП), максимальное значение ИП равно 100, минимальное — 0. Изучали и анализировали количество дистрофически изменённых опухолевых клеток, показатели митотического режима опухоли (на 1000 клеток) до и после различных видов химиотерапии.

Результаты: Проведенное морфометрическое исследование выявило, что в интактных опухолях митотическая активность была достаточно высокой и составила в среднем 48,1%. Большинство из наблюдавшихся митозов были патологическими, чаще всего встречались такие патологии как отставание хромосом в метафазе и к-митозы — 13,6% и 7,9% соответственно. Таким образом, отставание хромосом в метафазе наблюдалось в 28,3% случаев, а к-митозы — в 16,4%. После применения внутривенной химиотерапии количество митозов значительно (в 4 раза) снизилось до 12%, наиболее часто встречались те же патологии митозов, что и в предыдущем случае, однако изменилось их соотношение. Значительно возросла доля к-митозов — до 48,1%, и снизилась нормальных — до 20%, что объясняется токсическим действием на опухолевые клетки химиопрепаратов. После сочетанной химиотерапии (эндолимфатическая + внутривенная) ни в одной опухоли мы не встретили делящихся клеток. В ХК до лечения уровень дистрофических изменений был довольно высоким и составил в среднем 100,7%. Наиболее часто встречались кариолизис, вакуолизация цитоплазмы и вакуолизация ядра.

После внутривенной химиотерапии более половины клеток имели признаки дистрофических изменений — 595,8%. Подавляющее большинство составил кариопикноз — 248,2%, что, видимо, является следствием накопления в опухоли к-митозов, которые часто дают исход в кариопикноз. На втором месте находилась такая патология, как кариорексис — 145,1%. После применения сочетанной химиотерапии в склеротических массах встречались одиночные клетки или мелкие комплексы клеток, всегда имевших выраженные признаки дистрофических изменений. Как и после внутривенной химиотерапии наиболее часто наблюдались кариопикноз и кариорексис. В ткани хориокарциномы без лечения паренхимы опухоли и поля фибринозно-геморрагических масс занимали примерно одинаковую площадь — 44,7 и 45,5% соответственно. Некрозы встречались в паренхиме в виде микроскопических очагов и составили 9,8%.

После внутривенной химиотерапии площадь, занимаемая жизнеспособной паренхимой, сократилось почти в 3 раза за счет значительного увеличения полей некрозов в опухоли. Массы уплотненного фибрина составили примерно такую же долю в опухоли (45,8%), какую в нелеченой опухоли занимали фибринозно-геморрагические массы (45,5%). Это можно объяснить тем, что в фибринозно-геморрагических массах на месте лизированных эритроцитов произошло выпадение фибриновых масс с последующим превращением их в фибриноид.

После применения сочетанной химиотерапии паренхима в опухолях была представлена в микроскопических количествах — 0,9%, некрозы также встречались редко и составили всего — 3,2%, а основную часть опухоли занимали поля склероза с признаками гиалиноза — 95,6%.

Заключение: Таким образом, морфометрические показатели подтверждают более высокую эффективность сочетанной химиотерапии, что соответствует клиническим данным, и могут быть использованы, как дополнительные факторы при оценке достоверности эффективности различных видов химиотерапии.

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

Роль многокомпонентного лечения местно-распространенного рака шейки матки в зависимости от варианта гистологического строения опухоли

Авторы: Саевец В.В., Важенин А.В., Жаров А.В., Чернова Л.Ф., Шимоткина И.Г., Кравченко Г.Р., Губайдулли-на Т.Н.

Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», г. Челябинск.

Эл.почта: lalili2013@mail.ru

В настоящее время рак шейки матки (РШМ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний и составляет около 12–20% злокачественных новообразований женских половых органов, занимает второе место в структуре смертности от рака женщин в возрасте до 45 лет. В нашей стране в последние годы отмечена тенденция к росту заболеваемости РШМ — за период 2001–2011 гг. прирост составил 26,94% [5]. В настоящее время для лечения больных РШМ используют все три метода специального лечения: лучевой, хирургический и химиотерапевтический. Хирургическое вмешательство выполняется, как правило, больным с ранними стадиями заболевания. Быстрое развитие химиотерапии привело к тому, что больным с местно-распространённым РШМ всё чаще в схему лечения начали включать цитостатические препараты. Применение полихимиотерапии позволило у ряда пациенток добиться выраженной регрессии опухоли. Таким образом, местно-распространённый опухолевый процесс удавалось переводить в условно локализованную форму заболевания и выполнять хирургическое вмешательство. Тенденцией последних лет является уменьшение удельного веса пациенток с плоскоклеточным РШМ и увеличение железистого и железисто-плоскоклеточного гистологических вариантов опухоли. В литературе до сих пор нет единого мнения о роли гистологической структуры опухоли при выборе метода лечения и оценке прогноза заболевания.

Цель исследования: Оптимизировать лечебную тактику и уточнить прогноз заболевания у больных местно-распространённым раком шейки матки IIВ-IIIВ стадиями на основании изучения отдалённых результатов многокомпонентного лечения с учётом морфологического варианта опухоли.

Материалы и методы: В период с января 2000 г. по декабрь 2009 г. было проведено сравнительное ретроспективное исследование на базе ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер». Материалом для исследования послужили результаты наблюдений за 134 больными с морфологически подтвержденным диагнозом: рак шейки матки IIВ-IIIВ стадиями заболевания. Все больные были разделены в зависимости от варианта гистологического строения опухоли на две группы. Первую с плоскоклеточным раком шейки матки (ПлРШМ) 49 человек (IIВ стадия-20, IIIВ стадия-29). Вторую — с железисто-плоскоклеточным (ЖПлРШМ) и аденокарциномой шейки матки (АКШМ) 85 человек (IIВ стадия-40, IIIВ стадия-45). Всем пациенткам поведено 2 цикла НАПХТ, хирургическое лечение в объеме операции Вертгейма, п/о курс лучевой терапии. Статистически значимых различий по возрасту, форме роста, стадии заболевания не было.

Результаты лечения: пятилетняя общая выживаемость у больных ПлРШМ при IIВ стадии-89%, IIIВ стадия-77%. При АКШМ и ЖПлРШМ 82% и 53% соответственно. ($p=0.031$).

Заключение: Среди анализируемых гистологических вариантов МРРШМ наиболее благоприятным течением характеризуется плоскоклеточный рак шейки матки — показатели общей пятилетней выживаемости в данной группе пациенток были, чем в группах с АКШМ и ЖПлРШМ. Таким образом, можно сделать вывод, что аденогенные формы рака шейки матки должны рассматриваться как наиболее агрессивные опухоли с неблагоприятным прогнозом.

Некоторые иммунологические показатели при прогрессировании рака эндометрия

Никитина В.П., Неродо Г.А., Загора Г.И., Кравцова О.Е., Вереникина Е.В., Никитин И.

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия.

Эл.почта: vera_nikitina_00@bk.ru

Цель: оценить состояние иммунной системы больных раком эндометрия (РЭ) в зависимости от стадии заболевания.

Материалы и методы: Проведено клинико-иммунологическое обследование 145 пациенток в возрасте от 46 до 72 лет. Из них находились в I-ой стадии — 45 (31%) больных (средний возраст — 57,89 ± 1,01), во II-ой стадии — 67 (46%) больных (средний возраст — 61,21 ± 1,55) и в III-ей стадии — 33 (23%) больных (средний возраст — 63,20 ± 0,44). Все обследованные женщины пребывали в постменопаузе длительностью от 5 до 15 лет. Контролем служили данные иммунного статуса 60 практически здоровых женщин.

Результаты: При I-ой стадии РЭ выявлено снижение количества и активности моноцито-макрофагов у 21% больных, средний показатель макрофагальной трансформации моноцитов (МТМ) составил 44,8 ± 2,7% и 0,12 ± 0,02 × 10⁹/л, что достоверно ниже ($p < 0,05$) чем у здоровых женщин, у 23,4% больных установлен повышенный уровень циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) — 34,1 ± 4,1 у.е. при норме 25,0 ± 3,2 ус.ед. Пролиферативная активность Т-лимфоцитов под влиянием фитогемагглютинаина (ФГА) снижена в среднем до 39,6 ± 2,0% и в пересчете в абсолютные цифры до 0,49 ± 0,01 × 10⁹/л ($p < 0,05$).

При II-ой стадии РЭ пролиферативная активность Т-лимфоцитов под влиянием ФГА снижена в среднем до 38,7 ± 2,6% ($p < 0,05$). Так же, установлено снижение количества и активности моноцито-макрофагов у 46% больных, средний показатель ПТМ-М составил 37,8 ± 2,5% и 0,08 ± 0,01 × 10⁹/л, что достоверно ниже ($p < 0,05$) чем в контрольной группе. Способность к пролиферации в бласты у В-лимфоцитов в реакции бластной трансформации (РБТ) на липополисахарид (ЛПС) так же была снижена и составила 42,2 ± 3,1%, что меньше нормы. Уровень сывороточных ЦИК варьировал от 18 у.е. до 70 ус.ед. и составил в среднем 45,3 ± 3,6 ус.ед. Кроме того, достоверно снижено общее количество лимфоцитов в перифериче-

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

ской крови по сравнению с здоровыми женщинами до 33,5% ($21,8 \pm 2,8\%$ и $1,03 \pm 0,06 \times 10^9/\text{л}$).

У больных с III-ей стадией заболевания достоверно снижена по сравнению с I-ой стадией и с нормой пролиферация Т-лимфоцитов в blasts на ФГА до $34,7 \pm 2,1\%$. По сравнению с нормой достоверно снижена функциональная активность В-лимфоцитов в РБТ на ЛПС и составила $39,5 \pm 3,1\%$. По мере прогрессирования заболевания изменились значения иммунорегуляторных индексов основных субпопуляций Т-лимфоцитов. Индекс их соотношения снижен при III-ей стадии РЭ до $1,2 \pm 0,04$. Коэффициент изменения нормы (КИН) снизился при этом до 46%. Уровень сывороточных ЦИК составил $44,4 \pm 4,0$ усл. ед., что на 77% выше, чем в контрольной группе здоровых женщин.

Выводы: Таким образом, нами выявлены некоторые нарушения клеточных и гуморальных факторов иммунного статуса больных РЭ в зависимости от степени распространенности заболевания. Установлено, что при относительном сохранении количества Т-лимфоцитов, пролиферативная активность как Т-лимфоцитов, так и В-лимфоцитов статистически значимо снижается в процентах и в абсолютном исчислении. Достоверно возрастающая концентрация ЦИК во II-ой и в III-ей стадии РЭ, возможно блокирует активность иммунокомпетентных клеток, прежде всего Т-лимфоцитов основных субпопуляций, что требует дальнейшего изучения и коррекции.

Экспрессия и активность протеаз при метастазировании рака яичников

Юнусова Н. В., Спирина Л. В., Кондакова И. В., Коломиец Л. А., Виллерт А. Б., Молчанов С. В.

Место работы: ФГБУ НИИ онкологии СО РАМН

Эл. почта: bochkarevanv@oncology.tomsk.ru

Впервые изучена тотальная химотрипсиноподобная активность протеасом, активность пулов, обогащенных 20S- и 26S-протеасомами, тотальная активность кальпаинов, а также экспрессия металлопротеиназы RAPP-A при метастазировании рака яичников. Первичная опухоль интраперитонеальная диссеминация злокачественных опухолей яичника происходит на фоне активных протеолитических процессов. Об этом свидетельствует повышение активности протеасом и кальпаинов, а также экспрессии RAPP-A в интраперитонеальных метастазах по сравнению с первичной опухолью. Рассматривая накопление асцитической жидкости как дальнейшее проявление опухолевой диссеминации, которое связано с образованием имплантационных метастазов, выявлено снижение активности пула, обогащенного 26S-протеасомами, тотальной активности кальпаинов и статистически значимое повышение экспрессии металлопротеиназы RAPP-A в ПО у больных с наличием асцита по сравнению с таковыми в первичной опухоли у больных без асцита. Прогрессирование заболевания после проведенного лечения и достигнутой стабилизации наблюдалось у больных со сниженной активностью внутриклеточных протеаз и высоким содержанием RAPP-A в первичной опухоли. Результаты свидетельствуют о тесной связи между протеасомной и кальпаиновой системами деградации белков в ПО яичника и об относительной независимости экспрессии RAPP-A от активности других

изученных протеаз как в первичной опухоли, так и в интраперитонеальных метастазах рака. Таким образом, протеасомы, кальпаины и металлопротеиназа RAPP-A являются значимыми факторами метастазирования рака яичников. Полученные результаты важны для четкого понимания механизмов развития злокачественных новообразований и разработки новых критериев агрессивности рака яичников.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (грант № 13–04–00169а).

Влияние лечебного плазмафереза на состояние иммунной системы у больных раком яичников III–IV стадии с наличием эндогенной интоксикации

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

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России
Эл. почта: elena-zlatnik@mail.ru

Цель исследования: оценить эффективность лечебного плазмафереза и иммунный статус больных распространенным раком яичников III–IV стадии в комплексном лечении.

Материалы и методы: Нами проанализированы данные 62 больных раком яичников III–IV стадии с признаками эндогенной интоксикации, которые были разделены на 2 группы: основную и контрольную. В основную группу вошли 32 больные, которым в комплекс подготовки к противоопухолевой полихимиотерапии (ПХТ) был включен лечебный плазмаферез. Процедуру проводили аппаратом для аферезного лечения MCS+ фирмы «Hemonetics» с использованием программы PPP (получение плазмы, обедненной лейкоцитами). Объем плазмэкстракции составлял от 600 до 1200 мл. Замещение проводили коллоидными, кристаллоидными растворами и 20% альбумином в режиме 50% префильтрации. Контрольную группу составили 30 женщин, сопроводительное лечение которым до проведения ПХТ выполняли по общепринятым стандартным схемам дезинтоксикационной лекарственной терапии. Группы больных по возрасту, стадии злокачественного процесса, сопутствующей соматической патологии, тяжести эндотоксического синдрома были сопоставимы. При оптимизации показателей крови больным обеих групп проводили курс неoadъювантной ПХТ по схеме CAP (циклофосфан, доксорубин, цисплатин), впоследствии больные подвергались хирургическому лечению. До и после ПХТ больным основной и контрольной группы проводили оценку иммунного статуса методом иммунофенотипирования лимфоцитов крови с помощью проточного цитофлуориметра BD Santo II и панели моноклональных антител фирмы BD. Сывороточные уровни цитокинов (IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α) определяли методом ИФА с тест-системами фирмы «Вектор-Бест».

Результаты: У больных основной группы через сутки после проведения плазмафереза наблюдали оптимизацию значений интегральных показателей интоксикации. Выявили снижение почти в 1,5 раза относительно исходного уровня ЛИИ (лейкоцитарный индекс интоксикации), в 1,

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

7 раза РОН (реактивный ответ нейтрофилов), увеличение в 1,5 раза ИРО (индекс резистентности организма) ($P < 0,05$). После проведения ПХТ у больных основной группы описываемые показатели существенных изменений относительно предыдущих данных не претерпевали и характеризовали стабильность общей реактивности организма на фоне имеющейся опухолевой интоксикации при компенсации последней физиологическими системами детоксикации. В отличие от результатов, полученных в основной группе, у больных контрольной группы состояние гомеостаза после проведения ПХТ сохраняло нестабильность. Общий положительный эффект лечения, который включал в себя полную и частичную регрессию опухоли, в основной группе составил 75%, тогда как в контрольной этот показатель равен 46,7%. Более высокий процент больных, которым был проведен полный объем операции наблюдался в основной группе — 84,4% против 60% в контроле. Неполный объем операции в основной группе проводился у 15,6% женщин, а в группе контроля — у 36,7%.

Отмечено благоприятное влияние примененного метода лечения на факторы клеточного иммунитета больных. В обеих группах наблюдалась позитивная динамика общего уровня лимфоцитов и Т-клеток; при этом у больных, подвергшихся плазмаферезу, повышение затрагивало обе из их основных Т-клеточных субпопуляций (CD3+CD4+ и CD3+CD8+), а в контрольной группе — только последнюю. При этом отсутствие у больных основной группы статистически значимого снижения уровня НКТ клеток, наблюдаемого в контрольной группе, по-видимому, свидетельствует о большей сохранности цитотоксического звена клеточного иммунитета при применении плазмафереза. Следует отметить также более высокий уровень В-клеток у больных основной группы по сравнению с контрольной.

До начала лечения уровни исследованных цитокинов колебались в широких пределах, в большинстве случаев оставаясь в границах нормы и выявляясь не у всех больных. С наибольшей частотой обнаруживались IL-1RA, IL-6, IL-8, с меньшей — IL-10, IL-1 β , TNF- α . Проведение лечения вызывает изменения цитокинового состава крови больных. После ПФ отмечается незначительное транзиторное возрастание уровней TNF- α , IL-8, IL-1 β и статистически значимое — IL-6 (с $10,7 \pm 3,8$ до $31 \pm 6,3$ пг/мл; $P < 0,05$). Непосредственно после ПФ происходит повышение частоты выявляемости положительных результатов по IL-1 β , IL-6, IL-10. Проведение плазмафереза с последующей ПХТ вызывает статистически достоверное снижение уровня IL-8, но не IL-6, достигая $5,5 \pm 1,46$ пг/мл. Через 1 мес. после ПХТ уровни IL-10 и TNF- α снижаются до нуля, а IL-8, ранее выявленный у всех больных в группе, встречается только у 1/3 больных. В дальнейшем показатели как концентрации, так и частоты встречаемости большинства цитокинов находятся на низких значениях, вплоть до нулевых (TNF- α , IL-1 β , IL-10); уровень IL-1RA статистически достоверно снижается по сравнению с исходным фоном и предыдущими сроками исследования. Итак, уровни исследованных цитокинов в ходе лечения снижаются через транзиторное повышение.

Заключение: Таким образом, применение плазмафереза с последующей неоадьювантной полихимиотерапией у больных раком яичников III–IV стадии с клиничко-лабо-

раторными признаками эндогенной интоксикации является оправданным и эффективным методом для снятия опухолевой интоксикации. Применение этого метода в комплексном лечении позволяет улучшить его непосредственные результаты, переводить больных из неоперабельного состояния в операбельное и создает возможность проведения большего количества операций «полного» объема, не вызывает при этом тяжелых общетоксических реакций, способствует позитивной динамике показателей иммунного статуса и снижению уровня сывороточных провоспалительных цитокинов; уменьшение токсического компонента при его использовании делает возможным проведение полноценной химиотерапии.

Безрецидивная выживаемость больных раком яичника при гипотиреозе

Глушakov И.¹, Соболев И.В.³, Власьева О.В.², Тапильская Н.И.¹

Место работы: ¹Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет МЗ РФ, Санкт-Петербург ²Ленинградский областной онкологический диспансер, Санкт-Петербург, ³Санкт-Петербургский КНПЦ СВМТ (онкологический), Санкт-Петербург

Эл. почта: glushakovruslan@gmail.com

Недавно изученные негеномные эффекты тиреоидных гормонов, опосредованные через воздействие на интегрин $\alpha\beta 3$ клеточной мембраны, выражаются в активации пролиферации, ангиогенеза и клеточной миграции, а также системном провоспалительном и, возможно, иммуномодулирующем действии. Также представляет интерес для изучения гормонально-зависимых опухолей недавно открытая способность L-тироксина активировать α -изоформу эстрогеновых рецепторов в отсутствие специфического лиганда (эстрогенов).

Задача исследования: Изучить влияние тиреоидного статуса на продолжительность безрецидивного периода у пациенток со злокачественными новообразованиями яичника эпителиальной природы.

Материалы и методы: В исследование включено 101 больная раком яичника (РЯ) IIIС (ТЗСНХМ0) 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.

У 28 пациенток РЯ в момент начала первичного лечения диагностирована недостаточность щитовидной железы (уровень тиреотропного гормона (ТТГ) $> 4,0$ мЕД/л). Остальные пациентки ($n=73$) с лабораторно верифицированным эутиреозом ($0,1 < \text{ТТГ} < 4,0$ мЕД/л), были распределены (квартильное ранжирование) на 4 подгруппы в зависимости от уровня ТТГ: 1 подгруппа ($0,1 < \text{ТТГ} < 1,0$ мЕД/л) составила 18 человек, 2 подгруппа ($1,0 \leq \text{ТТГ} < 2,0$ мЕД/л) — 20 человек, 3 подгруппа ($2,0 \leq \text{ТТГ} < 3,0$ мЕД/л) — 16, 4-я подгруппа ($3,0 \leq \text{ТТГ} < 4,0$ мЕД/л) — 19 человек. Уровень антител к тиреоглобулину (ТГ) и тиреопероксидазе (ТПО) выше референсных значений определялся у 26 (92,6%) и 25 (89,3%) пациенток с гипотиреозом и у 17 (23,3%) и 19 (26,1%) пациентки с эутиреозом. За период наблюдения

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

гормонозаместительная терапия химическими аналогами тиреоидных гормонов не проводилась. Мониторинг пациенток после окончания первичного лечения проводился не реже 1 раза в 4 недели посредством оценки уровня СА-125 и ультразвукового исследования органов полости брюшины, контроль за тиреоидным статусом проводился посредством оценки уровня ТТГ не реже 1 раза в 8 недель, компьютерная томография и диагностическая лапароскопия выполнялись при подозрении на рецидив заболевания. Проанализирована продолжительность безрецидивного периода всех пациенток, медиана безрецидивного периода оценивалась по методу Каплана-Мейера.

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

Выводы: Медиана безрецидивного периода в группе пациенток с гипотиреозом достоверно превосходит медиану безрецидивного периода в эутиреоидной группе, также БРВ больных раком яичника при эутиреозе зависит от уровня ТТГ. Таким образом, тиреоидный статус может быть одним из прогностически значимых факторов течения рака яичника. Однако требуется дальнейшее изучение целесообразности назначения заместительной гормональной терапии L-тироксином у онкологических больных с субкомпенсированным гипотиреозом.

Возможности предоперационной полихимиотерапии у больных инвазивным раком шейки матки

Меньшенина А.П., Моисеенко Т.И., Ушакова Н.Д.

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
Эл. почта: rnoi@list.ru

В настоящее время рак шейки матки, несмотря на разрабатываемые и внедряемые скрининговые программы, во многих странах мира продолжает оставаться наиболее частой злокачественной опухолью женских половых органов. Крайне неблагоприятная тенденция с высокой частотой (более 48%) запущенных стадий прослеживается в возрасте от 25 до 49 лет, где рак шейки матки по частоте уступает лишь раку молочной железы.

Имеющиеся в литературе данные свидетельствуют, что стандартное внутривенное введение химиопрепаратов позволяет перевести местно-распространенный рак шейки матки (МРРШМ) в резектабельное состояние у 29,6–89% пациенток и выполнить в последующем хирургическое вмешательство. Столь широкий диапазон эффективности противоопухолевой лекарственной терапии представленных данных свидетельствует о первично существующей или нередко возникающей резистентности опухоли к проводимой цитостатической терапии. По

мнению Rolf Vambauer, плазмаферез способен повысить эффективность лечения за счет преодоления резистентности опухоли к химиопрепаратам особенно в условиях раковой интоксикации.

Целью проведенного нами исследования являлось изучение возможностей комплексного метода лечения больных МРРШМ за счет увеличения эффективности проводимой неoadъювантной химиотерапии.

Материалы и методы: проанализирована эффективность лечения 67 больных РШМ T1b2N0M0-T2aN0-1M0-T2bN0-1M0 стадий в возрасте от 25 до 48 лет, находившихся на лечении в отделении гинекологии Ростовского научно-исследовательского института онкологии в период с 2009 по 2014 годы, первым этапом лечения у которых применялась неoadъювантная химиотерапия (НХТ) по схеме: цисплатин (75 мг/м² в 1 день введения) и блеоцин (20 мг/м² в 1 и в 5 дни химиотерапии). Пациентки были разделены на 2 группы:

I — (контрольную) группу составили 30 больных, получавших стандартную внутривенную химиотерапию по указанной выше схеме;

II — (основную) группу составили 37 больных, разделенных на 2 подгруппы: 22 больным проведен сеанс гравитационного плазмафереза, через сутки после которого начинали курс НХТ по известной схеме; 15 больным проведен сеанс гравитационного плазмафереза, через сутки после которого начинали курс НХТ. На следующий день после окончания первого курса химиотерапии начинали курс неспецифической иммунотерапии препаратом «Аллокин-альфа» № 6 подкожно через день. На внедрение нового варианта неoadъювантной химиотерапии получено разрешение этического комитета РНИОИ.

У 61 пациентки (91%) выявлен плоскоклеточный ороговевающий и неороговевающий рак, в 71% наблюдений (48 женщин) отмечен влагалищно-параметральный вариант распространения опухоли. 24 пациентки (36%) поступили в наш институт после выполненных круговых конизаций шейки матки в общей лечебной сети. При этом у 10 женщин (15%) конизация выполнена непосредственно по опухоли, что подтверждено гистологически наличием раковых клеток по периферии конуса. Пациентки контрольной и основной групп были сопоставимы по первичному статусу опухоли. Набор в группы осуществлялся методом «случай-контроль». После планирования тактики лечения *ex consilio*, все пациентки были детально информированы о способе и возможных побочных явлениях предстоящей терапии. Через 3 недели после первого курса ХТ оценивали статус опухолевого процесса по шкале RECIST, проводили бимануальный и ректовагинальный осмотр, комбинированное УЗИ гениталий в режимах ЦДК и ЭДК, УЗИ забрюшинных лимфоузлов и органов брюшной полости, при необходимости выполняли КТ/МРТ. Токсические реакции оценивали по шкале NCCI. **Результаты:** В основной группе частичная регрессия опухоли отмечена после проведения 1–2 курсов НХТ в 88% случаев (33 пациентки). В подгруппе больных, получавших НХТ в сочетании с плазмаферезом и аллокином-альфа, после первого курса радикально прооперированы 78% больных. В контрольной группе частичная регрессия опухоли отмечена только после проведения 3 курсов НХТ в 75% случаев (23 пациентки). Т.о. количество необходимых курсов химиотерапии для перевода больных в резек-

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

табельное состояние у больных основной группы было достоверно меньше ($p < 0,05$). 2 пациенткам (6%) основной группы и 8 пациенткам (27%) контрольной группы в связи с недостаточной эффективностью лекарственной терапии для выполнения адекватного хирургического лечения проведена химио-лучевая терапия в полном объеме ($p < 0,05$).

Оценка токсичности лечения. В основной группе гастроинтестинальная токсичность не превышала I степени и отмечена только у 12% больных; алопеция — у 3% больных, гематологической токсичности не было ни в одном случае. В контрольной группе у 25% отмечена гематологическая токсичность II степени (в основном, за счет развития лейкопении и анемии), гастроинтестинальная токсичность II–III степени — у 54% больных, алопеция — в 35% наблюдений. Гиперпигментация кожи была одинаково выраженной в обеих группах. Т.о., проведение индукционной химиотерапии в сочетании с плазмаферезом не приводило к нарушению интервального режима и не влияло на сроки проведения хирургического этапа, тогда как стандартная химиотерапия сопровождалась более частыми и выраженными осложнениями ($p < 0,05$) и нарушала ритм и режим последующих этапов лечения.

Из 37 больных, получавших I этапом лечения НХТ в сочетании с плазмаферезом, 35 пациенткам (94%) выполнена расширенная экстирпация матки с придатками (операция River III). В подгруппе больных, получавших помимо НХТ и плазмафереза, неспецифическую иммунотерапию, прооперированы 100% больных. В контрольной группе процент прооперированных больных составил 73% (22 пациентки). Лекарственный патоморфоз (ЛП) в опухоли отмечен у всех прооперированных пациенток основной группы, при этом у 24 пациенток (65%) — ЛП II–III степени, у 9 больных (21%) — ЛП I степени, у 5 человек (14%) — ЛП IV степени. В контрольной группе превалировали ЛП I–II степени — в 55% и 34% соответственно, в 11% наблюдений — ЛП III степени ($p < 0,05$).

После завершения лечения рецидивы заболевания в обеих группах наблюдений отмечены в сроки от 6 до 26 месяцев после окончания комплексной терапии. Локорегиональные рецидивы отмечены в группе больных, получавших стандартную терапию, в 24% случаев, в основной группе — в 12% случаев. Отдаленные метастазы в забрюшинные парааортальные лимфоузлы, в лимфоузлы грудной клетки, в печень отмечены у 14% больных контрольной группы и в 11% основной группы (во всех случаях у пациенток имело место гистологически верифицированное метастатическое поражение тазовых лимфоузлов, что соответствовало стадии T2bN1M0, изначально являясь прогностически неблагоприятным фактором).

Выводы: Несмотря на отсутствие значимых различий в частоте возникновения отдаленных метастазов в обеих группах больных, применение НХТ в сочетании с плазмаферезом и иммунотерапией способствует достижению лучшего клинического эффекта, уменьшает частоту и выраженность осложнений специальной терапии, позволяет улучшить безрецидивную выживаемость больных. Включение в программу неoadъювантного лечения плазмафереза и курса иммунотерапии позволяет в более короткие сроки добиться регрессии опухоли без ухудшения самочувствия больных и привести их к оптималь-

ному стандартному варианту хирургического лечения, что является главной целью противоопухолевого лечения больных местно-распространенными формами рака шейки матки.

Индивидуальный прогноз при лейомиосаркоме тела матки: комбинированная биомолекулярная и клинко-морфологическая модель 10-летней выживаемости

Круглова Н.М., Авдалян А.М., Лазарев А.Ф.

Место работы: Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Барнаул, РФ

Эл.почта: zm110@mail.ru

Цель исследования: На основе клинко-морфологических параметров и биомолекулярных характеристик лейомиосаркомы тела матки создать комбинированную модель индивидуального прогнозирования 10-летней выживаемости больных злокачественной неоплазией этой локализации.

Материалы и методы: Ретроспективно исследовали 69 случаев лейомиосаркомы тела матки и перитуморозной зоны с известным прогнозом. Клинические данные получали из историй болезни и канцер-регистра Алтайского края. При патоморфологической диагностике использовали иммуногистохимические, гистохимические методы окраски: степень злокачественности по критериям, предложенным FNCLCC; хромогенную гибридизацию *in situ* (SISH методом) для оценки характеристик гена Her2/Neu; индексы Ki67, p53, Bcl2; ядерную транслокацию HSP70; степень ангиогенеза, метаболический профиль. При помощи регрессионного многофакторного анализа Кокса определяли прогностическую значимость клинко-морфологических критериев и исследованных биомолекулярных характеристик саркомы с выделением наиболее значимых по параметру χ^2 . Для оценки индивидуального прогноза использовали комбинированную модель, предложенную Frank I. et. al., (2002). Статистическую гипотезу проверяли непараметрическими методами: однофакторным тестом Краскела-Уоллиса, U-тестом Манна-Уитни в рамках программы Statistica 6.0.

Полученные данные. Из 33 изученных критериев значимо влияющими на выживаемость стали: 1. клинко-морфологические (возраст больных, размер опухоли, стадия по FIGO, степень злокачественности по FNCLCC, плотность и зрелость сосудов опухоли и перитуморозной ткани ($\chi^2 5-29$); 2. биомолекулярные (плоидность и степень BrdU-метки, транслокация HSP70, активность рибосомальных генов ядрышкового организатора, рецепторный статус опухоли, экспрессия Bcl-2, Ki-67, p53, TopoII α ($\chi^2 2-43$)). В зависимости от степени риска неблагоприятного исхода по сумме баллов были сформированы 3 группы. Группа I характеризовалась благоприятным исходом и 83.5% пациентов этой группы доживали до 10 лет, а в группе III 5 летняя выживаемость составила 5.4%, а до 10 лет не дожила ни одна больная. Группа II занимала промежуточное положение.

Выводы: На основании стандартизованного подхода к анализу и установления различий в 10-летней выживаемости

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (КРОМЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА)

мости 3 групп риска при $\chi^2=112$, $p=0.000001$ комбинированная модель индивидуальной выживаемости является предиктором прогноза и способствует выделению пациентов с благоприятным и неблагоприятным исходом при лейомиосаркоме тела матки.

Клинико-морфологическая и прогностическая значимость исследования Her2/Neu при лейомиоме и лейомиосаркоме тела матки (по данным гибридизации in situ)

Авдалян А.М., Лазарев А.Ф.

Место работы: КГБУЗ Алтайский онкологический диспансер
Эл. почта: ashot_avdalyan@mail.ru

Цель: исследование особенностей амплификации гена Her2/Neu во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами при гладкомышечных опухолях тела матки: лейомиоме (ЛМ) и лейомиосаркоме (ЛМС) I–II стадии по критериям FIGO.

Материалы и методы: В основу работы положены результаты комплексного клинико-морфологического обследования и лечения 33 больных ЛМ тела матки с клиникой быстрорастущей опухоли и 37 случаев ЛМС тела матки с известным прогнозом, пролеченных в Алтайском крае за период 1986–2009 г. Стадию процесса оценивали по критериям FIGO (2007). Гистологические типы опухолей классифицировали в соответствии с WHO классификацией опухолей молочной железы и женских половых органов (2003). Степень злокачественности оценивали по критериям, предложенным FNCLCC (GI–GIII). При анализе копийности центросом CEP17 использовали классификацию Wang S. Et al., 2002. Кроме рутинных гистологических методик использовали гистохимические окраски для оценки количества аргирофильных белков (AgNORs), метаболического профиля. Так же использовали иммуногистохимическое исследование с антителами (клон 4B5) и хромогенную гибридизацию in situ (SISH методом) на автоматическом стейнере Ventana XT с набором INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail («Ventana») с двойной меткой — зондами для Her2 и центрального участка хромосомы 17 (CEP17) на одном образце. Использовали технологию тканевых матриц для максимальной стандартизации исследования. Статистическую обработку данных проводили с помощью непараметрических методов статистики таких как коэффициент Пирсона и Манн-Уитни в пакете программы Statistica 6.0

Результаты: Полученные данные показали, что неизменный миометрий (НМ) в 75,5% был с показателями гиподисомии по Chr17. Амплификации и полисомии не было выявлено ни в одном случае. Количество копий гена Her2/Neu составило $1,7 \pm 0,05$ (min=1; max=2,6). Количество копий центромеры CEP17 составило $1,4 \pm 0,04$ (min=1; max=2). Соотношение Her2/Neu к CEP17 в среднем составило $1,2 \pm 0,04$ (min=1; max=1). В ЛМ простой встречаемость случаев с гиподисомией уменьшалась до $57,1 \pm 1,9$, полисомии и амплификаций гена выявлено не было ни в одном случае. Количество копий гена Her2/Neu было аналогично НМ, а центромер CEP17 тенденционно больше — $1,6 \pm 0,07$. Соотношение Her2/Neu к CEP17 в среднем было аналогично НМ. В МА ЛМ показатели сохранялись на прежнем уровне с значимым уменьшением

числа моносомий до $45,9 \pm 1,9$. В ЛМС GI показатели копийности Her2 и CEP17 практически не изменялись: копий Her2 и CEP17 в среднем было $2,1 \pm 0,1$ (min=1,6; max=3,2) и $1,5 \pm 0,1$ (min=1,6; max=2,9). В то же время соотношение Her2/Neu к CEP17 заметно увеличивалось до $1,7 \pm 0,1$ (min=1,2; max=2,6) при этом амплификация гена Her2/Neu в ЛМС GI выявлена в 2 случаях (15,8%). Оба случая амплификации возникали в гиподисомных по CEP17 случаях. В ЛМС умеренной и высокой степени злокачественности все показатели относительно ЛМ и ЛМС GI кроме копий CEP17 возрастали: Her2 в среднем выявляли $2,9 \pm 0,4$ (min=1; max=6,7). Кроме того заметно увеличивалось и соотношение Her2/Neu к CEP17 до $2,3 \pm 0,3$ (min=1,2; max=4,5) при этом амплификацию гена Her2/Neu в ЛМС GI обнаруживали в 10 случаях (41,6%). Следует отметить, что в 7 случаях из 10 амплификация обнаружена в случаях гиподисомии (2). Обращал на себя внимание тот факт, что в большинстве случаев с амплификацией Her2/Neu избыточное количество копий гена мы выявляли в крупных ядрах и многоядерных компонентах опухоли. При выявлении взаимосвязи клинико-морфологических характеристик с исследованными характеристиками гена Her2/Neu не было выявлено практически никаких статистически значимых корреляций: ни показатели развития рецидивирования, ни размеры опухоли, ни биомолекулярные характеристики образований (Ki67, p53, Bcl2, HSP70 ангиогенез, метаболический профиль) не были связаны с показателями эпидермального фактора 2 типа. Вместе с тем, был выявлен статистически значимый тренд взаимосвязи выживаемости ЛМС с показателями амплификации гена Her2/Neu: 5-летняя выживаемость была вполне сопоставима и не имела статистически значимой разницы в случаях с амплификацией гена или без нее: $48,7 \pm 8,9$ и $53,2 \pm 7,6$ соответственно. Вместе с тем 10 летняя выживаемость значимо отличалась в сопоставляемых группах: без амплификации гена до 10 лет доживало $29,3 \pm 7,3$, а при наличии до 10 лет не дожил ни один больной, но 8-летняя выживаемость составила $12,1 \pm 10,9$. Медиана в сопоставляемых группах не имела значимых отличий.

Заключение: Таким образом, изучение гена Her2/Neu при гладкомышечных опухолях тела матки представляет интерес только в группе ЛМС, причем практическое значение имеет только группа сарком с большим количеством многоядерных клеток с градацией GII–GIII. Данный интерес обусловлен более неблагоприятным клиническим течением заболевания в таких случаях. Вместе с тем не было обнаружено связи характеристик гена с целым рядом клинико-морфологических параметров опухоли: экспрессией AgNORs, Ki67, p53, Bcl2, HSP70 ангиогенезом, размерами опухоли и рецидивирующим течением.

Эффективность и целесообразность длительного применения Бевацизумаба при лечении метастатического рака желудка

Махмудова С.Р., Зейналов Р.С.

Место работы: Национальный центр онкологии, г. Баку
Эл. почта: rzeynalov@yandex.ru

В большинстве стран мира рак желудка (РЖ) занимает четвертое место в структуре заболеваемости злокаче-

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (КРОМЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА)

ственными новообразованиями, а в структуре смертности — второе место у мужчин и четвертое у женщин. Из ежегодной когорты вновь диагностируемых больных сразу или в течение 2–3 лет около 70–80% больных переходят в метастатический этап болезни. До недавнего времени существовали разные мнения об улучшении выживаемости при метастатическом РЖ с помощью химиотерапии (ХТ). Анализ нескольких рандомизированных исследований показал, что ХТ при сравнении с поддерживающим лечением увеличивает продолжительность жизни больных РЖ с 3–4 месяцев до 9–12 месяцев. Таким образом, можно считать доказанным, что больные, получающие ХТ, выигрывают по сравнению с пациентами, которым проводили лишь симптоматическую терапию. Агрессивное течение РЖ, ранняя диссеминация требуют разработки системных методов лечения этого заболевания. В связи с этим важнейшее значение на поздних этапах развития РЖ придается совершенствованию системных подходов лечения. В ряде исследований показано, что при метастатическом РЖ комбинация ХТ с таргетным антиангиогенным препаратом бевацизумабом значительно улучшает контроль роста опухоли, повышает время до прогрессирования и незначительно увеличивает общую выживаемость. При этом у пациентов с определенными морфологическими типами опухоли отмечены явные преимущества при добавлении к ХТ бевацизумаба.

Цель исследования: — изучить эффективность и целесообразность длительного применения бевацизумаба при лечении метастатического РЖ.

Материалы и методы: — В исследование было включено 62 больных метастатическим РЖ. У всех больных диагноз был морфологически верифицирован. Возраст больных колебался в пределах 65–68 лет. Состояние больных по шкале Карновского 80–90 (38,7% больных) и 70–80 (61,3% больных). У 58,1% больных имелись метастазы в печени и у 41,9% — метастазы в печени и парааортальных лимфатических узлах. У 54,8% больных имели место множественные метастазы в печени (три и больше очагов), в 17,7% случаев больным из-за наличия стеноза привратника до проведения ХТ был наложен гастроэнтероанастомоз.

После рандомизации больные были подразделены на 2 группы. В первой группе (n = 34) ХТ проводилась по схеме: Доцетаксел 75 мг/м² в/в 1-й день, Цисплатин 75 мг/м² в/в 1-й день, Фторурацил 500 мг/м² 1–3-й дни каждые 28 дней. Во второй группе (n = 28) больные получали Бевацизумаб 10 мг/кг 1-й день в/в, Доцетаксел 75 мг/м² в/в 1-й день, Цисплатин 75 мг/м² в/в 1-й день, Фторурацил 500 мг/м² 1–3-й дни каждые 28 дней. Все больные получили 6 циклов ХТ. Во второй группе по окончании ХТ у больных с объективным эффектом продолжалась терапия бевацизумабом один раз в 3 недели до прогрессирования заболевания. Эффективность лечения оценивалась по следующим критериям: объективный эффект, время до прогрессирования заболевания, токсический профиль.

Результаты: Объективный эффект у больных первой группы отмечался в 38,2% случаев, у больных второй группы — в 60,7% случаев. Медиана времени до прогрессирования заболевания в первой группе составила 6,3 месяца, во второй — 14,4 месяца.

Из основных проявлений токсичности III–IV степеней в первой группе зарегистрированы нейтропения (только III степень) — 20,5%, диарея (только III степень) —

26,5%, тошнота (только III степень) — 8,8%, тромбоэмболия — 5,9%. Токсический профиль комбинации, связанной с терапией бевацизумабом характеризовался следующими осложнениями: артериальная гипертензия (III степень) — у 28,6% больных, перфорация полых органов — у 3,6%, инфаркт миокарда — у 3,6%, тромбоэмболия (III–IV степеней) — у 17,8%.

Заключение: — Таким образом, данные об эффективности комбинации ХТ с бевацизумабом в лечении больных метастатического РЖ представляются многообещающими, но недостаточными для внедрения этого препарата в широкую практику при данной форме рака и требуют дальнейшего изучения.

Эффективность Бевацизумаба в комбинации с гемцитабином и капецитабином при лечении метастатического рака поджелудочной железы

Зейналов Р.С., Гиясбейли С.Р., Дадашева Н.Р., Махмудова С.Р.
Место работы: Национальный центр онкологии, г. Баку
Эл. почта: rzeynalov@yandex.ru

Рак поджелудочной железы по-прежнему остается практически фатальным заболеванием. В последние десятилетия в большинстве стран мира отмечается отчетливая тенденция к росту заболеваемости раком поджелудочной железы. Несмотря на разработку и внедрение новых, а также усовершенствование существующих подходов к лечению данной патологии, отдаленные результаты лечения остаются неудовлетворительными. В связи с этим, разработка новых подходов к лечению рака поджелудочной железы является одной из наиболее актуальных проблем онкологии.

Цель исследования: Изучить эффективность применения бевацизумаба в комбинации с гемцитабином и капецитабином при лечении метастатического рака поджелудочной железы.

Материалы и методы: В исследование было включено 32 больных метастатическим раком поджелудочной железы. У всех больных диагноз был морфологически верифицирован. Средний возраст больных составил 62 года, в основном мужчины (62,5%) в общем удовлетворительном состоянии (статус Карновского 90–100 и 70–80 в 56,3% и 43,7% соответственно), у 81,2% больных имелись метастазы в печени и у 37,5% — метастазы в печени и легкие, 3 и более метастатических очагов имелись у 82,9% больных, билиарный стент был установлен у 25,0% пациентов. Все больные получали комбинацию Бевацизумаба со стандартной схемой химиотерапии GEM-CAP (гемцитабин 1000 мг/м² внутривенно в 1-й и 8-й дни, капецитабин 650 мг/м² 1–14 дни, бевацизумаб 10 мг/кг в 1-й и 15-й дни каждые 21 день). Все больные получили 6–8 циклов химиотерапии. По окончании химиотерапии у больных с объективным эффектом продолжалась терапия бевацизумабом один раз в 3 недели до прогрессирования заболевания. Эффективность проводимой терапии оценивалась по следующим критериям: объективный эффект, токсический профиль, время до прогрессирования заболевания.

Результаты: Частичного регресса удалось достичь в 34,4% случаев, стабилизации болезни — в 43,8%. Медиана времени до прогрессирования составила 5,4 месяца. Из ос-

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (КРОМЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА)

ложнений 3–4 степеней отмечено развитие артериальной гипертензии у 18,8% больных, тромбозов — у 12,5%, перфораций полых органов — у 6,3%, протеинурии — у 6,3%, кровотечений — у 6,3% пациентов, ладонно-подошвенный синдром — у 9,4%. Среди других осложнений 3–4 степеней чаще наблюдались слабость, периферическая нейропатия, диарея.

Заключение: Таким образом, несмотря на выраженный токсический профиль, комбинация бевацизумаба с гемцитабином и капецитабином позволяет улучшить результаты лечения больных метастатическим раком поджелудочной железы.

Отдалённые результаты комплексного лечения рака грудного отдела пищевода

Агеев А.Г., Нечунаев В.П., Панасьян А.У., Максименко А.А., Дегтярёв И.В., Карпов В.М., Лазарев А.Ф.

Место работы: Алтайский филиал ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»

Эл.почта: alageev1@mail.ru

В период 2006–2011 годы нами выполнено 95 операций типа Льюиса по поводу рака пищевода. Все операции сопровождалась двухзональной лимфодиссекцией D-2, 2-S. В 1 стадии проведено лечение 5 больным (5,3%), во IIa стадии — 29 (30,5%), IIb стадия — 7 (7,4%), III стадия — 27 (28,4%). IVa стадия — 27 (28,4%). К IVa стадии относились больные с местнораспространённым процессом. У этих пациентов в удаленных при лимфодиссекции в чревных лимфатических узлах были обнаружены метастазы.

36 больным (37,9%) лечение было ограничено только операцией (контрольная группа). В 59 случаях (62,1%) был проведён послеоперационный курс дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) на средостение $\Sigma=40$ гр. и 2–4 курса адьювантной химиотерапии цисплатин + 5-фторурацил (основная группа). Больные контрольной и основной групп были однородны по полу, возрасту, патоморфологическим характеристикам и по стадиям. У больных, получивших только оперативное лечение (контрольная группа), медиана выживаемости составила 14,2 месяца. При этом медиана выживаемости уменьшалась при увеличении стадии опухоли (I-IIa стадия — 25 мес, IIb-III ст. — 9,5 мес, IVa ст. — 8 мес). В группе пациентов с комплексным лечением медиана выживаемости составила 23,3 месяца. Разница с контрольной группой статистически значима. Среди пациентов с I–IIa стадией медиана выживаемости после комплексного лечения составила 25,3 месяца. Разница статистически незначима. Во 2-b — III стадиях медиана выживаемости увеличилась до 25,5 месяцев, в IVa стадии с послеоперационной химиолучевой терапией показатель выживаемости составил 19 месяцев, что статистически значимо выше медианы выживаемости в контрольной группе больных.

Выводы: Больным раком пищевода IIb, III, IVa стадий в послеоперационном периоде показано проведение химиолучевой терапии, которая позволяет улучшить отдаленные результаты лечения.

Морфологическая характеристика и клиническое значение разных типов сосудов в ткани регионарных лимфатических узлов у больных раком желудка.

Тишкова Е.Ю.

Место работы: Оренбургская государственная медицинская академия

Эл.почта: tishkova_evgeniy@mail.ru

Введение: Рак желудка (РЖ) является одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований. Основной причиной смерти от РЖ является возникновение метастазов. Идентификация маркеров, связанных с метастатическим потенциалом опухоли, важна как для планирования терапии, так и для прогнозирования результатов лечения. Одним из таких маркеров является ангиогенез. Большинство исследований при РЖ касается оценки ангиогенеза в опухоли или прилежащих тканях. Особенности ангиогенеза в регионарных лимфатических узлах (РЛУ) у больных РЖ изучены недостаточно.

Цель исследования: — дать морфологическую характеристику и клиническую оценку разным типам сосудов в ткани РЛУ у больных РЖ.

Материалы и методы: исследованы гистопрепараты РЛУ без метастазов у 32 больных РЖ. Срезы окрашивались гематоксилином Майера и эозином и иммуногистохимически с использованием антител к CD34. В ткани РЛУ проводили подсчет плотности микрососудов (ПМС, капилляры обычного строения) в корковом слое РЛУ; лимфоцитов в лимфоидных фолликулах (ЛФ); клеток, экспрессирующих CD34 в ЛФ РЛУ. Полуколичественным способом оценивали количество ЛФ в ткани РЛУ, наличие герминативных центров (ГЦ) в них, клеточной атипичности в ГЦ РЛУ, сохранность синусов, количество дилатированных капилляров и атипичных сосудов. Статистическая обработка результатов исследования проводилась с использованием программы «Статистика 6.0».

Результаты: Установлено, что плотность клеток, экспрессирующих CD34 в ЛФ ЛУ коррелирует с ПМС в корковом слое ЛУ ($r=0,483$, $p=0,005$), плотностью клеток в ЛУ ($r=0,550$, $p=0,01$), и количеством ЛФ в слизистой оболочке желудка (СОЖ) ($r=0,576$, $p=0,001$). Плотность клеток, экспрессирующих CD34 в ЛФ ЛУ была выше, при множественных ЛФ в СОЖ (7,21+2,91 и 13,47+6,45, соответственно при единичных и при множественных ЛФ в СОЖ, $p=0,006$).

В ткани РЛУ выявлены 3 типа сосудов, имеющих различную морфологию и клиническое значение: капилляры обычного строения, дилатированные капилляры и атипичные сосуды. ПМС в корковом слое ЛУ коррелировала со стадией РЖ ($r= -0,410$, $p=0,01$) и количеством метастазов в РЛУ ($r= -0,440$, $p=0,01$). ПМС была ниже при местнораспространенном РЖ (28,4+4,91, 32,5+13,32 и 23,79+6,193 микрососудов на УЕП, соответственно при стадиях T1–2N0M0, T3N0M0 и T2–4N1–2M0, $p1–3=0,02$) и множественных метастазах в РЛУ (29,8+8,51, 25,2+5,82 и 22,7+6,63 микрососудов на УЕП, соответственно при отсутствии, единичных и множественных MTS, $p1–3=0,001$).

Наличие множественных атипичных сосудов также коррелировало со стадией рака желудка ($r=0,390$, $p=0,04$) и 3-летней безрецидивной выживаемостью ($r=0,630$,

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА (КРОМЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА)

$p=0,002$). При этом для начальных стадий РЖ было характерно отсутствие атипичных сосудов в паракортикальном слое, тогда как при местно-распространенном РЖ они выявлялись чаще. При наличии множественных атипичных сосудов в ткани РЛУ отмечалось снижение 3-летней безрецидивной выживаемости с 87% до 42,9% ($p=0,03$). В то время как сохранность синусов в ЛУ связана с ее увеличением (83,8% и 57,1%, соответственно при сохранности и отсутствии синусов в РЛУ, $p=0,04$).

Выводы: Таким образом, полученные данные свидетельствуют о тесной связи лимфопролиферативных процессов в лимфатических узлах и слизистой оболочке желудка между собой и с процессами ангиогенеза. Происхождение атипичных сосудов остается неясным и требует дальнейших исследований. Считаем необходимым продолжить изучение связи плотности микрососудов в корковом слое ЛУ и сохранности синусов в них с факторами прогрессии РЖ.

Характеристика роста опухолевых клеток в HER2 положительных и HER2 отрицательных раках желудка

Борисенко Е.И.¹, Кочеткова О.В.², Шапошникова И.В.¹, Потапов Ю.Н.²

Место работы: ¹БУЗ ВО «ВОПАБ»; ²БУЗ ВО «ВОКОД», Воронеж, Россия

Эл. почта: potapov@vokod.vrn.ru

Цель: оценить некоторые биологические характеристики (пролиферативная активность, апоптоз) опухолевых клеток рака желудка в зависимости от HER2 статуса новообразования.

Материалы и методы: — материалом послужили злокачественные эпителиальные опухоли желудка, оперативно удаленные у 231 больного с I–III стадиями процесса. Мужчин — 131, женщин — 100. Средний возраст пациентов 63 года. После рутинного гистологического исследования и подтверждения диагноза карциномы желудка исследовали HER2 статус новообразования по стандартному алгоритму и методике. В опухолях с неопределенным HER2 статусом 2+ исследовали амплификацию гена HER2 методом гибридизации in situ (FISH). Пролиферативную активность опухолевых клеток оценивали по индексу Ki67-положительных ядер, а возможность вступать в p53-зависимый апоптоз по количеству опухолевых клеток с гиперэкспрессией белка mt p53.

Результаты: HER2-положительный статус опухоли выявлен у 20 из 191 (10,47%) больных с аденокарциномой желудка кишечного типа различной степени дифференцировки. Группе HER2 положительных раков была подобрана группа HER2 негативных опухолей, идентичная по степени дифференцировки новообразований и клинической стадии процесса по TNM. В HER2 положительных опухолях индекс пролиферации колебался от 50% до 90% при среднем значении $71,00\% \pm 4,36\%$. В HER2 негативных раках среднее значение Ki67 было $81,50\% \pm 3,52\%$ при разбросе от 60% до 95% ($p < 0,1$). Пролиферативная активность в группах высокодифференцированных аденокарцином и умеренно- и низкодифференцированных имела среднее значение 78,75% и 74,6% соответственно без учёта рецепторного статуса. Экспрессия mt p53 имела в 60% HER2+ и 40% HER2-. В группе высокодифференцирован-

ных и группе умеренно и низкодифференцированных аденокарцином mt p53 определялся в 25% и 67% случаев соответственно, независимо от Her2 статуса опухоли.

Заключение: большая часть раков желудка представлена аденокарциномами различной степени дифференцировки. Гиперэкспрессия HER2 имела место только в этой гистологической подгруппе у каждого 10 пациента. Не выявлено значимой зависимости между HER2-статусом рака и степенью дифференцировки опухоли, полом, возрастом пациентов.

Интенсивность пролиферации опухолевых клеток рака желудка в значительной мере коррелирует с HER2 статусом опухоли. В HER2 позитивных опухолях она ниже, чем в HER2 негативных новообразованиях.

Среди HER2+ опухолей ниже интенсивность пролиферации и ниже возможность к p53 зависимому апоптозу. В опухолевых клетках с HER2- рецепторным статусом несколько выше пролиферативная активность и способность к апоптозу.

Среди высокодифференцированных аденокарцином способность к апоптозу в 2,3 раза выше, чем в группе умеренно и низкодифференцированных аденокарцином, при одинаковой пролиферативной активности.

Значимой ассоциации между гиперэкспрессией мутантного p53 и степенью дифференцировки не выявлено как среди HER2+, так и среди HER2- опухолей желудка.

Корреляции между уровнем экспрессии Ki67 и степенью дифференцировки опухоли а в обеих группах нет.

Достоверной корреляции между величиной Ki67 и p53 не определяется в обеих группах.

Высокоинтенсивная фокусирующая ультразвуковая абляция рака поджелудочной железы: 3-летнее клиническое наблюдение

Ганьжов В. О., Соловов В. А.

Место работы: БУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»

Эл. почта: samarasdc@yahoo.com

Цель: оценить клиническую эффективность высокоинтенсивной фокусирующей ультразвуковой абляции (HIFU) для лечения рака поджелудочной железы.

Материалы и методы: У пациентки 35 лет во время ежегодного профилактического медицинского осмотра в июне 2011 года при ультразвуковом исследовании было выявлено образование поджелудочной железы. Жалоб не предъявляла. При дальнейшем обследовании (МРТ, пункционная биопсия под ультразвуковым контролем, определение опухолевых маркеров СА 19,9 и СА 242) был выставлен диагноз рак головки поджелудочной железы (2,3 x 1,9 см). Гистологическое заключение — умеренно-дифференцированная аденокарцинома.

В июле 2011 года была выполнена высокоинтенсивная фокусирующая ультразвуковая абляция опухоли. Лечение было выполнено на терапевтической системе ультразвуковой абляции FEP-BY02. Амбулаторно проведено шесть одночасовых сессий HIFU терапии. Анестезия не применялась.

Результаты: В послеоперационном периоде проводились ультразвуковые исследования, МРТ с контрастным усилением каждые шесть месяцев. Через 3 месяца объем опухоли уменьшился на 30%. Накопления контраста при МРТ

ОПУХОЛИ КОСТЕЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

не наблюдалось. Заключение МРТ — псевдокиста головки поджелудочной железы. Онкомаркеры СА 19,9 и СА 242 после лечения нормализовались.

Заключение: Таким образом, 3-х летнее наблюдение показало, что HIFU абляция является безопасным, эффективным методом лечения рака поджелудочной железы.

Гомоцистеин — потенциальный маркер фармакодинамической активности метотрексата

Стрижевская А. М., Байкова В. Н.

Место работы: ФГБУ «РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА» РАМН, Москва, Россия

Эл.почта: Strizhevsky@yandex.ru

Цель: Изучить возможность использования гомоцистеина (Hcy) в качестве маркера токсичности и эффективности терапии высокими дозами метотрексата детей с остеосаркомой.

Материалы и методы: в исследование включено 326 пациентов, возраст $13,4 \pm 4,1$ лет, получавших лечение протоколу лечения остеосаркомы «ОС-2006», разработанному и утвержденному в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. Концентрация гомоцистеина определялась на автоматическом анализаторе Vitros-5.1-FS с помощью стандартного набора реагентов, спектрофотометрия; метотрексат — на анализаторе TdxFlx («Abbot», США), методом ФПИА.

Результаты: при ВД Мtx, согласно протоколу НИИ ДОГ «ОС-2006», Мtx вводят в виде 4 часовой инфузии. Концентрация Hcy быстро возрастает за первые 4 часа терапии (с $5,4 \pm 1,5$ мкмоль/л до $9,5 \pm 3,2$ мкмоль/л). После окончания инфузии Мtx концентрация Hcy продолжает возрастать, к 24 час достигая значения $15,6 \pm 5,5$ мкмоль/л. На 24 час начинается введение антидота Мtx — лейковорина. После этого концентрация Hcy начинает снижаться, к 96 часу достигая значений $4,7 \pm 1,2$ мкмоль/л, т.е. становится ниже концентрации до начала терапии на $\pm 1,5$ мкмоль/л. При последовательном измерении Hcy на разных курсах ВД Мtx было выявлено, что с ростом номера курса наблюдаемые изменения концентрации становятся все менее выраженными — концентрация Hcy на каждый час ТЛМ Мtx ниже, чем на предыдущий, каждый последующий курс ВД Мtx начинается с более низкого значения Hcy, чем предыдущий.

Выводы: Hcy метаболически взаимосвязан с Мtx — чем выше концентрация Мtx, тем большее количество Hcy выбрасывается в кровь. При замедленном выведении Мtx Hcy накапливается в крови. Он может служить маркером фармакодинамического воздействия ВД Мtx. С каждым последующим курсом ВД Мtx выброс Hcy в сыворотку снижается. Это может быть следствием того, что реакция купируется за счет остаточного действия лейковорина.

Биокинетический анализ некоторых биохимических показателей при терапии высокими дозами метотрексата детей с остеосаркомой

Стрижевская А. М., Байкова В. Н.

Место работы: ФГБУ «РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА» РАМН, Москва, Россия

Эл.почта: Strizhevsky@yandex.ru

Цель: Рассчитать биокинетические параметры восстановления биохимических показателей на основе их длительного мониторинга при лечении ВД Мtx детей ОС.

Материалы и методы: в исследование включено 326 пациентов, возраст $13,4 \pm 4,1$ лет, получавших лечение протоколу лечения остеосаркомы «ОС-2006», разработанному и утвержденному в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. Биохимические показатели определялись на автоматическом анализаторе Pentra 400 (Hofiba, Франция).

Результаты: Для АЛТ, АСТ и ЛДГ восстановление нормального содержания соответствует экспоненциальной зависимости, и может быть описано уравнением вида $C = S \cdot \exp(-kt)$, что позволило рассчитать параметры биокинетики этих показателей. Данные свидетельствуют о том, что скорость восстановления показателей до нормы падает в ряду АСТ > АЛТ > ЛДГ. Таким образом, после введения Мtx активность ферментов цитолиза резко возрастает, но благодаря введению лейковорина и прочей сопроводительной терапии восстанавливается до показателей, позволяющих продолжать протокол лечения.

Было установлено, что с ростом номера курса ВД Мtx константа скорости для АЛТ имеет тенденцию к увеличению — в среднем до 0,40 сут⁻¹ Для ЛДГ значения констант скорости колеблются в интервале (0,15–0,35) сут⁻¹, имея тенденцию к снижению. Для АСТ не было выявлено зависимости константы скорости от курса лечения. Как и следовало ожидать, для АЛТ существует антибатный характер между изменениями k и C₀.

Вывод: Определение кинетических параметров показателей гепатотоксичности открывает возможности оценки продолжительности их восстановления до нормы на фоне антидотной терапии. Это, в свою очередь, позволяет определить оптимальный промежуток времени между введениями Мtx для минимизации токсичности при сохранении максимальной эффективности.

Особенности окисления Мtx в 7-гидроксиметотрексат при терапии ВД Мtx остеосаркомы у детей

Стрижевская А. М., Байкова В. Н.

Место работы: ФГБУ «РОНЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА» РАМН, Москва, Россия

Эл.почта: Strizhevsky@yandex.ru

Цель: Изучить особенности окисления Мtx при терапии ВД Мtx детей с ОС

Методы: включены данные о 46 детях в возрасте от 5 до 16 лет с ОС (средний возраст 12,2 лет), которые находились на лечении в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН с 2006 по 2013 гг. согласно протоколу комплексной химиотерапии ОС «ОС-2006», разработанному и утвержденному в НИИ ДОГ. Соотношение пациентов по полу мальчики –25, девочки –21. Всего проведено 342 курса ВД Мtx.

Результаты: Нарушения фармакокинетики Мtx, безусловно, могут быть обусловлены изменениями в его метаболизме. Для подтверждения этого предположения было проведено изучение изменений в концентрации его основного циркулирующего в крови метаболита — 7-ОН-Мtx. Для выявления метаболических особенностей превращения в печени Мtx в 7-ОН-Мtx при применении

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ВД Мtx крови использовали метод ВЭЖХ. Концентрация 7-ОН-Мtx быстро возрастала за первые 4 часа терапии — до окончания инфузии. С 4 часа начиналось постепенное снижение концентрации 7-ОН-Мtx. Снижение концентрации 7-ОН-Мtx происходит медленнее, чем для Мtx — на 96 час концентрация 7-ОН-Мtx еще составляла $5 \pm 2,6$ мкмоль/л. Тем не менее между Мtx и 7-ОН-Мtx существует тесная взаимосвязь — коэффициент корреляции равен $r=0,89$ ($p=0,0034$). При изучении концентрации 7-ОН-Мtx с 1 по 8 курс терапии ВД Мtx была выявлена следующая особенность. С 1 по 4 курс концентрация 7-ОН-Мtx на всех часах мониторинга значимо возрастала, но после 5 курса начала снижаться. Предположительно, это может быть результатом увеличившейся активности почечных и печеночных АТФ-связывающих белков-транспортеров, приводящей к усилению элиминации 7-ОН-Мtx. При замедленном выведении Мtx концентрация 7-ОН-Мtx возрастала на всех ключевых часах мониторинга, и для его полного выведения требовалось больше времени.

Вывод: Полученные данные согласуются с законами ферментативной кинетики. При нормальном выведении Мtx не была достигнута максимальная скорость реакции. При замедленном выведении Мtx достигается V_{max} при окислении Мtx в 7-ОН-Мtx.

По всей видимости, возникновение «плато» при замедленном выведении Мtx объясняются не только липофильным депонированием Мtx в различных органах, но и предельным достижением активности фермента АО.

Клиническая длительная стабилизация метастатического рака молочной железы с помощью Эрибулина

Манихас А. Г., Гринев И. А., Оганесян А. С., Долматов Г. Д., Манихас Г. М.

Место работы: Городской Клинический Онкологический Диспансер, Санкт-Петербург

Эл. почта: amanikhas@yandex.ru, evbukharova@mail.ru

Цель: Лечение больных с метастатическим раком молочной железы, ранее получивших несколько линий химиотерапии, представляет собой трудно решаемую задачу. Несмотря на широкое применение химиотерапии третьей и последующих линий, данные их количественной оценки их реального эффекта у пациенток с рефрактерной болезнью остаются скудными.

Эрибулин — новый противоопухолевый препарат, относящийся к ингибиторам динамики микротрубочек не-таксанового ряда. Эрибулин тормозит фазу роста микротрубочек, не влияя на фазу укорачивания, что приводит к формированию тубулиновых агрегатов, не обладающих функциональной активностью. Противоопухолевое действие эрибулина реализуется через тубулин-опосредованный антимитотический механизм, ведущий к блокаде клеточного цикла в фазах G2/M (стадии клеточного цикла GAP 2/митоза) и нарушению формирования митотических веретен, что, в итоге, приводит к апоптотической гибели клетки в результате длительной блокировки митоза.

Одобрение эрибулина Европейским агентством по лекарственным средствам в 2011 г. было основано на результатах исследования III фазы EMBRACE — первого иссле-

дования, в котором продемонстрировано значительное увеличение выживаемости больных распространенным раком молочной желез, ранее получившим антрациклины и таксаны. Кроме того, данные, полученные в исследовании 301, подтверждают целесообразность применения эрибулина для в более ранних линий химиотерапии метастатического рака молочной железы, чем для участников EMBRACE.

В период с 16 Ноября 2006 по 17 Ноября 2008 года 762 больных из 135 центров в 19 странах были рандомизированы на две терапевтические группы (508- в группу Эрибулина и 254 — в группу ЛВВ (лечение по выбору врача, чаще всего винорелбин, гемцитабин, капецитабин)) для участия в исследовании EMBRACE.

Исследование выполнило свою основную задачу, показав статистически значимое повышение общей выживаемости при лечении эрибулином по сравнению с ЛВВ. Так, в исследовании EMBRACE медиана общей выживаемости составила 13,2 мес в группе эрибулина и 10,5 мес в группе ЛВВ. Профиль токсических эффектов эрибулина был управляем и сходен с профилем других противоопухолевых препаратов, получаемых больными в исследовании. В двух группах частота серьезных нежелательных явлений, а также нежелательных явлений, потребовавших изменения дозы и отсрочки введения лекарственного средства, и смертельных нежелательных явлений была практически одинаковой.

Целью данного исследования являлся анализ эффективности и переносимости эрибулина у пациенток, получивших эрибулин в нашем диспансере.

Методы: С 2007 г 20 пациенток получили терапию эрибулином в условиях Городского клинического онкологического диспансера. Медиана возраста 57,5 лет (диапазон 43–74 лет). До лечения в рамках протокола 11 пациенток (55%) получили более 2 линий химиотерапии. Все больные ранее получали терапию антрациклинами, 17 (85%) — таксанами. Среднее количество курсов терапии эрибулином составило 8.

Результаты: У 3-х больных наблюдался частичный ответ, у 10-ти стабилизация процесса (минимальная длительная стабилизация составила 5,6 мес). Одна из больных получает лечение по настоящее время, пройдено более 80-ти курсов, максимальный эффект от лечения был достигнут после 31 курса, серьезных нежелательных явлений в ходе лечения отмечено не было.

Наиболее частыми нежелательными явлениями, выявленными у больных, являлись: нейтропения (у 7-ми пациенток), периферическая нейропатия (у 4-х), слабость (у 6-ти). У 3-х больных возникли нежелательные явления, не позволившие продолжить лечение в рамках протокола клинического исследования. Смертельных нежелательных явлений не было.

Заключение: В итоге, результаты, полученные в ГКОД, в совокупности с результатами других центров показали, что эрибулин безопасен и существенно увеличивает общую выживаемость женщин с метастатическим раком молочной железы, получивших, как минимум, две линии химиотерапии метастатического заболевания, по сравнению с другой доступной химиотерапией.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Длительное применение Фулвестранта в повседневной практике

Возный Э.К., Галкин М.М., Попов А.Ю., Астраханкина Т.А., Гришуненкова Е.П., Скворцова Т.Н., Яковлева Е.С., Гриднев Д.И.

Место работы: Городская клиническая больница № 57, Москва

Эл. почта: oncohospital@gmail.com

Цель: Изучение эффективности и токсичности эндокринотерапии Фулвестрантом.

Материалы и методы: В анализ включены результаты лечения 53 пациенток от 48 до 80 лет (медиана 62 года) с местно-распространенным и диссеминированным раком молочной железы, получавших Фулвестрант в дозе 250 мг 1 раз в 28 дней, с марта 2008 года по февраль 2014 года. В настоящее время 8 первичных пациенток в нашем отделении получают препарат в новом режиме — в дозе 500 мг 1, 15, 29 дни и далее каждые 4 недели (в настоящий анализ не включены).

Практически все имели сопутствующую и фоновую патологию (ХИБС. Атеросклеротический кардиосклероз. Мерцательная аритмия. Гипертоническая болезнь. ХОБЛ. Хронический гастродуоденит. Хронический панкреатит. ЖКБ. Хронический пиелонефрит. МКБ. Варикозная болезнь вен нижних конечностей. Постромботическая болезнь нижних конечностей. Сахарный диабет. Узловой зоб. Гипотиреоз. Ожирение. Ревматоидный артрит. Катаракта. Глаукома. Остеохондроз позвоночника. Психосоматическое заболевание.).

У 35 (66%) пациенток опухоль была с ER+PgR+ рецепторным статусом, у 13 (25%) с ER+PgR- и у 5 (9%) с ER-PgR+. HER2 позитивный статус выявлен у трёх (6%).

За период наблюдения проведено от 5 до 59 введений препарата (от 5 до 8–19, от 9 до 12–16, от 13 до 19–8, от 20 до 25–4, от 26 до 30–3, 31 и более введений 4 пациенткам).

В I линии Фулвестрант получали 21 (40%) пациентка, во II — 27 (51%), в III и IV — 5 (9%).

Результаты: Частичная регрессия опухолей зафиксирована в 5,7%, стабилизация процесса в 77,3% случаев, у 17% зарегистрировано прогрессирование заболевания. Т.о., клиническая эффективность составила 83%.

Медиана времени до прогрессирования составила 10 месяцев (I линия — 12, II линия — 10, III–IV линии — 8, HER2+ — 8 и HER2- — 10 месяцев). Медиана выживаемости от начала терапии Фулвестрантом — 23 месяца (I линия — 23, II линия — 24, III–IV линии — 17, HER2+ — 9 и HER2- — 23 месяца). А медиана общей продолжительности жизни от момента постановки диагноза — 87 месяцев (I линия — 59, II линия — 93, III–IV линии — 72, HER2+ — 60 и HER2- — 86,5 месяцев).

В конечном результате 19 (35,8%) пациенток живы на момент анализа, из них 4 продолжают лечение Фулвестрантом и 15 получают следующие линии терапии.

Побочные явления не превышали II ст. и наблюдались у 42 пациенток. Основную часть составили приливы I ст. у 21 пациентки, II ст. — у 2. Умеренные боли в месте инъекции продолжительностью до 3 суток отмечали 14 пациенток. Контролируемое повышение АД зафиксировано в 5 наблюдениях.

Заключение: Фулвестрант эффективен у пациентов с местно-распространенным и диссеминированным ра-

ком молочной железы с экспрессией гормональных рецепторов, независимо от HER2 статуса, что позволяет длительно контролировать болезнь. Препарат может применяться как в I, так и в последующих линиях эндокринотерапии, независимо от предшествующего противоопухолевого лечения. Имеет безопасный и контролируемый профиль токсичности, что снижает число противопоказаний к лечению пожилых пациентов этой нозологии, отягоченных сопутствующими заболеваниями.

Результаты 1-го этапа международного двойного слепого рандомизированного исследования препарата VCD-022 по сравнению с препаратом Герцептин® в сочетании с паклитакселом у больных метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией Her2/neu

Игнатова Е.О.¹, Фролова М.А.¹, Бурдаева О.Н.², Нечаева М.Н.², Печень А.П.³, Копн М.В.⁴, Удовица Д.П.⁵, Котив Б.Н.⁶, Чубенко В.А.⁷, Строяковский Д.Л.⁸, Шевелева Л.П.⁹, Хоринк А.В.¹⁰, Прокопенко Т.И.¹⁰, Шаповалова Ю.С.¹¹; Жевакова И.А.¹¹; Тюляндин С.А.¹

Место работы: ¹РОНЦ им Н.Н. Блохина, г. Москва; ²ГУЗ «Архангельский областной клинический онкологический диспансер», г. Архангельск; ³БУЗ ОО «Орловский онкологический диспансер», г. Орел; ⁴ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», г. Самара
Эл. почта: md.ignatova@gmail.com

Цель: В рамках многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования была изучена фармакокинетика (ФК) и безопасность препарата VCD-022 (трастузумаб, ЗАО «БИОКАД», Россия) по сравнению с препаратом Герцептин® (трастузумаб, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария), оценка эффективности не входила в задачи промежуточного анализа, результаты которого представлены. VCD-022 и Герцептин® применялись в комбинации с паклитакселом у пациенток с HER2 (+) метастатическим раком молочной железы (HER2 (+) мРМЖ).

Материалы и методы: В исследование было включено 26 женщин с HER2 (+) мРМЖ в возрасте от 29 до 71 года (12 — в группу исследуемого препарата VCD-022, 14 — в группу Герцептин®). На момент подготовки промежуточного анализа, все пациентки получили 1 курс терапии по схеме VCD-022 или Герцептин® 8 мг/кг внутривенно капельно и паклитаксел 175 мг/м² внутривенно в 1 день трехнедельного курса, и продолжают лечение по той же схеме с использованием трастузумаба в дозе 6 мг/кг (обязательным в исследовании является проведение 6 курсов терапии). Рандомизация в группы производилась в соотношении 1:1. Первичной конечной точкой для оценки ФК была площадь под кривой «концентрация-время» до 504 ч (AUC_{0–504}), вторичными — Smax, T_{1/2} и Tmax, безопасность оценивалась на основании частоты нежелательных явлений (НЯ), после первого введения трастузумаба, соответственно.

Результаты: Среди нежелательных явлений (НЯ) наиболее часто встречалась гематологическая токсичность, миалгия, артралгия и тошнота. Большинство зарегистриро-

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ванных НЯ имели легкую и умеренную степень по СТСАЕ 4.03 и были обусловлены проведением миелосупрессивной химиотерапии. За исключением повышения уровня АСТ, которое наблюдалось чаще в группе Герцептин®, статистически значимых различий по частоте НЯ между группами не было выявлено. Зарегистрировано два серьезных нежелательных явления: 1/12 (8,3%) в группе исследуемого препарата BCD-022 (пневмония) и 1/14 (7,1%) в группе Герцептин® (фибрилляция предсердий). При сравнении все фармакокинетические показатели, включая первичную конечную точку (AUC₀₋₅₀₄) и вторичные конечные точки (C_{max}, T_{1/2} и T_{max}) исследуемого препарата BCD-022 и Герцептин® не имели статистически значимых отличий.

Заключение: BCD-022 (трастузумаб) по своему профилю безопасности и фармакокинетическим свойствам полностью соответствует оригинальному препарату трастузумаба Герцептину® и может быть рекомендован для дальнейшего клинического изучения.

Вариант химиолучевого лечения в комплексной терапии

Ярыгин М.Л., Одинцов С.В., Чуприк-Малиновская Т.П., Виноградова Н.Н., Ярыгин Л.

Место работы: ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой»

Эл.почта: taKa-26@mail.ru

Задача исследования: Сочетание хирургического, лекарственного и лучевого методов является необходимыми компонентами эффективного лечения больных раком молочной железы. Даже при первой стадии, назначение адъювантной химиотерапии улучшает отдаленные Результаты: Лучевая терапия показана при органосохраняющих операциях и при местно-распространенном процессе после выполнения радикальных мастэктомий. Разнообразие схем лечения, очередность их использования широко обсуждаются в литературе. Целью сообщения является оценка результатов использования схемы комплексного лечения больных раком молочной железы применяемой в Центральной клинической больнице.

Материал и метод: В период с 2011 по 04.2014 года в отделении онкологии ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД П РФ проведено лечение 96 больных раком молочной железы IIb-IIIc стадии в возрасте от 40 до 86 лет, которым проведена следующая схема лечения: радикальное хирургическое вмешательство с подмышечной лимфаденэктомией (радикальная резекция или мастэктомия). В послеоперационном периоде — 4 курса химиотерапии по схеме ФАК (в стандартных дозировках), лучевая терапия на область оставшейся части молочной железы или рубца и зоны регионарного метастазирования до суммарных доз 50Гр и 4 курса химиотерапии по схеме АТ (антрациклины + таксол в стандартных дозировках). В дальнейшем назначалась гормональная и/или таргетная терапия по показаниям (в зависимости от показаний иммуногистохимического исследования опухоли молочной железы).

Результаты: Анализ результатов лечения показал удовлетворительную переносимость лечения и хорошие непосредственные Результаты: Ни у одной больной не отмечено развитие лейко-тромбоцитопении, отсутствовали

осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, а также постлучевые осложнения. За 2-х летний период наблюдений не отмечено развитие рецидива или прогрессирования заболевания.

Выводы: Методика чередования химиотерапевтического и лучевого компонентов лечения, проводимых в плане адъювантного воздействия после радикальных операции с местно-распространенными стадиями при раке молочной железы позволяют улучшить непосредственные результаты лечения и их переносимость. Внедрение новых технологий лучевой терапии позволяет индивидуализировать лечение на основе использования объемного трехмерного планирования и визуализации полей облучения в реальном пучке излучения. Прецизионность дозиметрического планирования способствует уменьшению частоты лучевых реакций и возможных осложнений.

Эрибулин в лечении метастатического рака молочной железы у антрациклин- и таксан-предлеченных пациенток

Л.В. Манзюк, Е.И. Коваленко, Е.В. Артамонова.

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

Эл.почта: eikovalenko@mail.ru, evbukharova@mail.ru

Цель: Эрибулин — новый нетаксановый ингибитор микротрубочек. Целью данного исследования было оценить эффективность и переносимость Эрибулина при метастатическом HER2-негативном раке молочной железы (мРМЖ) после применения антрациклинов и таксанов.

Методы: В мультицентровом международном исследовании эрибулина III фазы приняло участие 10 пациенток из нашего центра. Все пациентки ранее получали ХТ антрациклинами и таксанами. Средний возраст составил 55 лет (43–71), состояние по ECOG 0–2. У 6 (60%) пациенток опухоль была РЭ/РП-положительной, у 4 (40%) — тройной-негативной. 8 больных (80%) имели висцеральные МТС. Поражение 1 зоны отмечено у 2 (20%) пациенток, 2-х зон — у 2 (20%), 3-х и более — у 6 (60%). Эрибулин вводился в стандартной дозе 1,4 мг/м² в/в в 1-й и 8-й дни 21-дневного цикла. У 6 (60%) пациенток эрибулин применялся в третьей линии ХТ мРМЖ, у 3 (30%) — во второй и у одной (10%) — в первой. Всего проведено 49 курсов ХТ (медиана 4). Эффективность лечения оценивалась каждые 6 недель.

Результаты: Объективный эффект отмечен в 2-х наблюдениях: у 1 больной с ЭР+ РМЖ с поражением периферических лимфоузлов зафиксирована ПР и у 1 больной тройным-негативным РМЖ с поражением легких, костей после 4-го курса достигнута ЧР. Длительность регрессий составила 9 и 4 мес. соответственно. Стабилизация процесса отмечена в 5 (50%) наблюдениях, прогрессирование — в 3 (30%). Медиана времени до прогрессирования составила 12 недель (6–52 нед.).

Наиболее частым видом токсичности была гематологическая. Нейтропения III–IV ст. зарегистрирована у 5 (50%) пациенток в 5 (10,2%) циклах, лейкопения III ст. — у 4 (40%) в 4 (8,2%) циклах. Фебрильной нейтропении не было. Одна (10%) пациентка отмечала слабость II ст и 1 (10%) — боль в животе II ст. Редукция дозы препарата вследствие токсичности потребовалась у 4 (40%) пациенток в 4 (8,2%) циклах, отсрочка очередного введения

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

препарата — у 1 (10%) больной. Повторных редукций не требовалось. В целом препарат хорошо переносился, ни в одном случае лечение не было прекращено из-за токсичности.

Заключение: Эрибулин в настоящее время является препаратом выбора при мРМЖ после применения антрациклинов и таксанов. Препарат эффективен и хорошо переносится у этой неблагоприятной категории пациенток.

Результаты применения комбинации Карбоплатина с Паклитакселом в лечении больных трижды-негативным метастатическим раком молочной железы

Сторожакова А.Э., Владимирова Л.Ю., Сторожакова А.Э., Попова И.Л., Абрамова Н.А., Льянова А.А.

Место работы: Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, г. Ростов-на-Дону, Россия.

Эл.почта: maymur@list.ru

Цель: Исследование предпринято для оценки эффективности и безопасности применения комбинации карбоплатин+паклитаксел для химиотерапии трижды-негативного метастатического рака молочной железы.

Материалы и методы: В исследование, проводимое с 2009 по 2013 г., включались пациентки с верифицированным трижды-негативным метастатическим раком молочной железы с множественными метастазами более чем в 2 висцеральных органа, в удовлетворительном общем состоянии (ECOG \leq 2), с удовлетворительными показателями функции печени, почек и костномозгового кровообращения, без метастатического поражения головного мозга. Паклитаксел в дозе 175 мг/м² и карбоплатин AUC5 вводились в 1 день 21-дневного цикла, проводили до 6 курсов химиотерапии. Оценивались частота противоопухолевого ответа, общая и безрецидивная выживаемость и безопасность проводимой терапии.

Результаты: В исследование была включена 81 пациентка, средний возраст 54,9 \pm 3,4 лет. 1 линия терапии была у 35,8% (29) пациенток, 2 линия — у 64,2% (52). Все пациентки имели множественные метастазы более чем 2 локализаций: легкое 64,2% (52), отдаленные лимфоузлы 54,3% (44), кости 59,3% (48), печень 72,8% (59). Общий противоопухолевый ответ составил 80,2% (65): 6,2% (5) — полная регрессия, 24,5% (20) — частичная регрессия, 49,4% (40) — стабилизация.

Отмечены следующие токсические проявления: тошнота 1/2 степени — 51,9% (42), рвота 2 степени на 13,6% (11), общая слабость 1/2 степени на 54,3% (44), оссеалгии 1/3 степени — 69,1% (56), нейтропения 2/3 степени — 32,1% (26). Эти осложнения купировались самостоятельно или подавались медикаментозной коррекцией, не требовали снижения доз и удлинения интервала. В 1 линии химиотерапии медиана общей выживаемости составила 13,3 \pm 2,4 мес., медиана безрецидивной выживаемости — 7,4 \pm 1,5 мес. Во 2 линии химиотерапии медиана общей выживаемости составила 8,2 \pm 1,8 мес., медиана безрецидивной выживаемости — 4,6 \pm 0,9 мес.

Заключение: Комбинация паклитаксела и карбоплатина продемонстрировала хорошую эффективность в сочета-

нии с умеренной контролируемой токсичностью. Можно рекомендовать применение данной комбинации более широко в 1–2 линии терапии у пациенток с множественными висцеральными метастазами трижды-негативного метастатического рака молочной железы.

Комбинация карбоплатина и гемцитабина в лечении люминального В HER2-негативного метастатического рака молочной железы

Льянова А.А., Владимирова Л.Ю., Попова И.Л., Абрамова Н.А., Сторожакова А.Э.

Место работы: Ростовский Научно-Исследовательский Онкологический Институт

Эл.почта: blackswan-11@mail.ru

Цель: Исследование проведено с целью изучения возможности применения схемы гемцитабин и карбоплатин в 3-й линии при лечении люминального В HER2-негативного подтипа метастатического рака молочной железы.

Материалы и методы: В исследование были включены пациентки с верифицированным метастатическим раком молочной железы (люминальный В HER2-негативный подтип), с исходной распространенностью процесса T2–4N0–2M0, в удовлетворительном общем состоянии (ECOG \leq 2), с адекватной функцией печени, почек, костного мозга, прогрессирующие после 2 линий химиотерапии с антрациклинами и/или таксанами. Проводили от 2-х до 6 курсов 21-дневных курсов химиотерапии: Гемцитабин в дозе 1000 мг/м² в 1 и 8 дни, карбоплатин AUC 6 в 1 день. Терапию продолжали до достижения максимального эффекта или прогрессирования.

Результаты: В исследование вошли 38 пациенток. Средний возраст больных 51,8 \pm 2,7. Женщины старше 50 лет составили 84%. Менструальная функция была сохранена у 34% больных.

Результаты: Общий ответ на лечение составил 76,3% (29 пациенток), из них в 13% (5) наблюдений отмечена полная ремиссия, в 18,4% (7) — частичная ремиссия, в 44,7% (17) — стабилизация. 28 пациенток (73,6%) живы на момент написания тезисов. При изучении токсичности проводимой химиотерапии нами было проанализировано 208 курсов ХТ. Из проявлений клинически значимой гематологической токсичности отмечены лейкопения 3 ст. в 16,8% случаев (35) и 4 ст. — в 5,2% (12) степени, тромбоцитопения 0 в 6,2% (13), случаев фебрильной нейтропении отмечено не было. Из негематологических осложнений преобладали тошнота 1–2 ст. — 37,5% (78), рвота 2 ст. — 12,5% (26) Медиана общей выживаемости составила 18,6 \pm 2,3, медиана бессобытийной выживаемости — 8,3 \pm 2,1.

Выводы: схема карбоплатин и гемцитабин в 3 линии химиотерапии люминального В HER2-негативного подтипа метастатического рака молочной железы обладает удовлетворительной эффективностью и контролируемой токсичностью.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Клинический случай применения эрибулина в виде монотерапии у молодой пациентки с метастатическим раком молочной железы с устойчивыми метастазами в кости и печени и с прогрессирующими метастазами кожи

Миташок И.

Место работы: Ростовский Научно-Исследовательский Онкологический Институт, Ростов

Эл.почта: evbukharova@mail.ru

Цель: Описать собственный клинический опыт применения эрибулина у пациентки 30 лет с местно-распространенной первичной опухолью молочной железы и отдаленных множественных метастазах в кожу, кости и печень.

Материалы и методы: Пациентка имела рецепторный статус: ER + PR + HER2-. Ki67 высокий. Химиотерапия начата в октябре 2010 года. Пациентка получила антрациклины в 1-й линии терапии и таксан во 2-й линии терапии метастатического заболевания; эрибулин был назначен в 5-й линии химиотерапии метастатического заболевания. Пациентка получала 1,4 мг/м² эрибулина мезилата IV на 1ый и 8ой день 21-дневного цикла в виде монотерапии. В общей сложности было проведено 6 циклов с эрибулином с сентября по декабрь 2013.

Результаты: Перед назначением эрибулина у пациентки имелись множественные метастазы кожи в районе грудной клетки и обеих молочных желез; множественное поражение костей позвоночника, ребер, грудины, лопаточной кости и нижней челюсти; множественные поражения печени. Метастазы кожи были от 0,5 до 3,5 см с местами слияния друг с другом на фоне тяжелой инфильтрации, изъязвления. Через 6 циклов применения эрибулина метастазы кожи регрессировали до максимального размера в 1,5 см, инфильтрация кожи и язвы исчезли. Костные метастазы и метастазы печени были стабилизированы. Системный и локальный ответ на терапию оценивался с помощью RECIST как частичный. Лейкопения 4 степени и нейтропения 3 степени согласно СТСАЕ наблюдались после второго цикла эрибулина, оба побочных эффекта разрешились без лечения. В настоящий момент пациентка не получает никакой противоопухолевой терапии, регрессия сохранилась в течение 5 месяцев после окончания терапии эрибулином.

Заключение: Монотерапия эрибулином для лечения метастатического рака молочной железы с множественным поражением кожи даже в 5-й линии химиотерапии позволила достичь частичного ответа и продолжительности регрессии, по меньшей мере, 8 месяцев, без значительной токсичности. Качество жизни пациентки также улучшилось после регрессии поражений кожи.

Влияние препарата Резорба на динамику маркера костной резорбции P1NP у больных с костными метастазами рака молочной железы

Снеговой А.В., Манзюк Л.В.

Место работы: ФГБУ РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН, Москва

Эл.почта: drsneg@gmail.com

Цель: оценка влияния противоопухолевого лечения с включением препарата Резорба (золедроновая кис-

лота) на динамику маркера костной резорбции — P1NP (N-концевой телопептид проколлагена 1 типа) в сыворотке крови у больных с костными метастазами рака молочной железы.

Материалы и методы: в исследование включены 33 пациентки с впервые выявленными метастазами в кости, которые не получали ранее остеомодифицирующие агенты (ОМА). Множественные метастазы (>3-х очагов) выявлены у 9 больных, единичные — у 20. Одновременно со специфическим противоопухолевым лечением (ХТ и/или ГТ) больным начиналась костнонаправленная терапия Резорбой по 4 мг внутривенно 15 мин. инфузия 1 раз в 4 недели (1-й, 28-й, 56-й дни и т.д.) Перед первым и после 3-го введения Резорбы, на 15 неделе лечения, определялся уровень P1NP в сыворотке крови. По исходному уровню маркера, определяющего риск развития скелетных осложнений, больные были разделены на три группы: I — нормальный уровень P1NP (<35 нг/мл) — хороший прогноз — 5 б-х; II — умеренно повышенный P1NP (>35<95 нг/мл) — умеренный риск — 20 б-х; III — высокий уровень P1NP (>95 нг/мл) — высокий риск — 8 б-х. Эффективность Резорбы оценивалась по динамике уровня P1NP на 15 неделе после 3-х введений.

Результаты: В процессе лечения отмечена следующая динамика P1NP: у 4 из 5 пациенток в I гр. уровень маркера остался в норме, у 1 больной повысился (> 95 нг/мл) и она перешла в III группу высокого риска. Во II гр. у 14 из 20 больных уровень P1NP нормализовался, они перешли в I гр., у 2 больных показатель остался на том же уровне, а у 4 — отмечен рост маркера, они перешли в III гр. высокого риска. В III группе у 2 из 8 больных уровень маркера нормализовался, у 5 снизился и они перешли в группу умеренного риска, еще у одной больной маркер остался на том же уровне. Таким образом, количество больных с нормальным уровнем маркера увеличилось с 5 до 20.

В целом, по результатам лечения 33 пациенток, снижение уровня P1NP отмечено у 28 (84,8%) б-х, включая его нормализацию у 20 (60,7%). Увеличение уровня маркера на фоне лечения отмечено у 5 (15,2%) б-х. Маркер не изменился у 7 (21,2%) пациенток.

Заключение: Полученные в ходе исследования результаты подтверждают способность препарата Резорба снижать уровень костной резорбции у больных с метастазами в кости рака молочной железы при проведении лекарственного лечения.

Гинекологическая патология у больных с гормонозависимой формой рака молочной железы

Киселева М.В., Денисов М.С., Малинова И.В.

Место работы: ФГБУ МРНЦ Минздрава РФ, г. Обнинск, отделение новых медицинских технологий

Эл.почта: maksim-denisov@mail.ru

Введение: Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре заболеваемости женского населения большинства экономически развитых стран. Согласно данным официальной статистики, ежегодно отмечается увеличение числа впервые диагностируемых случаев РМЖ. По данным РОНЦ РАМН (2009 г.), у 61% больных в первичной опухоли содержатся рецепторы эстрогенов, что является

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

показанием к назначению гормонотерапии у данной категории больных. Проведение гормонотерапии может индуцировать развитие различной патологии эндометрия, что связано с диссоциацией рецепторов эстрогенов (РЭ) в клетках опухоли молочной железы и эндометрия. Согласно рекомендациям ESMO (2011г) золотым стандартом гормонотерапии РМЖ является применение селективных модуляторов эстрогеновых рецепторов (SERM). В клинической практике до сих пор отсутствует единое мнение по тактике ведения женщин, принимающих SERM. Противоречивыми остаются вопросы динамического наблюдения и показаний к применению инвазивных вмешательств, в том числе и с диагностической целью.

Целью нашего исследования явилось изучение состояния эндометрия у женщин гормонозависимой формой рака молочной железы до лечения и определение тактики обследования и ведения таких пациентов.

Материал и методы исследования: Нами было проведено ретроспективно и проспективно комплексное обследование 145 пациенток с гормонозависимой формой рака молочной железы. Средний возраст больных составил 48 лет. Морфологическая верификация диагноза РМЖ получена в 100% наблюдений. У большинства пациенток установлена I–II стадия заболевания (I стадия (24 больные) — 22,8% и II стадия (40 больных) — 38,0% соответственно), в 41 наблюдений (39,6%) III стадия. Среди гистологических вариантов преобладал аденогенный инвазивный протоковый рак молочной железы (72–73,5%). Гормонозависимость подтверждена ИГХ исследованием во всех случаях. Распределение пациентов было следующим: слабopоложительная реакция к рецепторам эстрогенов была выявлена у 20 больных; умеренная у 45 больных; выраженная у 80 больных. При изучении менструальной и репродуктивной функции каких-либо особенностей по сравнению с общей популяцией выявлено не было. Для выявления патологии эндометрия нами использовались клинико-анамнестические данные, трансвагинальное УЗИ, аспирационная биопсия, гистероскопия, фракционное диагностическое выскабливание с последующим морфологическим исследованием. Исследования проводились до начала лечения основного заболевания.

Результаты: На основании клинико-анамнестических данных, данных трансвагинального УЗИ, морфологического исследования у 98 (67,6%) обследованных пациенток была выявлена сопутствующая гинекологическая патология. По характеру выявленной патологии эндометрия обследованные больные распределились следующим образом: гиперплазия эндометрия имела место у 43 (29,6%) больных, миома матки в сочетании с аденомиозом встречалась у 52 (35,8%) больных, у 2 (1,4%) пациенток диагностирован рак эндометрия.

Выводы: Учитывая необходимость проведения гормонотерапии у больных с гормонозависимой формой РМЖ, а так же, принимая во внимание её негативное воздействие в плане развития гиперпластических процессов эндометрия — у всех пациенток с гормонозависимой формой РМЖ до начала лечения необходимо исследовать состояние эндометрия с применением объективных, инструментальных, цитологических и иммуногистохимических, при необходимости, гистологических методов исследования.

Состояние свободнорадикальных процессов в ткани опухоли молочной железы и ее перифокальной зоне в зависимости от варианта химиотерапии

Франциянц Е. М., Кечеджиева С. М., Шихлярова А. И., Ткаля Л. Д.

Место работы: ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

Эл. почта: super.gormon@yandex.ru

Цель исследования: изучить влияние неoadьювантной полихимиотерапии (ПХТ), модифицированной оптико-магнитным излучением, на состояние процессов ПОЛ в ткани опухоли молочной железы и ее перифокальной зоны.

Материалы и методы: Контрольную группу составили 30 больных раком молочной железы, которые получали стандартную системную неoadьювантную ПХТ. Основную группу, составили 30 женщин с местно-распространенным раком молочной железы, подвергавшихся неoadьювантной ПХТ с экстракорпоральной фотохромомагнитной обработкой крови. С помощью физиотерапевтического аппарата «Градиент-3» воздействовали на кровь (100 мл) одновременно красным светом, длиной волны 670нм, дозой 1–5 Дж/см² и магнитным полем, индукцией 5 мТл, частотой 0,3Гц в течение 3–5 минут, после чего вводили больной со скоростью 30–40 капель в минуту в 1-й и 8-й дни каждого курса лечения.

Медиана возраста оставила 54,6±2,2 г. Гистологическое строение опухоли в обеих группах больных — инфильтрирующий протоковый рак. Стадия — IIIA, IIIB. Суммарные дозировки химиопрепаратов составили: доксорубин — 200 мг/м², 5-фторурацил — 3000 мг/м², циклофосфан — 2400 мг/м².

Исследовали активность свободнорадикальных процессов по уровню накопления продуктов ПОЛ — МДА, витаминов А и Е и антиокислительных ферментов — супероксиддисмутазы (СОД), каталазы и глутатионпероксидазы (ГПО) в образцах ткани опухоли молочной железы и соответствующей перифокальной зоне не подвергавшихся лечению и при различных вариантах химиотерапии.

Результаты: В ткани опухоли больных основной группы содержание МДА увеличилось по сравнению с показателем без лечения в 2,1 раза и практически не отличалось от показателя в интактной ткани молочной железы. Уровень витаминов А и Е не претерпели значимых изменений по сравнению с показателем без лечения и оставались в среднем в 2,5 раза ниже, чем в интактной ткани. Вместе с тем, уровень коэффициента соотношения витаминов Е и А достиг нормативных значений. После ПХТ, усиленной оптико-магнитным воздействием, отмечено повышение в ткани опухоли активности каталазы в 1,6 раза по сравнению с показателем без лечения. На 24,5% увеличилась активность СОД, и в 2,1 раза снизилась активность ГПО. В связи с этим, величина коэффициента СОД/ГПО увеличилась в 2,6 раза по сравнению с таковым в ткани опухоли без лечения и достоверно не отличалась от нормальных значений, а коэффициент СОД/каталаза снизился на 21,5% по отношению к таковому в ткани опухоли без лечения и также достоверно не отличался от показателя в интактной ткани.

Значимые изменения практически всех изучаемых параметров отмечены и в перифокальной зоне опухоли после

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

ПХТ, сочетанной с оптико-магнитным воздействием. До нормативных величин возрос уровень витаминов А и Е, а также коэффициент их соотношения. После лечения в перифокальной зоне достоверно не отличались от соответствующих показателей в интактной ткани активность СОД, каталазы и глутатионпероксидазы. В этой связи показатели коэффициентов СОД/каталаза и СОД/ГПО также достоверно не отличались от показателей в интактной ткани.

В ткани злокачественной опухоли больных контрольной группы содержание МДА увеличилось по сравнению с показателем без лечения на 38,7%, но оставалось ниже показателя в интактной ткани молочной железы в 1,8 раза. Уровень витаминов А и Е по сравнению с показателем без лечения снизился в среднем в 2,6 раза и стал в 5,4 раза и 8,1 раза соответственно ниже, чем в интактной ткани. Вместе с тем, уровень коэффициента соотношения витаминов Е и А не претерпел значимых изменений относительно показателя без лечения. После системной химиотерапии не отмечено изменения в ткани опухоли активности каталазы и ГПО, а активность СОД снизилась в 1,7 раза. При этом величина коэффициентов СОД/ГПО и СОД\каталаза снизилась по сравнению с показателем без лечения в 1,6 раза и 1,9 раза соответственно.

В перифокальной зоне опухоли контрольной группы в отличие от значений в соответствующей ткани после ПХТ, сопряженной с воздействием оптико-магнитного излучения, отмечено падение уровня витаминов А и Е в 2,3 раза и 4,7 раза соответственно. Снизилась относительно показателей без воздействия химиотерапии и активность всех антиокислительных ферментов: СОД- в 2,8 раза, каталазы — в 1,6 раза и ГПО — в 6 раз. И в такой ситуации величина коэффициента СОД/ГПО стала выше показателя и в ткани перифокальной зоны опухоли без лечения, и в интактной ткани молочной железы в 2,3 раза и 1,5 раза соответственно, а величина коэффициента СОД/каталаза, напротив, ниже в 1,8 раза и 1,5 раза соответственно.

Полученные результаты указывают на то, что под действием ПХТ, сопряженной с воздействием оптико-магнитного излучения, происходит модуляция активности антиокислительных ферментов, сопровождаемая нормализацией коэффициентов их соотношения, в ткани опухоли и ее перифокальной зоне. Изменение естественного каскада антиокислительных ферментов в любую сторону влечет за собой образование более или менее реакционноспособных радикалов кислорода. Биологическая выгода элиминирования супероксид-анион радикала с помощью СОД в условиях дефицита каталазы и пероксидазы сомнительна, так как образующийся гидроксил-анион радикал является более агрессивным соединением (Меньщикова Е.Б. и соавт., 2006). И, напротив, снижение активности СОД на фоне нормальной или повышенной активности каталазы и пероксидазы влечет за собой нарушение передачи клеткой сигнала, следовательно, отсутствие обратной связи и нарушение подчинения ее метаболизма агентам центральной регуляции. Важным является и тот факт, что ПХТ+ОМИ способствует нормализации коэффициентов соотношения витаминов-антиоксидантов в мембранах опухоли и ее перифокальной зоне, что

способствует восстановлению уровня их окисляемости, а, следовательно, и проницаемости.

Особенно важными в понимании противоопухолевой эффективности полихимиотерапии, сочетанной с оптико-магнитным воздействием, считаем результаты изучения свободнорадикальных и антиокислительных процессов в перифокальной зоне опухоли. До начала лечения их состояние указывало на нарушение механизма тканевого контроля пролиферации в ткани опухоли со стороны перифокальной зоны как надклеточной системы. Нормализация после проведенной полихимиотерапии, сочетанной с оптико-магнитным воздействием, показателей свободнорадикальных процессов в ткани, прилежащей к очагу злокачественного роста, способствовало восстановлению межклеточных взаимодействий и могло ограничить распространение опухоли.

Применение предложенного способа терапии у больных местнораспространенным раком молочной железы улучшало непосредственные результаты лечения за счет: увеличения общего регрессионного ответа относительно стандартной полихимиотерапии на 20% ($P < 0,05$), снижения случаев прогрессирования процесса в 3,5 раза, общих токсических реакций, и повышало трехлетнюю общую и бессобытийную выживаемость до 97% и 93,5% больных.

Заключение: Использование ПХТ, сочетанной с оптико-магнитным воздействием, в неoadъювантном варианте при раке молочной железы является патогенетически обоснованным методом специального лечения, т.е. позволяющим воздействовать на параметры метаболизма, присущие именно злокачественной опухоли молочной железы.

Дополнительные возможности иммуногистохимической диагностики микрометастазов в лимфатические узлы пациенток с ранним раком молочной железы

Демидов С. М.^{1,2}, Сазонов С. В.^{1,3}, Демидов Д. А.^{1,2}, Лан С. А.^{1,2}
Место работы: ¹ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Екатеринбург; ²Муниципальное автономное учреждение городская клиническая больница № 40, г. Екатеринбург; ³ГБУЗСО Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург.

Эл. почта: p18193@gmail.com

Рак молочной железы — самый частый онкологический диагноз у женщин (Давыдов М.И. и др. 2009, Аксель Е.М. и др. 2011). Из 10 млн. вновь зарегистрированных случаев злокачественных опухолей в мире 10% приходится на рак молочной железы (Семиглазов В.Ф. и др. 2010; Кулигина Е.Ш. и др. 2011). Состояние лимфатических узлов при РМЖ является важным прогностическим фактором, и знание последнего определяет тактику лечения. Метастатическое поражение лимфатических узлов значительно ухудшает 5-летнюю выживаемость у онкологических больных (Хузин Ф.Ф. 2010). Микрометастазы выявляются в среднем у 9–35% больных не имеющих на момент проведения исследования никаких клинических данных за наличие метастазов в лимфоузлах (Feroz Alam, Neha Yadav 2013).

Цель работы: Улучшение диагностики микрометастазов

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

и изолированных опухолевых клеток в лимфатические узлы у пациенток ранним раком молочной железы.

Задачи: 1. Выявить частоту встречаемости микрометастазов и изолированных опухолевых клеток в лимфатических узлах. 2. Дать сравнительную оценку эффективности обнаружения микрометастазов методом иммуногистохимии.

Материалы и методы: В работе 25 случаев раннего РМЖ T1–2N0M0 в период с 01.11.2013 г. по 01.03.2014 г. Средний возраст пациенток составил $48 \pm 5,4$ лет. Всем больным было выполнено первым этапом лечения радикальное оперативное вмешательство в объеме мастэктомии или радикальной резекции с аксиллярной лимфаденэктомией. Количество лимфатических узлов в разных случаях варьировало от 1 до 15. Лечение проводилось на базе городского маммологического центра г. Екатеринбурга МАУ ГКБ № 40, иммуногистохимическое исследование выполнялось на базе ИМКТ, г. Екатеринбург. В случаях отсутствия метастазов в лимфатических узлах после планового гистологического исследования, пациенткам было предложено выполнить иммуногистохимическое исследование лимфоузлов с применением моноклональных антител на панцитокератин (Pan-CK, Monosan, Clone 5D3 and LP34).

Результаты: Исследованы 25 пациенток без гистологического поражения лимфоузлов. Из них у 7 пациенток были обнаружены микрометастазы и 2 пациенток изолированные опухолевые клетки. У 6 пациенток было поражение одного лимфатического узла, у одной два лимфатических узла у двух более трех лимфатических узлов.

Выводы: 1. У пациенток с ранее отрицательными лимфатическими узлами pT1–2N0M0 частота встречаемости микрометастазов составляет 29%. Частота встречаемости изолированных опухолевых клеток 8%.

2. Учитывая большую частоту встречаемости микрометастазов в лимфатические узлы ИГХ метод является дополнением к стандартным методам обследования.

Отдаленные результаты патогенетической терапии кистозной болезни молочных желез

Ханафиев Г.Х., Берзин С.А., Демидов С.М.

Место работы: МАУ ГКБ № 40, г. Екатеринбург

Эл.почта: hanafievgh@mail.ru

Проводимое с 2000 года патогенетическое лечение кистозной болезни молочных желез как метод профилактики цистаденокарциномы привело к положительным результатам. Уже в 2000–2001 г. процент, направляемых по онкологическим показаниям на оперативное лечение больных с кистозной болезнью молочных желез, составил менее 3% от общего числа оперированных по поводу различных заболеваний молочных желез. Остальные женщины (97%), из числа обратившихся по поводу кистозной болезни молочных желез, составили контингент, получавший консервативное лечение под ежегодным УЗИ, морфологическим и маммографическим контролем. Проведен сравнительный анализ результатов хирургического лечения кистозной болезни молочных желез по материалам (операционным журналам) операционной активности маммологического центра г. Екатеринбурга за 2000–2001 г.

и 2010 г. Среди направительных клинических диагнозов оперированных пациентов были: цистаденопапиллома, рецидивирующие кисты, РМЖ, ВПП, фиброаденома, но полученные результаты основаны только на плановом гистологическом заключении (см. таб. 8).

Слайд 8. Динамика случаев операционной встречаемости цистаденокарцином.

Период	Нозология							
	Рецидивирующие кисты		Цистаденопапиллома		Цистаденокарцинома		Всего	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
2000 год (1047 операций)	5	0,48	11	1,05	8	0,76	24	2,29
2001 год (1056 операций)	1	0,09	19	1,8	8	0,76	28	2,65
2010 год (1419 операций)	0	0,0	40	2,82	5	0,35	45	3,17

Как видно из таблицы, несмотря на увеличение числа случаев гистологически выявленных цистаденопапиллом, % (процент) случаев встречаемости цистаденокарцином уменьшился в 2 раза. Необходимо указать, что гистологический диагноз цистаденопапилломы устанавливался также и при отсутствии клинической и УЗИ картины поликистоза, т.е. при наличии папиллом в протоковых кистах диаметром менее 5 мм (разрешающая способность аппарата УЗИ).

Таким образом, можно предположить, что развитие пролиферативных процессов в кистозных образованиях и протоках молочных желез происходит по одному сценарию, а полученные положительные результаты патогенетического лечения кистозной болезни возможно использовать как пример для разработки вариантов патогенетического лечения секреторной болезни молочных желез.

Выводы:

- Эффективность патогенетического лечения кистозной болезни молочных желез подтверждается снижением малигнизации внутрикистозных образований молочных желез (цистаденокарцином).
- Обоснованный отказ от оперативного лечения кистозных образований молочных желез, в связи с положительными результатами патогенетического лечения, приносит экономический эффект, т.к. нет затрат на проведение операций, нет необходимости пребывания пациентов в стационаре, нет необходимости прекращать трудовую деятельность пациента по листу временной нетрудоспособности.
- Пример положительных результатов лечения кистозной болезни молочных желез можно использовать для разработки эффективного лечения секреторной болезни молочных желез как профилактики протокового РМЖ.

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Использование моноклонального антитела к EGFR цетуксимаба в неoadьювантном лечении больных с плоскоклеточным раком головы и шеи

Владимирова Л.Ю., Енгибарян М.А., Абрамова Н.А., Лянова А.А., Попова И.Л., Тихановская Н.М., Новоселова К.А.
Место работы: Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, г. Ростов-на-Дону, Россия.
Эл. почта: vlu@aanet.ru

Цель: Целью исследования являлась оценка эффективности и безопасности Цетуксимаба в сочетании с неoadьювантной химиотерапией плоскоклеточного рака головы и шеи.

Материалы и методы: Критерии включения в исследование предусматривали наличие у пациента первичного местно-распространенного или рецидивного верифицированного плоскоклеточного рака головы и шеи, ECOG ≤ 1 , нормальную функцию печени, почек и костного мозга, отсутствие данных за отдаленные метастазы. В исследование были включены 18 человек — 83,4% (15) мужчин и 16,6% (3) женщин в возрасте от 35 до 67 лет, средний возраст составил $57,0 \pm 3,3$ лет. 55,5% (10) человек имели первичный местно-распространенный плоскоклеточного рака головы и шеи, у 44,5% (8) пациентов имелся рецидив заболевания после предшествующего хирургического лечения. Гистологически в 38,9% (14) случаев имел место G1 плоскоклеточный рак головы и шеи, в 61,1% (22) — G2. Всем пациентам был проведен 1 курс неoadьювантной терапии. Цетуксимаб вводили в дозировке 400 мг/м^2 в 1 день и 250 мг/м^2 еженедельно в сочетании с химиотерапией: Карбоплатин AUC5 в 1 день и Фторурацил 1000 мг/м^2 в 1–4 дни 21-дневного цикла. Оценивались непосредственный объективный ответ опухоли (ECOG), изменение выраженности симптомов заболевания, проявления токсичности (CTCAE 3.0).

Результаты: После 1 курса неoadьювантной химиотерапии в сочетании с Цетуксимабом в 55,5% (10) наблюдений отмечен частичный регресс опухоли, в остальных 44,5% (8) — стабилизация процесса. Клинически было отмечено уменьшение болевого синдрома у 8 пациентов (44,4%), уменьшение отека — у 4 (22,2%), эпителизация язв — в 8 наблюдениях (44,4%), уменьшение дисфагии — в 3 (16,8%), улучшение речи — в 1 (5,5%). В процессе лечения зарегистрированы следующие проявления токсичности: лейкопения 2/3 степени — в 38,9% (7) наблюдений, тромбоцитопения 3 степени — в 16,6% (3), тошнота 2/3 степени — в 66,7% (12), рвота 1/2 степени — в 11,1% (2), диарея 2 степени — 16,6% (3). Анти-EGFR-специфическая токсичность Цетуксимаба проявлялась угревой сыпью 1 степени в 33,3% (6) наблюдений, 2 степени — в 50% (9), 3 степени — в 16,6% (3), сухостью кожи $1/2$ степени — в 22,2% (4), кожным зудом $1/3$ степени — в 61,2% (11). После 1 курса неoadьювантной химиотерапии в сочетании с цетуксимабом все пациенты были успешно прооперированы в радикальном объеме. Послеоперационных осложнений, связанных с неoadьювантной терапией, отмечено не было.

Заключение: Результаты проведенного исследования продемонстрировали высокую эффективность и удовлетворительную безопасность неoadьювантной химиотерапии в сочетании с цетуксимабом в комплексном лечении местно-распространенного или рецидивного плоскоклеточного рака головы и шеи.

Многоцентровое двойное слепое плацебо-контролируемое исследование 3-й фазы препарата Ленватиниб (E7080) у пациентов с не поддающимся лечению 131I дифференцированным раком щитовидной железы (SELECT)

Шлумбергер М., дипл. врач¹; Макото Тахара, дипл. врач, к.м.н.²; Лори Дж. Вирт, дипл. врач³; Брюс Робинсон, дипл. врач⁴; Марсия С. Брозе, дипл. врач, к.м.н.⁵; Росселла Эльсей, дипл. врач⁶; Корина Э. Дуткус, дипл. Врач⁷; Цзюньмин Жу, к.м.н.⁷; Мухаммед Амир Хабра, дипл. врач⁸; Кейт Ньюболд, дипл. врач⁹; Манша Х. Шах, дипл. врач¹⁰; Ана О. Хофф, дипл. врач¹¹; Эндрю Дж. Гуанукакис, дипл. врач¹²; Наоми Киота, дипл. врач¹³; Мэтью Х. Тейлор, дипл. врач¹⁴; Сунь-Бай Ким, дипл. врач¹⁵; Моника К. Крыжановска, дипл. врач, магистр. общ. здрав.¹⁶; Стивен И. Шерман, дипл. врач⁸

Место работы: ¹Кафедра ядерной медицины и эндокринной онкологии, институт Густава Русси, университет Париж-Юг, Вильеф, Франция; ²Кафедра медицинской онкологии головы и шеи, Восточная больница Национального онкологического центра, Касива, Япония; ³Кафедра медицины, Цент.

Эл. почта: Evgenia_Bukharova@eisai.net

Цель/исходные данные: Ленватиниб (ЛЕН) представляет собой пероральный ингибитор тирозинкиназы сигнальных сетей VEGFR1–3, FGFR1–4, PDGFR β , RET и KIT. На основании эффективности результатов исследования 2-й фазы у пациентов с не поддающимся лечению 131I дифференцированным раком щитовидной железы (НПЛ-ДРЩЖ) было разработано настоящее исследование (Study) 3-й фазы (E7080) ленватиниба (LEnvatinib) для применения при дифференцированном раке (Cancer) щитовидной железы (Thyroid) (SELECT).

Материалы и методы: В это рандомизированное двойное слепое плацебо (ПБО) -контролируемое исследование включены пациенты с НПЛ-ДРЩЖ с задокументированным развитием болезни на протяжении 13 месяцев (мес.). Пациенты были стратифицированы по возрасту (≤ 65 , > 65 лет), региону и ≤ 1 предшествующей VEGFR-целевой терапии и рандомизированы в отношении 2:1 по группам ЛЕН и ПБО ($24 \text{ мг/сутки/} 28\text{-суточный цикл}$). В ходе исследования пациенты, принимающие ПБО, могут быть переведены в немаскированную группу ЛЕН. Первичным конечным показателем являлась выживаемость без прогрессирования (ВБП), определяемая независимым радиологическим обследованием, вторичные конечные показатели включали частоту общего ответа (ЧОО: частота полного ответа [ПО] + частичного ответа [ЧО]), общую выживаемость (ОВ) и безопасность.

Результаты: Были рандомизированы 392 пациента (медианный возраст 63,0 лет; 51,0% мужского пола). Пациенты в группе ЛЕН показали значительно более длительную ВБП по сравнению с группой ПБО (отношение рисков 0,21, доверительный интервал [ДИ] 99%: 0,14–0,31; $P < 0,0001$); медианная ВБП для ЛЕН: 18,3 мес. (ДИ 99%: 15,1 — оценка отсутствует), ПБО: 3,6 мес. (ДИ 99%: ДИ 2,2–3,7). Благоприятное действие по ВБП для ЛЕН наблюдалось во всех предварительно определенных подгруппах; медианная ВБП в группе ЛЕН для пациентов, получавших и не получавших предшествующую

РАК ЛЕГКОГО

VEGF-терапию, составила 15,1 мес. (n=66) и 18,7 мес. (n=195) соответственно. Частота (n) ПО составила для ЛЕН: 1,5% (4), для ПБО: 0; ЧО для ЛЕН: 63,2% (165), для ПБО: 1,5% (2). Медианная продолжительность воздействия составила для ЛЕН: 13,8 мес., для ПБО: 3,9 мес.; медианное время до ответа на воздействие ЛЕН — 2,0 мес. Медианная ОВ не была достигнута; количество смертей на группу составило для ЛЕН: 71 (27,2%), для ПБО: 47 (35,9%). Среди 5 наиболее распространенных связанных с терапией нежелательных явлений (СТНЯ; любой степени) наблюдались гипертензия (68%), диарея (59%), утомляемость/астения (59%), снижение аппетита (50%), потеря веса (46%). Среди СТНЯ степени тяжести ≥ 3 для ЛЕН ($\geq 5\%$) наблюдались гипертензия (42%), протенирия (10%), потеря веса (10%), утомляемость/астения (9%), диарея (8%). В связи с нежелательными явлениями (НЯ) доза была снижена у 78,5%, терапия прервана у 14,2% пациентов.

Заключение: ЛЕН обеспечил существенное повышение ВВП по сравнению с ПБО у пациентов с прогрессирующим НПЛ-ДРШЖ. Не поддающиеся коррекции непредвиденные токсичности и НЯ не наблюдались.

Результаты применения индукционной химиоиммунотерапии в лечении немелкоклеточного рака легкого

Лазутин Ю., Пыльцин С., Харитонова А., Исаева Р.

Место работы: ФГБУ «Ростовский НИИ онкологии» Минздрава РФ. г. Ростов-на-Дону.

Эл. почта: pylserg@yandex.ru

Цель исследования: Малоизученной, но перспективной является разработка методик химиоиммунотерапии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с использованием отечественных рекомбинантных цитокинов создатели, которых указывают на синергическое взаимодействие последних с цитотоксическими препаратами. Наименее исследованной остается возможность клинического применения рекомбинантного гибридного белка альфа-фактор некроза опухолей-тимозин-альфа-1 (ФНО-Т), прошедшего доклинические испытания, открывшие реальные возможности для проведения I фазы клинических исследований с целью разработки и оценки эффективности методик неoadьювантной химиоиммунотерапии НМРЛ. Материалы и методы: В торакальном отделении Ростовского НИИ онкологии в 2013–2014 гг. по результатам комплексного обследования отобраны 47 больных с ПВ-IIIВ ст. НМРЛ, рандомизированных в основную n=25 и контрольную n=22 группы со следующими клинико-патологическими характеристиками. Возраст пациентов от 40 до 50 лет- 7 (28%) vs.5 (22,7%); 50–60 лет- 9 (36%) vs. 9 (41,1%); старше 60 лет-9 (36%) vs.8 (36,2%). Мужчин 22 (88%) vs. 18 (81,8%); женщин 3 (12%) vs. 4 (18,2%). ПВ (T2bN1M0, T3N0M0) стадия-2 (8%) vs. 3 (13,6%); IIIA (T1a-bN2M0, T2a-bN2M0, T3N1M0) стадия-15 (60%) vs. 13 (59,1%); IIIB (T1a-bN3M0, T2a-bN3M0) стадия-8 (32%) vs. 6 (27,3%). Плоскоклеточная карцинома 14 (56%) vs. 12 (54,6%). Аденокарцинома 11 (44%) vs. 10 (45,4%). Больным проведено 2 курса неoadьювантной химиотерапии в режиме GP: гемцитабин-1000 мг/м² в 1 и 8 дни, и цисплатин- 75 мг/м² в 1день с интервалом между циклами 3 нед. В отличие

от контрольной, пациентам основной группы вводился ФНО-Т до начала химиотерапии 50.000 ЕД. п/к и в 3, 5, 7 дни цикла по 100.000 ЕД. в/в капельно на физиологическом растворе. Оценка непосредственных результатов осуществлялась в соответствии с критериями REGIST через 23–24 дня после завершения индукционного лечения. Результаты. Выраженность побочных токсических реакций в обеих группах была умеренной, не требовала перерывов в лечении или редукции доз цитотоксиков. Вместе с тем, у больных основной группы при в/в введении ФНО-Т отмечался спонтанно разрешавшийся достаточно выраженный озноб не сопровождавшийся лихорадкой. После одного курса неoadьювантной химиотерапии из наблюдения в основной группе выбыло 3 (12%) пациента, в контрольной-2 (9,1%). Завершили индукционное лечение 22 (88%) больных основной и 20 (91%) контрольной группы, однако, обследование для оценки непосредственных результатов пройдено 17 (68%) и 14 (63,6%) пациентами, соответственно. По результатам повторного комплексного обследования полный регресс зарегистрирован у 3 (17,6%) больных основной vs. 1 (7,2%) контрольной группы (p=0,04); частичный регресс у 9 (53%) vs. 6 (42,8%); стабилизация заболевания у 4 (23,5%) vs. 5 (35,7%); прогрессирование у 1 (5,8%) vs. 2 (14,3%). В итоге, общий ответ на индукционное лечение составил 12 (70,6%) в основной и 7 (50%) в контрольной группе (p=0,07). Хирургическому лечению подверглись 14 из 17 (82,3%) больных основной группы: пневмонэктомий- 6 (42,8%), лобэктомий-7 (50%); и 9 из 14 (64,2%) пациентов контрольной группы: пневмонэктомий-4 (44,4%), лобэктомий-4 (44,4%). Радикальные оперативные вмешательства выполнены 13 (92,8%) больным основной и 8 (88,8%) контрольной группы. Течение послеоперационного периода в обеих группах было не осложненным. Пациентам с морфологически доказанным метастатическим поражением лимфатических узлов проводится адьювантная химиотерапия, адьювантная лучевая терапия принципиально не назначалась. **Заключение:** Проведение I фазы клинических испытаний неадьювантной химиоиммунотерапии позволило разработать режим индукционного лекарственного лечения с использованием отечественного иммунного препарата рекомбинантного фактора некроза опухолей-тимозина-альфа 1 (ФНО-Т), показавшего высокую эффективность непосредственных результатов, достоверно превышающую таковую по показателю полных регрессий стандартных режимов, удовлетворительную переносимость и выполнимость при практически одинаковом спектре побочных токсических реакций. Высокий процент выбывших из наблюдения в процессе лечения больных нами связывается, прежде всего, с постоянно меняющимися правилами госпитализации пациентов, включаемых в научные исследования.

Прогнозирование метастатического поражения головного мозга у женщин, больных раком легкого

Франциянц Е.М., Бабенков О.Ю., Бандовкина В.А., Комарова Е.Ф., Легостаев В.М.

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России

Эл. почта: rnioi@list.ru

РАК ЛЕГКОГО

Введение: Заболеваемость раком легкого (РЛ) среди женщин в 7–12 раз ниже чем у мужчин и чаще встречается в постменопаузальном периоде в возрасте 55–65 лет. Одним из ранних и опасных проявлений генерализации РЛ является появление метастазов (МТС) в головной мозг. Цель: изучить уровень прогестерона в опухолевой ткани лёгкого и его влияние на вероятность появления МТС в головной мозг после радикального хирургического лечения у женщин в менопаузе, когда происходит снижение регуляторной способности центральных структур мозга и увеличение влияния альтернативных путей негенодного синтеза и метаболизма стероидных гормонов, так как такие метаболические изменения могут нивелировать защитные противоопухолевые механизмы женского организма и давать возможность возникновению РЛ.

Материалы: исследование половых гормонов (ПГ) проводили в образцах легочной ткани у 8 (73,7%) женщин с центральным легкого (ЦРЛ) и 3 (27,3%) женщин с периферическим раком легкого (ПРЛ) стадии Т 2–3 N0–1M0 с МТС в головной мозг, возникших через 6–8 месяцев после хирургического лечения. По гистоструктуре было 8 (73,7%) аденокарцином и 3 (27,2%) плоскоклеточных рака. Средний возраст составил 60±5 лет, все женщины находились в менопаузе. Практически все обследованные пациентки имели отягощенный эндокринный анамнез (гипо-, гипертериоз, сахарный диабет и другая патология). Содержание ПГ изучали в опухолевой ткани, полученной после радикальной пульмонэктомии. В качестве группы сравнения ПГ определяли в операционном материале, полученном у не онкологических больных (12 женщин), прооперированных по поводу доброкачественных образований легкого.

Результаты исследования: При ЦРЛ уровень прогестерона в опухолевом узле составил $24,0 \pm 1,3$, при ПРЛ $38,0 \pm 2,4$, а в группе больных с незлокачественными заболеваниями лёгких — $66,2 \pm 5,3$. Таким образом, при ЦРЛ уровень гормона в опухолевом узле оказался снижен в 2,7 раза, а при ПРЛ — в 1,7 раза по сравнению с группой сравнения.

Выводы: при РЛ у женщин прогестерон выполняет защитную функцию, препятствуя возникновению и развитию МТС в головной мозг. Возникновение РЛ у женщин в менопаузальном возрасте является неблагоприятным прогностическим фактором в отношении МТС поражения головного мозга.

Взаимосвязь аргирофильных белков ядрышкообразующих районов в МІВ-1 позитивных клетках с клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью при немелкоклеточном раке легкого

Кобяков Д.С.¹, Авдалян А.М.², Лазарев А.Ф.², Бычкова Е.Ю.², Лушников Е.Л.³, Непомнящих Л.М.³

Место работы: ¹Бюджетное учреждение «Когальмская городская больница», Когальм, Россия; ²Лаборатория молекулярной диагностики Алтайского филиала РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Барнаул, Россия; ³ФГБУ НИИ региональной патологии и патоморфологии СО РАМН, Новосибирск, Россия

Эл.почта: dskob@yandex.ru

Цель: Исследовать аргирофильные белки ядрышкообразующих районов (Ag-ЯОР-белки) в МІВ-1 позитивных клетках во взаимосвязи с клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью при НМКРЛ.

Материалы и методы: Исследованы 207 операционных материалов НМКРЛ, удаленных за период 2007–2009 гг. в Алтайском краевом онкологическом диспансере (случаи с М1 и множественными опухолями исключены из исследования). Средний возраст пациентов составил 59 лет (от 35 до 75 лет), 177 мужчин (86%) и 30 женщины (14%). Выполнена лобэктомия 145 пациентам (70%) и пневмонэктомия 62 пациентам (30%). Предоперационная химиотерапия и лучевая терапия не проводились. Постоперационная химиотерапия проведена 30 пациентам (14%), чаще использовались цисплатин и этопозид. Постоперационная лучевая терапия проведена 64 пациентам (31%), суммарной очаговой дозой 50–60 Гр. Патогистологическая характеристика опухолей определена согласно классификации TNM 7 пересмотра: количество опухолей с Т 1–55 случаев (27%), с Т 2–3–152 случая (73%); с наибольшим размером опухоли менее 3 см — 87 случаев (42%), более 3 см — 120 случаев (58%); с N 0–132 случая (64%), с N 1–3–75 случаев (36%); с I стадией — 107 случаев (52%), со II–III стадией — 100 случаев (48%); аденокарциномы — 94 случая (45%), плоскоклеточного рака — 113 (25%), умеренно и низкодифференцированных — 155 случаев (75%).

Кусочки ткани фиксировали 18–24 часа в 10% нейтральном забуференном формалине. После стандартной проводки операционного материала готовили гистологические срезы толщиной 4 мкм. Для уточнения гистогенеза опухоли и с дифференциально-диагностической целью иммуногистохимическим методом определяли цитокератины 7 (клон SP52), 20 (клон SP33), High Molecular Weight (клон 34βE12), цитокератины 5/6 (клон D5/16B4) в автоматическом стейнере Ventana XT (контроль окрашивания — эпидермис кожи и слизистая оболочка желудка).

Изготовлена тканевая матрица (столбики ткани забраны иглой с внутренним диаметром 1,5 мм, на основании просмотра соответствующих гистологических препаратов), с которой приготовлены гистологические срезы толщиной 4 мкм. Срез тканевой матрицы окрашен иммуногистохимическим методом, согласно протоколу производителя: стрептавидин-биотиновым методом с первичными антителами к Ki-67 (клон МІВ-1, DAKO) и хромогеном — new fuchsin. Перед окрашиванием срезы автоклавировали при 120°C 20 минут, в 0,01 M цитратном буфере (pH=6,0). Далее срез тканевой матрицы окрашен азотнокислым серебром по одностадийной методике; во влажной камере при 37°C 19 минут. В каждом случае определяли площадь Ag-ЯОР-белков (в мкм²) в ядрах 100 случайно выбранных МІВ-1 позитивных клеток с 10–30 цифровых изображений, полученных с соответствующих полей зрения микроскопа при увеличении x1000 (объектив x100, 1.25, oil). Компьютерный анализ изображений проводили в программе ImageJ 1.42.

Статистический анализ данных осуществляли в программе STATISTICA 6.0. Полученные данные представляли в виде медианы и интерквартильного интервала, так как они не соответствовали нормальному распределению. При проверке статистических гипотез применяли непараметрические методы: однофакторный тест Краскела-

ОПУХОЛИ ЦЕНТРАЛЬНОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ

Уоллиса, U-тест Манна-Уитни, для определения корреляции — χ^2 тест. Определяли общую скорректированную выживаемость больных за пятилетний период после операции, использовали метод Каплана-Мейера, логарифмический ранговый тест, регрессионную модель Кокса. Достоверность полученных критериев оценивали при $p < 0,05$.

Результаты: В НМКРЛ площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках составила 10,47 (8,57–12,69) мкм². Отмечалось увеличение площади Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках в группе T 2–3 по сравнению с T 1 ($p < 0,001$) — соответственно 11,08 (8,92–13,16) и 8,95 (7,60–10,91). При размере первичной опухоли менее 3 см площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках была меньше, чем в опухоли более 3 см ($p < 0,001$) — соответственно 8,93 (7,60–10,92) и 11,60 (9,37–13,42). Найдено увеличение площади Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках с наличием метастазов в лимфатические узлы по сравнению с опухолью без метастазов ($p < 0,001$) — соответственно 11,89 (10,37–14,23) и 9,43 (8,04–11,88). Площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках меньше в I стадии заболевания по сравнению со II–III стадиями ($p < 0,001$) — соответственно 9,35 (7,89–11,87) и 11,41 (9,21–13,75). Отсутствовало отличие площади Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках между аденокарциномой и плоскоклеточным раком ($p = 0,8$) — соответственно 10,20 (8,79–12,53) и 10,58 (8,37–12,69). Площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках больше при умеренной и низкой дифференцировке по сравнению с высокодифференцированной карциномой ($p < 0,001$) — соответственно 11,01 (8,97–13,04) и 8,79 (7,73–10,95). В НМКРЛ площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках имела корреляцию с показателем T ($p < 0,001$), наибольшим размером опухоли ($p < 0,001$), показателем N ($p < 0,001$), стадией заболевания ($p < 0,001$) и дифференцировкой ($p < 0,001$).

Случаи с площадью Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках 10,47 мкм² и более считались с большой площадью (101 случай — 49%), до 10,47 мкм² — с небольшой (106 случаев — 51%). Общая скорректированная выживаемость больных НМКРЛ за пятилетний период после операции составила $39,3 \pm 3,8\%$. Выживаемость больных НМКРЛ имела статистически значимое отличие ($p < 0,001$) в зависимости от площади Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках: $61,2 \pm 5,4\%$ — при небольшой площади и $16,2 \pm 4,2\%$ — при большой. При однофакторном регрессионном анализе площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках имела влияние на выживаемость больных ($\chi^2 = 59,9$, $\beta = 1,51$, стандартная ошибка 0,21, $p < 0,001$). При проведении многофакторного регрессионного анализа ($\chi^2 = 60,3$) влияние на выживаемость больных имели: площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках ($\beta = 1,05$, стандартная ошибка 0,23, $p < 0,001$), наибольший размер опухоли ($\beta = 0,90$, стандартная ошибка 0,33, $p = 0,007$), показатель N ($\beta = 0,81$, стандартная ошибка 0,33, $p = 0,01$) и гистогенез НМКРЛ ($\beta = 0,22$, стандартная ошибка 0,10, $p = 0,03$).

Заключение: В НМКРЛ площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках взаимосвязана с клинико-морфологическими параметрами по системе TNM: показа-

телем T, наибольшим размером опухоли, показателем N, стадией заболевания и дифференцировкой. Выживаемость больных НМКРЛ с небольшой площадью Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках лучше по сравнению с большой. Площадь Ag-ЯОР-белков в MIB-1 позитивных клетках — независимый фактор прогноза при НМКРЛ.

Определение уровня экспрессии мутантного онкопротеина p53 и рецептора эпидермального фактора роста EGFR у пациентов с высокозлокачественными глиальными опухолями головного мозга

Колентионок А. Н., Смирнов С. Ю., Пашкевич А. М., Смолякова Р. М.

Место работы: ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова», Минск, Беларусь.

Эл. почта: rustledeath24@mail.ru

Опухоли головного мозга — гетерогенная группа новообразований, которые зарождаются в тканях мозга или его оболочках (первичные), либо являются метастазами злокачественных новообразований из других органов (вторичные). Согласно данным современной мировой литературы, злокачественные опухоли головного мозга были выявлены в более чем 7% от числа всех онкологических заболеваний. Подавляющее большинство (50–60%) от всех злокачественных новообразований головного мозга составляют глиальные опухоли различной степени дифференцировки. Одним из объектов, активно изучаемых в последние годы в качестве новой противоопухолевой мишени, является рецептор эпидермального фактора роста (EGFR) и онкопротеин p53. Целью настоящей работы является изучение особенностей экспрессии мутантного онкопротеина p53 и рецептора эпидермального фактора роста EGFR у пациентов с высокозлокачественными глиальными опухолями головного мозга.

Материалы и методы: Иммуногистохимическое определение уровней экспрессии рецептора EGFR и маркера апоптоза p53 проведено 32 пациентам с высокозлокачественными глиальными опухолями головного мозга. Пациенты с глиальными опухолями включались в исследование после полного клинического, КТ, МРТ обследования с обязательным морфологическим подтверждением диагноза. Статус состояния пациентов по шкале Карновского варьировал от 40 до 90 баллов, чаще всего 60 баллов. Пациентам с высокозлокачественными глиальными опухолями головного мозга, включенным в исследование, проводилось иммуногистохимическое определение экспрессии рецепторов эпидермального фактора роста EGFR, супрессорного мутантного протеина p53 с применением реагентов DAKO (En Vision+). Иммуногистохимическое исследование проводилось на фиксированных в формалине и заключенных в парафин опухолевых блоках.

Исследование проводили по стандартной методике постановки пероксидазной авидин-биотиновой иммуногистохимической реакции. Критерии оценки маркера p53: отрицательный результат — отсутствие ядерной

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ

реактивности с антителами или менее 10% окрашенных клеток опухоли; положительный результат — окрашивание более 10% ядер опухолевых клеток, причем, слабоположительный при 10–30%, умеренно положительный при 31–50% и сильноположительный при более 50% клеток. Критерии оценки маркера EGFR: отрицательный результат — отсутствие мембранного окрашивания или окрашивание менее 10% клеток. Положительный результат — окрашивание мембран более чем у 10% клеток. При этом неполное окрашивание — score 1+, от слабого до умеренного — score 2+, полное окрашивание — score 3+.

Результаты: Сравнительный иммуногистохимический анализ экспрессии EGFR показал, что позитивная реакция выявлена у 16 (45,7%) пациентов, страдающих глиобластомами. Высокий уровень экспрессии score 3+ EGFR диагностирован у 7 пациентов, умеренная экспрессия (score 2+) у 3 пациентов, низкая интенсивность экспрессии антигена (score 1+) у 6 пациентов. При астроцитоме выявлен повышенный уровень экспрессии EGFR в 21,4% случаев. Обращает на себя внимание факт, что диагностированная морфологически трансформация астроцитомы в глиобластому у одного пациента сопровождалась повышением экспрессии EGFR score 3+ в опухолевой ткани.

Экспрессия мутантного онкопротеина p53 обнаружена у 65,4% пациентов с глиобластомами, при астроцитоме — 60%. Гиперэкспрессия супрессивного мутантного p53 диагностирована у 34,8%, умеренная — у 47,8%, низкая — у 17,4% пациентов, страдающих глиобластомами. Наиболее часто экспрессия EGFR встречалась при глиобластомах с экспрессией p53 в score 2+ (25%) ($p < 0,05$). Экспрессия EGFR имела слабую положительную корреляцию со степенью злокачественности опухоли ($r = 0,26$; $p < 0,05$). У пациентов с астроцитомами слабоположительное ядерное окрашивание на мутантный супрессивный протеин p53 наблюдалось у 28,6%, гиперэкспрессия — у 50,0%. Умеренный уровень экспрессии маркера апоптоза выявлен у 21,4% пациентов с астроцитомами. Ко-экспрессия EGFR и мутантного супрессивного p53 обнаружена у одного пациента, страдающего астроцитомой.

Заключение:

При высоком уровне экспрессии мутантного онкопротеина p53 отмечается более агрессивное поведение глиобластом, более короткий безметастатический и безрецидивный период, и соответственно, необходимость проведения интенсивной терапии. Установлено, что клетки с мутацией p53 устойчивы к воздействию излучения и химиотерапевтических агентов, обычно вызывающих апоптоз. Имеются сообщения об отрицательном влиянии p53 на безрецидивную и общую выживаемость больных. Рецепторы эпидермального фактора роста EGFR участвуют в контроле различных механизмов диффузной инфильтрационной инвазии, неоваскуляризации и пролиферации глиальных опухолей и могут действовать в аутокринных и/или паракринных метаболических петлях, определяя туморогенез астроцитарных опухолей. Среди опухолей астроцитарного ряда экспрессия EGFR является доминантной в наиболее злокачественных глиомах человека — глиобластомах.

Опыт применения имплантируемых перитонеальных порт-систем для проведения региональной химиотерапии у больных со злокачественной мезотелиомой брюшины

Рыков М. Ю., Поляков В. Г.

Место работы: НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН

Эл. почта: wordex2006@rambler.ru

Актуальность: Мезотелиома — редкая злокачественная опухоль, развивающаяся из мезотелия серозных оболочек. Течение заболевания носит быстротечный и прогрессирующий характер. Лечение требует комплексного подхода и сочетает в себе хирургический, химиотерапевтический и лучевой методы.

Цель исследования: Региональная химиотерапия — один из неотъемлемых компонентов мультимодального подхода. При этом создается высокая концентрация химиопрепаратов в брюшной полости. Наиболее безопасный и комфортный способ проведения интраперитонеальной химиотерапии — с помощью имплантируемого перитонеального порта, который устанавливается как этап циторедуктивной операции.

Пациенты и методы: В НИИ ДОГ с 2011 г. получают лечение четверо детей в возрасте от 10 до 14 лет с диагнозом мезотелиома брюшины, которым была выполнена перитонэктомия с одномоментной имплантацией перитонеальных порт-систем и интраоперационным интраперитонеальным введением препарата Цисплатин в дозе 120 мг/м² на 90 минут. Больные получают адъювантные курсы химиотерапии по схеме: Алимпта 120 мг/м² в/в 1-й день, Цисплатин 75 мг/м² интраабдоминально в 1-й день. Интервал между курсами — 21 день.

Камера порта имплантируется в мягкие ткани на передней брюшной стенке в области VIII — X ребер. Для этого в указанной области выполняется разрез кожи протяженностью 2–3 см. Выше разреза тупым способом формируется подкожный «карман». На дно «кармана» накладываются две лигатуры, на которые подвешивается камера порта, лигатуры завязываются. Катетер укладывается в брюшную полость и через отверстие в передней брюшной стенке соединяется с камерой порта. Мягкие ткани послойно ушиваются. В порт-систему устанавливается игла Губера, имеющая закругленную форму острия, благодаря чему она не режет, а раздвигает силиконовую мембрану камеры.

Результаты: Пациенты и медицинский персонал отмечают удобство при эксплуатации порт-систем. Рецидивов заболевания не отмечено.

Выводы: Перитонеальные порты — простой и безопасный способ проведения внутрибрюшной химиотерапии.

Катетеризация центральных вен как зеркало российской онкологии

Рыков М. Ю., Дзампаев А.З., Поляков В. Г.

Место работы: НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН

Эл. почта: wordex2006@rambler.ru

Введение: лечение всех онкологических заболеваний невозможно без венозного доступа. Каким он должен быть? Надежным, простым в использовании, устанавливаться

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ

один раз на весь период лечения и иметь минимальные риски установки и эксплуатации.

Материалы и методы: в 2010–2013 гг. мы анализировали лечение 228 детей с онкологическими заболеваниями (возраст 3 мес.— 17 лет): 110 за этот период было установлено 605 подключичных катетеров, 118–118 венозных портов.

Результаты: осложнения и технические трудности при установке подключичных катетеров развились у 98.3% пациентов, портов — у 23%. Эксплуатация подключичных катетеров сопровождалась осложнениями в 97.3% случаев, портов — лишь в 11%. Использование подключичных катетеров нарушило протоколы противоопухолевого лечения у 45.9% пациентов, тогда как использование порт-систем — лишь у 1.7%. Каждому пациенту из группы, где использовались подключичные катетеры, катетеризация центральных вен за период лечения выполнялась от 4 до 19 раз (в среднем 6 раз). При этом допустимые сроки эксплуатации превышались всегда, кроме случаев самовольного удаления катетеров пациентами. Все пациенты неоднократно выписывались с установленными подключичными катетерами домой.

Заключение: очевидно, что всем перечисленным во введении условиям отвечают венозные порты. Использование подключичных катетеров практически в 50% случаев нарушает протоколы противоопухолевого лечения, следовательно, ухудшают прогноз, значительно увеличивает количество инвазивных вмешательств и общих анестезий. Поскольку излечение от онкологических заболеваний в РФ соответствует показателям в развитых странах, где подключичные катетеры в онкологии не используются, статистика выживаемости онкологических больных в РФ не соответствует действительности и крайне завышена. Массовое применение подключичных катетеров в онкологии недопустимо, несет экономический ущерб, ухудшает прогноз лечения и может рассматриваться как нарушение прав пациентов и угроза их жизни.

Пятнадцатилетний опыт органосохраняющей хирургии рака молочной железы

Штанько А.И., Тимофеев Н.Ф., Кульминский В.И., Токарев С.М., Иванов А.А., Малыгин И.М.

Место работы: Городской онкологический диспансер им. А.А. Задорожного. Севастополь.

Эл. почта: ashtanko11@gmail.com

Цель: Несмотря на то, что еще в 1937 году G. Keynes сообщил о сравнимых с мастэктомией результатах лечения рака молочной железы (РМЖ) при туморэктомии в сочетании с локальным облучением радиевыми иглами, а первые рандомизированные исследования доказавшие эффективность органосохраняющего лечения проведены в далекие 1970-е годы, на постсоветском пространстве значительное количество хирургов все-еще считает мастэктомию операцией выбора. На Украине органосохраняющее лечение было официально рекомендовано в 2007г, что нашло отражение в Стандартах диагностики и лечения онкологических больных. Тем не менее во многих украинских онкологических диспансерах доля этих операций не превышает 10%.

Целью нашего исследования является обобщение собственного 15 летнего опыта органосохраняющей хирургии РМЖ.

Материалы и методы: Проведен анализ результатов радикального органосохраняющего лечения 429 больных инвазивным РМЖ Т 1–2N0–3M0, в 1999–2013 г.г. Возраст пациенток был от 22 до 83 лет (медиана — 52 года).

По стадиям больные распределились следующим образом: Т 1N0–245 человек, Т 1N1–41, Т 1N2–9, Т 1N3–2, Т 2N0–95, Т 2N1–32, Т 2N2–3, Т 2N3–2.

Менструальная функция была сохранена у 156 больных, в менопаузе находились 273.

Критериями исключения из исследования являлись беременность, лактация, первично-множественный рак, билатеральный РМЖ, в случаях выполнения с одной стороны мастэктомии.

Предоперационное обследование включало физикальное исследование, общеклинические анализы, маммографию, УЗИ молочных желез, регионарных лимфоузлов, органов брюшной полости и малого таза, рентгенографию органов грудной клетки, тонкоигольную или трепан-биопсию опухоли. По показаниям выполнялись КТ и остеосцинтиграфия.

Абсолютными противопоказаниями к органосохраняющей операции считали инфильтративные формы, подозрительные на рак диффузные микрокальцификаты, определенные маммографически, мультицентричный рост (больше 2-х опухолей локализованных в разных отделах). При возможности удаления 2-х опухолей из одного разреза и отсутствии других противопоказаний, выполняли органосохраняющую операцию.

Основной целью органосохраняющих операций полагали достижение отличного или хорошего косметического эффекта без использования перемещенных кожно-мышечных лоскутов. В случаях предполагаемого неблагоприятного косметического результата назначали неоадьювантную пхт по схеме АС. При положительном эффекте проводили 4 цикла с интервалом 21 день. Отсутствие регрессии опухоли считали показанием к мастэктомии. Перед началом пхт под контролем УЗИ производилась трепан-биопсия опухоли с последующим гистологическим, а с 2008г — и иммуногистохимическим исследованием.

С 1999 по 2007г выполняли квадрантэктомию под которой понимали резекцию молочной железы, отступив от границ опухоли 2–3см, с иссечением кожи над ней и подлежащей фасции. С 2007г перестали иссекать фасцию, а границы удаляемых вокруг опухоли тканей ограничили 0,5–1,0см. Кожу над опухолью иссекали только при подозрении на возможное её вовлечение в процесс. Вакуум-дренаж использовали только в случаях значительного объема резекции органа. После удаления препарата его края маркировались и производилось срочное гистологическое исследование. В случае обнаружения опухолевых элементов выполнялась реэксцизия края, а при повторном позитивном ответе — мастэктомия.

В верхней полусфере молочной железы применялись дугообразные горизонтальные разрезы, на границах наружных и внутренних квадрантов — горизонтальные, а в нижней полусфере — радиарные. При субареолярной локализации производилась центральная секторальная резекция с пластикой по Гризотти.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ

Аксилярная лимфодиссекция выполнялась всем пациентам с опухолями размером 1,0 см и больше. До 2007 года стандартно производилась общепринятая в то время лимфодиссекция уровня Д-3. С 2007 г объем операции определялся в зависимости от уровня поражения лимфоузлов, который устанавливался предоперационным УЗИ и при ревизии аксилярной клетчатки во время вмешательства. При N0 производилась диссекция уровня Д-1, при N1- Д-2, при N2,3 –Д-3. Лимфодиссекцию предпочитали выполнять из отдельного разреза, за исключением единичных случаев высокой верхне-наружной локализации опухоли, когда не требовалось удлинения разреза или его чрезмерного растяжения крючками. Рану дренировали вакуумным дренажом.

Было выполнено 397 квадрантэктомий и секторальных резекций с аксилярной лимфодиссекцией и 32 операции без лимфодиссекции.

Послеоперационная лучевая терапия назначалась пациентам моложе 70 лет и заключалась в облучении всей молочной железы (РОД 2 гр, СОД 50 Гр) и послеоперационного рубца (РОД 2 Гр, СОД 10 Гр). При центральной и внутренней локализации опухоли дополнительно облучались надключичные и парастернальные лимфоузлы на стороне поражения (РОД 2 Гр, СОД 45 Гр). При N (+) — надключичные, подключичные и парастернальные области (РОД 2 Гр, СОД 45 Гр) и подмышечная область (РОД 2 Гр, СОД 36–40 Гр).

Адьювантная лекарственная терапия назначалась согласно Стандартам лечения онкологических больных, утвержденных МЗ Украины, которые в основном соответствуют рекомендациям Санкт-Галленского консенсуса.

Результаты: На январь 2014 г прослежено 415 больных из 429. Рецидив в сохраненной молочной железе развился у 18 (4,3%) пациенток. В 6 (33,3%) случаях он сочетался с отдаленными метастазами. Обращает на себя внимание, что все больные с рецидивом получали адьювантную лучевую терапию, а в 16 (88,9%) случаях были произведены более «радикальные» операции (с отступлением 2–3 см. от границ опухоли, иссечением кожи над ней и подлежащей фасции).

Больным с рецидивом заболевания и отсутствием отдаленных метастазов произведена ампутация молочной железы. В январе 2014 все они были живы со сроками наблюдения от 30 до 162 месяцев.

В 2 случаях до операции не был диагностирован мультицентричный рост опухоли. Этим больным также выполнена ампутация молочной железы. Они пациентки живы через 8 и 46 месяцев после операции.

Общая 5-летняя выживаемость по Kaplan-Meier составила $92,3 \pm 1,8\%$, 10-летняя — $84,2 \pm 2,5\%$. 135 пациенток, у которых с момента окончания лечения прошло больше года, были анкетированы. Все они оценили эстетический результат операции как отличный или хороший, а 118 (87%) человек отметили, что чувствуют себя практически здоровыми.

Выводы: Органосохраняющее лечение рака молочной железы высокоэффективный метод, дающий не только хорошие онкологические результаты, но и обеспечивающий высокое качество жизни пациенток. Современная доказательная база и собственный опыт убеждают нас, что органосохраняющее лечение, при условии тщательного отбора больных, должно стать методом выбора.

В большинстве случаев достаточным, на наш взгляд, является отступление от границ опухоли 0,5 см. Иссечение фасции считаем нецелесообразным.

Основной целью сохранения молочной железы является достижение хорошего косметического результата, поэтому, если это невыполнимо, органосохраняющая операция теряет смысл.

Эволюция взглядов на использование Ботулотоксина типа А (Botox) в реконструктивной хирургии молочной железы

Иванов В. Г., Ермилова Е. В., Волох М. А., Федосов С. И., Иванова О. А., Жильцова Е. К.

Место работы: ФГБУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова. Отделение опухолей молочной железы. Кафедра пластической и реконструктивной хирургии Северо-Западного Государственного медицинского Университета им. И. И. Мечникова Санкт-Петербурга.

Эл. почта: doctorivanov@msn.com

Введение: Использование ботулотоксина в клинической практике с момента его открытия позволило по — новому взглянуть на лечебную тактику в офтальмологии, неврологии, хирургии. По — этому внедрение активных свойств ботулина в онкопластическую хирургию не явилось чем-то особенным.

Реконструкция молочной железы является в настоящее время неотъемлемой составляющей хирургического и восстановительного лечения рака молочной железы. Такой подход позволяет не только вернуть утраченную форму молочной железы после ее удаления, улучшить качество жизни пациенток, но и оказать больным психологическую и социальную помощь. Применение двухэтапной техники — наиболее эффективный и безопасный метод реконструкции. Использование тканевого экспандера — как первого этапа реконструкции позволяет увеличить кожно-мышечный мешок путем экстензии тканей и позиционировать инфрамаммарную складку. Двухэтапная отсроченная реконструкция молочной железы с использованием экспандера является в настоящее время золотым стандартом реконструкции молочной железы после ее удаления. Простота метода, а также относительная дешевизна, позволяют выполнять данный вид хирургического вмешательства даже начинающим хирургам. Однако в отличие от реконструкции с использованием аллотрансплантатов (лоскутов) окончательный результат операции может быть виден только спустя месяцы из — за необходимости длительной — в течение 2х-3 месяцев экстензии тканей. Основная причина такого подхода связана с болевым синдромом, возникающим при растяжении тканей и опасностью появления ишемии кожи в ходе растяжения, которая в последствии приводит к развитию трофических расстройств и экстрезии экспандера.

Применением Ботулотоксина типа А (Botox) с помощью инъекций в большую грудную мышцу и интрадермально позволяет уменьшить сроки экстензии тканей до 2 недель и, в значительной степени снизить болевой синдром.

Цель: Сократить длительность экстензии тканей, снизить выраженность болевого синдрома.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ

Задачи: Применение Ботулотоксина типа А (Botox) с помощью инъекций в большую грудную мышцу и интрадермально способствует более быстрому процессу растяжения тканей, наполнению экспандера большим объемом жидкости, уменьшая сроки экспансии с 2х-3х месяцев до 2 недель, снижает болевые ощущения.

Оценка эффективности: Эффективность До процедуры введения Ботулотоксина типа А и через месяц после введения выполняется электронейромиография, позволяющая оценить амплитуду потенциала действия для m.pectoralis major.

Дизайн исследования: В исследование включены женщины с диагнозом рак молочной железы Т 1–3N0–2. В возрасте от 21 до 57 лет. Рандомизация больных осуществлялась на две группы: больные у, которых уже выполнена первичная операция, т.е. операция по реконструкции молочной железы является отсроченной и группа больных у которых установка экспандера осуществляется одновременно с первичной операцией, т.е. немедленная.

В первой группе больных было выполнено внутригрупповое разделение на тех кому ботулотоксин вводился до установки экспандера и тех кому введение выполнялось после операции по установке экспандера. К настоящему моменту в исследование уже включено 13 больных (5Группа 1 и 8 больных в Группе 2).

1. Введение ботулотоксина типа А (Botox) осуществлялось за 2 недели до первого этапа реконструкции –установки экспандера и через 2 недели после выполнения операции. Противопоказанием для включения больных являлись:

- аллергии на действующее вещество или вспомогательные вещества
- беременные и кормящие женщины
- пациентки с гепаторенальным синдромом
- имеющие проявления ишемии лоскута ткани после мастэктомии, при растяжении тканей с помощью экспандера.

Разведение препарата: Ботулотоксин типа А (Botox) в разведении 1: 25 0.9% раствора NaCl. Флакон 100 ЕД разведен в 2,5 мл 0,9% растворе хлорида натрия, затем дополнительно разведен в шприцах (2 шприца объемом 10мл, в каждом из которых- 1 мл разведенного препарата Botox 1: 2.5 и 9 мл 0.9% раствора NaCl, или 4 шприца объемом 5 мл, в каждом из которых 0.5 мл разведенного препарата Botox 1: 2.5 и 4.5 мл 0.9% раствора NaCl), отдельно для интрадермальной техники введения готовится шприц объемом 1 мл с 0.5 мл разведенного препарата Botox в соотношении 1:2.5 и 0.5 мл 0.9% раствора NaCl. Для интрадермального введения используются иглы 30 G- 4 \\ бмм. Точки введения: 80 ЕД препарата вводится в большую грудную мышцу. В 1 точку введения не более 8 ЕД- 2мл. 20 ЕД интрадермально папульно в технике мезоботокс.

Результаты: У всех больных, которым выполнялось введение препарата до операции длительность экстензии экспандера составила не более 2х недель для максимального заполнения экспандера (максимальный объем наполненного экспандера составил 650 мл). При этом больные не предъявляли жалоб на болевой синдром, что является практически обязательным симптомом растяжения тканей. Из группы 2 в которой введение ботокса осуществлялось после установки экспандера растяжение тканей не достигло оптимального эстетического результата, у 2х больных. В оставшейся же группе (6 человек) длитель-

ность наполнения экспандера составила 7–21 день (медиана 14 дней) до получения оптимального результата.

Выраженность болевого синдрома в этой группе также была незначительна, что позволило сделать вывод о столь же эффективном действии данной методики для снижения порога болевой чувствительности у этих больных.

Выводы: Таким образом. Техника реконструкции молочной железы с использованием экспандера как отсроченная, так и немедленная может быть в значительной степени модифицирована на фоне введения препарата Ботулотоксин типа А (Botox) не только для ускорения наполнения экспандера, но и снижения болевого синдрома в процессе гиперэкстензии тканей.

Сочетание хирургического лечения и стереотаксической радиотерапии при множественных метастазах в головной мозг

Князев С. М.^{1,2}, Вальков М. Ю.², Екимов А. А.¹, Асеев Н. И.¹, Лищинский С. Л.¹, Бойкова В. Ю.¹

Место работы: ¹ОКБ ХМАО Югры Окружной онкологический центр г. Ханты-Мансийск; ²ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск

Эл. почта: sergey28.76@mail.ru

Цель: оценка переносимости и непосредственных результатов лечения метастатического поражения головного мозга путём последовательного использования хирургического метода и стереотаксической радиохирургии.

Материалы и методы: За период с февраля 2013 г. по март 2014 г. в клинике Окружного онкологического центра г. Ханты-Мансийска пациентам со статусом ECOG-ВОЗ 0–1 проведена стереотаксическая радиохирургия после хирургического удаления крупных и доступных метастатических узлов. Облучение проводили после оперативное лечение в различных вариантах (удаление большого опухолевого узла), на втором этапе проводилась стереотаксическая радиохирургия. Радиохирургия проводилась на аппарате Leksell Gamma — Knife Perfexion с источником Co-60. Всем пациентам до начала лечения проводилось контрольное КТ и МРТ исследование для оценки локально статуса, ПЭТ-КТ (по показаниям). Изображения получены с помощью компьютерного томографа GE Lightspeed, МРТ GE 3,0 Т. Планирование проводилось в программе Gammaplan, с алгоритмом TMR 10. Оценка плана проводилась по 50% изодозе, покрывающей видимую границу опухоли, с отступом в 1 мм. Использовали однократные дозы 18–24 Гр. Эффект лечения оценивали каждые 3 месяца по МРТ с контрастированием, каждый визит оценивался неврологический статус больных.

Результаты: Всего облучено 7 пациентов с метастазами рака почки (2 случая), молочной железы (3), плоскоклеточного рака легкого (2). Количество метастазов составило от 1 до 8, медиана — 4. Исходный размер метастазов варьировал от 1 до 1,5 см в диаметре. Осложнений в процессе радиохирургии не отмечалось. Регресс опухоли через 3 месяца оценивался в 50%, через 6 месяцев после радиохирургии у всех больных отмечался полный регресс очагов. У одной пациентки с метастазом рака молочной железы отмечался полный регресс 6 очагов и 50%-й регресс 7-го очага. Все пациенты живы более

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ

6 месяцев без клинически значимых неврологических проявлений.

Выводы: Стереотаксическая радиохирurgia и хирургического лечения пациентов с множественными метастазами в головной мозг не сопровождается клинически значимыми побочными эффектами и обеспечивает надежный локальный контроль. Необходим дальнейший набор больных и длительное наблюдение для оценки возможностей метода.

Профилактика специфических осложнений в хирургии рака щитовидной железы

Карадимитров Г.Н.^{1,2}; Каленич И.С.², Большакова П.Н.¹

Место работы: ¹Тираспольский межрегиональный университет, медицинский факультет, кафедра стоматологии ²ГУ «Республиканская клиническая больница», г. Тирасполь (Молдова, Приднестровье)

Эл. почта: Kargennyk@mail.ru

Актуальность: В Приднестровье ежегодно регистрируется более 50 случаев больных со злокачественными опухолями щитовидной железы (ЩЖ). Их неуклонный рост за последние три года занимают все больше внимания онкологов нашей Республики. Так, в 2010 году впервые на «Д» учет взято 30 пациентов, в 2011 г.— 50, 2012 г.— 56, 2013 г.— 71 больных. Как и во всем мире, основным способом лечения этой категории пациентов является хирургический. Несмотря на значительный научно-практический прогресс в хирургии ЩЖ этот способ остается одним из самых сложных, что обусловлено вариативностью вариантов топографического расположения возвратного и верхнего гортанных нервов (ГН) и околощитовидных желез (ОЩЖ), тесным их взаимоотношением с жизненно-важными, малыми по размеру анатомическими структурами; спаечным процессом в зоне операции (Богатырев О.П., 2000 г., Lore J.M., 1983 г.). Все это может быть причиной развития специфических послеоперационных осложнений, таких как послеоперационный парез гортани (ППГ) и гипопаратиреоз (ГПТ). По данным литературы, частота ППГ вследствие поражения возвратного ГН может достигать до 20%, а послеоперационный ГПТ до 27% [Калинин А.П. и др.; 2004; Benzarti S. 2002 г.; Dener C., 2002 г.; Bennedbaek F. et al., 2003]. Эти осложнения особенно характерны у больных с тиреоидной карциномой, сопровождающейся рецидивным узловым зобом (РУЗ), большими размерами и местно-распространенным раком ЩЖ.

Цель исследования: оптимизировать хирургическое лечение больных с карциномой ЩЖ путем снижения частоты послеоперационного пареза гортани и гипопаратиреоза.

Материалы и методы исследования: Проведен ретроспективный анализ результатов оперативного лечения 85 больных карциномами ЩЖ, находившихся на обследовании и лечении в онкологическом отделении ГУ РКБ г. Тирасполь за период 2010–2013 гг. Возраст пациентов составил с 22 до 76 лет. Первая стадия заболевания выявлена у 55 больных, вторая у 18, третья стадия рака ЩЖ у 12 пациентов. У пациентов третьей стадии карциномы ЩЖ отмечались ипсилатеральные метастазы лимфоузлов шеи, в трех случаях инвазия капсулы ЩЖ. Им проводилась струмэктомия с футлярно-фасциальным иссечением клетчатки шеи и лимфодиссекцией.

У больных группы риска травмы ГН и ОЩЖ пересекались предгортанные мышцы. Это больные с высоким расположением верхнего полюса ЩЖ, пирамидальной долей, увеличением ЩЖ до IV–V степени, РУЗ, местно-распространенной карциномой ЩЖ. Основанием их выделения стало наличие у них состояний, способных вызвать технические трудности выделения ЩЖ, таких как спаечный перитиреоидный процесс, возвышенное положение верхнего полюса ЩЖ и его тесная связь с верхним ГН и ОЩЖ, необходимость расширения объема тиреоидэктомии.

Всем больным до- и после операции осуществлялось объективное и лабораторно-инструментальное обследование, в ряде случаев проводилась компьютерная томография органов шеи и средостения. Под контролем УЗИ осуществлялась прицельная аспирационная пункция образования ЩЖ с цитологическим исследованием. Ультразвуковая и томографическая визуализация опухолевого процесса позволяла изучать уровень расположения и взаимоотношения полюсов ЩЖ с окружающими структурами, а также распространение опухоли. Состояние голосового аппарата перед операцией у больных исследовалось проведением прямой ларингоскопии.

Во время тиреоидэктомии нами применялась усовершенствованная методика оперирования на ЩЖ, основанная на способе хирургического вмешательства, разработанном на кафедре общей, лазерной и эндоскопической хирургии с курсом гепатопанкреатобилиарной хирургии ГОУ ДПО РМАПО (изобретение № 2257857 от 2005 г. (Доллидзе Д.Д., Мумладзе Р.Б.)).

Доступ к ЩЖ осуществляли из воротникового разреза по Кохеру. У больных группы риска пересекали предгортанные мышцы, чем обеспечивался адекватный доступ к верхним, нижним и средним отделам железы. Мобилизацию ЩЖ осуществляли экстрафасциально, начиная с верхнего полюса с пальпаторной и визуальной оценкой его размеров, консистенции, границ и взаимоотношения с окружающими структурами (ПЩМ, нижним жмателем глотки, сосудистой ножкой ЩЖ, пластиной щитовидного хряща, ОЩЖ). Затем выявляли опухолевый компонент, определяли состояние лимфоузлов 1-го — 6-го порядков. Микрохирургическими инструментами поэтапно расслаивали листки IV-ой шейной фасции, обнажали наружную поверхность верхнего полюса до места впадения в тиреоидную ткань верхних щитовидных сосудов. Визуализация последних облегчалась зажимами Элиса, которыми захватывали и отводили тиреоидную ткань каудально. Этот прием позволял дозировано натягивать тяжистые структуры верхних отделов железы, тем самым, предупреждать их тракционное повреждение. Микрохирургическими инструментами визуализировали, выделяли, разделяли между зажимами пересекали и лигировали верхнюю щитовидную артерию и вену. Затем зажимом Элиса оттягивали кнаружи от гортани переднюю часть верхнего полюса ЩЖ и поэтапно разделяли фасциальные листки между полюсом и ПЩМ. Таким способом нами освобождались от окружающих тканей и гортани передне-внутренняя, внутренняя и задне-внутренняя поверхности указанных отделов. Особое внимание уделялось достижению адекватного атравматичного гемостаза. При идентификации верхнего и возвратного ГН для гемостаза исключалось применение электрокоагуляции. Таким же способом выделялись нижние полюса

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ

ЩЖ с тракцией нижнего полюса краниально, чем идентифицировались нижние щитовидные сосуды в виде натянутых струн. Важным в этот момент было осуществление выделения и визуализации возвратного ГН, который во всех случаях нами был идентифицирован в виде слабо натянутой струны белесовато-серого цвета, прослеживался до связки Берри. Последнюю также раздельно пересекали после изолированного прошивания. При обнажении всех отделов ЩЖ визуализировались ОЩЖ, с сохранением их целостности и достаточного кровоснабжения. Эти органы выделялись микрохирургическими инструментами с обязательным сохранением целостности питающих сосудов. В случае наличия элементов инвазии опухоли ОЩЖ, они удалялись в едином блоке с ЩЖ. Ложе удаленной ЩЖ и опухоли дренировалось силиконовыми микроиригаторами, которые выводились через рану, удалялись на 1-е или 2-е сутки. Восстанавливалась непрерывность предгортанных мышц с послойным ушиванием раны. На 2-е и 3-и сутки после операции в крови определялся уровень Са²⁺ и Р²⁺, ларингоскопия. Изучение состояния верхнего ГН производилось анализом нагрузочного теста голоса, электромиографии ПЩМ поверхностными датчиками аппаратом НЕЙРО-МВП от 2012 («НЕЙРОСОФТ», г. Иваново).

Результаты: Наружная ветвь верхнего ГН интраоперационно визуализирована в 13 (15,3%) случаях, возвратный ГН идентифицирован во всех случаях. Выделение ОЩЖ осуществлялось у всех оперированных больных карциномой ЩЖ.

У одного (1,2%) из оперированных больных отмечен транзиторный гипопаратиреоз, купированный консервативной терапией. У одной пациентки с карциномой ЩЖ III-ей стадией заболевания на 7–8-е сутки после расширенной струмэктомии с футлярно-фасциальным иссечением клетчатки шеи и лимфодиссекцией наступил транзиторный парез гортани с клиникой верхнегортанной недостаточности.

Вывод: Применение нами вышеописанной методики мобилизации верхних и нижних полюсов ЩЖ позволило достичь достаточной их подвижности для проведения ревизии всех отделов ЩЖ, визуализировать, а при необходимости и выделить не только ГН, но и ОЩЖ.

Использование описанного способа операции на ЩЖ позволило в значительной степени уменьшить частоту травмы ГН и ОЩЖ и улучшить результаты хирургического лечения больных с карциномой ЩЖ. Последнее особенно важно для лиц, чей голос являлся орудием труда (певцы, ораторы, учителя, актеры и др.).

Дискуссионные вопросы функциональной онкохирургии при раке пищевода и кардии

Алиев С. А., Мамедбеков Ш. Ю., Магомедов С. М., Курбанов К. А.

Место работы: ГБУ РД «НКО «Дагестанский центр грудной хирургии» МЗ РД, г. Махачкала

Эл. почта: saparcha@gmail.com

60 лет назад вышла фундаментальная работа С. С. Юдина «Восстановительная хирургия при непроходимости пищевода» (1954 г.). Высокая послеоперационная летальность заставила и выдающихся хирургов надолго отказаться от одномоментных операций. В 1974 году А. А. Русанов пи-

сал: «Неудачи не раз вселяли в нас сомнения в отношении целесообразности всей нашей работы».

Еще 20 лет кропотливого труда онкохирургов и прорыв в этом сложном разделе и был обеспечен в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. М. И. Давыдов, А. Ф. Черноусов, Э. Я. Друкин, Б. И. Мирошников сформулировали основные принципы онкохирургии пищевода в нашей стране, позволившие решить проблему несостоятельности швов анастомоза.

Опыт трех поколений хирургов с многоуровневым анализом и достижениями фундаментальных исследований позволили за последние 15 лет решить хирургические аспекты проблемы, но не более.

Если непосредственные результаты операций по поводу рака пищевода, кардии являются вполне удовлетворительными, то пятилетняя общая выживаемость при раке пищевода составляет 8%, желудка — 15%.

Относительно высокая частота прогрессирования рака пищевода, даже после радикального хирургического лечения, заставляет исследователей искать принципиально новые пути решений этой сложной и многогранной проблемы.

Таким образом, диалектический взгляд на данную проблему позволяет осмыслить сегодняшнее положение и определить перспективы развития хирургии пищевода и кардии в XXI веке.

В основу работы положен опыт хирургического лечения 645 больных (2000–2013 гг.) по проблеме онкохирургического лечения заболеваний пищевода и кардии, 155 из которых составляют больные с доброкачественными заболеваниями пищевода и кардии (1 группа). Это больные с разнородными нозологическими единицами, включающие в себя от нейромышечных заболеваний пищевода (НМЗП), пищевода Барретта, до стриктур химической, пептической, туберкулезной, коллагенозной природы, где стержневым является вопрос дифференциальной диагностики.

Наряду с традиционными методами исследований, подтверждающих рак пищевода и кардии мы изучили электромиографические показатели проксимальных сегментов пищеварительного тракта с мониторинговым контролем (МХ-03), ультрасонографией, бронхоскопией и КТ в комплексной оценке метастазирования рака пищевода и кардии.

590 пациентам онкохирургического профиля были выполнены радикальные операции повышенной сложности, которые разделены на 2 группы. Возраст больных варьировал от 19 до 83 лет, из них мужчин — 398, женщин — 192.

В первую группу вошли 202 пациента. Они распределились по стадиям рака пищевода следующим образом: I, II ст. — 27%; III ст. — 52%; III–IV ст. — 21%. Им были выполнены операции типа Льюиса (n=166) в модификации М. И. Давыдова с послеоперационной летальностью 3%; экстирпации пищевода по А. Ф. Черноусову (n=31) — без летальных исходов. Реконструктивные вмешательства по поводу болезни оперированного пищевода (n=21) с 1 летальным исходом.

Во вторую группу включены 388 (272 мужчин и 116 женщины) больных с спленосохраняющей гастрэктомией, гастрозофагеальной, эзофагосубтотальной резекциями с послеоперационной летальностью 1,03%. Больные по

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ

стадиям рака желудка распределились следующим образом: I, II ст. — 17%; III ст. — 57%; III—IV ст. — 26%.

Основным итогом проведенного лечения явилось снижение хирургического блока осложнений, в частности несостоятельности швов анастомоза.

Выявлены ведущие факторы прогноза, обеспечивающие высокую эффективность операции:

а) пилоросохраняющие операции высокоэффективны с точки зрения и профилактики демпинг-синдрома, и рефлюксной болезни.

б) спленосохраняющие гастрэктомии, гастроэзофагеальные, эзофагосубтотальные резекции менее травматичны и более благоприятны в раннем послеоперационном течении.

Выводы:

1. Наиболее частыми осложнениями в раннем послеоперационном периоде при радикальных операциях на пищеводе являются плеврорегочные, сердечно-сосудистые осложнения.

2. Эффективным методом профилактики плеврорегочных, сердечно-сосудистых осложнений явилось исключение торакотомного этапа операции путем более широкого внедрения в клиническую практику абдоминозаднемедиастинального доступа.

3. Расширение показаний к выполнению эзофагопластики по методике по М.И. Давыдову, к трансабдоминальной, трансмедиастинальной резекции, в том числе стрипинг операциям при кардио (гастро) эзофагеальном раке обеспечивают решение задачи со снижением уровня инфекционных осложнений, связанных, как с несостоятельностью швов анастомоза, так и легочно-сердечных осложнений.

4. Расширение показаний к выполнению сплено-, привратник сохраняющих гастрэктомий с включением дуоденального транзита, позволяют снизить процент постгастрэктомических синдромов.

Торакоскопические вмешательства в детской онкологической практике (опыт ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева»)

Сухов М.Н., Талыпов С.Р., Ускова Н.Г., Андреев Е.С., Оганесян Р.С., Меркулов Н.Н.

Место работы: ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии имени Дмитрия Рогачева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, город Москва

Эл. почта: nataliyauskova@gmail.com

Развитие минимальноинвазивных технологий, усовершенствование оборудования и накопление опыта привели к тому, что торакоскопические методики стали применяться не только в диагностике, но и в лечении в детской онкологической практике.

Цель: Целью нашего исследования стало определение места торакоскопической хирургии в диагностике и лечении пациентов с объемными образованиями грудной полости.

Материалы и методы: За период с января 2012 по август 2014 года в отделении хирургии детей и подростков ФГБУ «ФНКЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева» выполнено 56 торакоскопических оперативных вмешательств пациентам

с объемными образованиями грудной полости в возрасте от 1 месяца 8 дней до 23 лет. Операции включали биопсии (23) и резекции (21) объемных образований переднего и заднего средостения, а также резекции легких по поводу метастатического поражения солидными опухолями (12). Из 56-ти операций проведено 6 конверсий на открытое оперативное вмешательство.

Результаты: Выполнено 56 операций у 52-х пациентов. В 6-ти случаях потребовался переход на торакотомию в плановом порядке: в 5-ти случаях в связи с невозможностью обнаружить метастаз, в одном случае в связи с необходимостью резекции ребра у пациента с низкодифференцированной нейробластомой. 50 операций завершены полностью торакоскопически. Ни в одном случае не наблюдалось интра- и послеоперационных осложнений. Ни в одном случае не было летальных исходов. В 91,3% случаев морфологическая верификация диагноза проводилась по первичной биопсии. В двух случаях материал признан недиагностическим, что потребовало проведения повторной биопсии. В 14-ти случаях биопсия образования средостения выявила наличие злокачественного лимфопролиферативного процесса, в 4-х случаях — инфекционный процесс, в одном случае — низкодифференцированную нейробластому, в одном случае — капиллярную гемангиому. В двух случаях патологии не было выявлено (объемное образование средостения представлено тимусом). Проведено 12 торакоскопических атипичных резекций легких по поводу метастазов солидных опухолей (саркома Юинга — 4, нефробластома — 4, гепатобластома — 1, эмбриональная рабдомиосаркома — 1, герминогенноклеточная опухоль — 1, аденокарцинома — 1). Проведена 21 торакоскопическая резекция объемного образования средостения: 14 — по поводу опухолей нейрогенной природы, 4 — по поводу пороков развития, 3 — по поводу доброкачественных опухолей.

Средняя длительность вмешательства составила 90 минут. Средние сроки дренирования плевральной полости составили 2,6 суток. Средние сроки нахождения пациентов в ОРИТ составили 1 сутки.

Заключение: Торакоскопические вмешательства в детской онкологической практике, выполняемые по показаниям, безопасны, эффективны и имеют ряд преимуществ перед вмешательствами из открытого доступа.

Метод гемиепифизиодеза 8-образными пластинами в коррекции фронтальных деформаций нижних конечностей у детей с опухолевыми заболеваниями

Чочиев Гурам Михайлович

Место работы: ГБУЗ ВО «Областной центр специализированной помощи» г. Владимир, Россия

Эл. почта: cgm1@yandex.ru

Проблема лечения деформаций нижних конечностей у детей является актуальной и решается в большинстве случаев методом корригирующих остеотомий. Не останавливаясь на негативных сторонах такого подхода, надо сказать, что в последнее десятилетие получил новый импульс в применении метод гемиепифизиодеза, названный временным и с применением степлов и восьмиобразных пластин.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕВЕНЦИОННАЯ РАДИЛОГИЯ

Цель работы оценить эффективность, безопасность и особенности метода гемиепифизиодеза пластинами у детей с деформациями нижних конечностей во фронтальной плоскости на фоне опухолевых процессов.

Материал и метод: С июля 2007 года по август 2012 год 4 детей в возрасте 7–14 лет (в среднем 11,2 года) прошли лечение данным методом в нашем центре. Девочек — 4, мальчиков 1. Варусная деформация коленных суставов была у 3 больных, вальгусная деформация коленного сустава у 1. По вовлеченным сегментам — проксимальный отдел большеберцовой кости — 7, бедренная кость — 2, дистальный отдел большеберцовой кости — 1. По этиологическим причинам: экзостозная болезнь — 3, фиброзная дисплазия большеберцовой кости — 1. Величина деформации составила 12–22 градуса, в среднем 14 градусов.

Методика оперативного вмешательства соответствовала общепринятой (Orthofix) с применением миниинвазивных доступов (2 см) и ЭОП-контролем. Из особенностей интраоперационной техники гемиепифизиодеза при опухолевом процессе в отличие от случаев другой этиологии (посттравматической, рахитической, 4 случая) отмечено применение спаренной или двойной моделируемой пластины в связи со значительным разряжением костной ткани и кортикальной пластины.

Иммобилизация коленного сустава не применялась, нагрузка на оперированную конечность разрешалась сразу по прошествии болевого синдрома.

Результаты: У всех больных достигнута полная коррекция деформаций, независимо от тяжести, возраста, уровня деформации.

У 4 больных металлоконструкции удалены по мере достижения желаемой коррекции (без гиперкоррекции).

Темп коррекции деформации составил 1,2 градуса в месяц. Из осложнений встретилось 1 — перелом шурупа диаметром 2,5 мм в н\3 бедра, без видимой травмы.

Повреждение зоны роста в том числе и закрытие зоны роста в сроки 12–64 месяца не наблюдалось.

Заключение: Метод гемиепифизиодеза восьмиобразными пластинами у детей с деформациями нижних конечностей во фронтальной плоскости является эффективным, малотравматичным, простым в техническом исполнении, экономически доступным.

Важным является правильный выбор возрастных границ, прогнозирование предстоящего роста, времени удаления имплантов.

Особенностью применения метода при постановке конструкций в области опухолевого процесса является применение двойных или одновременно двух пластин.

Опыт внедрения лапароскопических технологий в хирургию колоректального рака

Черниковский И.Л., Алиев И.И., Комяк К.Н., Кочнев В.В.

Место работы: СПб ГБУЗ «Клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)»

Эл.почта: odindra@mail.ru

Актуальность: При несомненных преимуществах малоинвазивной хирургии, доля эндовидеохирургических вмешательств в лечении больных колоректальным раком

остается незначительной и показания к их применению до сих пор не определены.

Цель работы: Сформулировать принципы внедрения эндовидеохирургических операций при колоректальном раке, оценить эффективность данного процесса и особенности, связанные с контингентом больных в СПб. Изучить результаты использования лапароскопических методик в хирургии колоректального рака.

Материалы и методы исследования: За 23 месяца хирургической деятельности онкологического центра, было выполнено 122 эндовидеохирургических вмешательства и 113 открытых операций по поводу рака прямой и ободочной кишки pT 2–3N0–2M0–1a. Оценивались ИМТ, возраст больных, тяжесть сопутствующей патологии (шкала CR-POSSUM), индекс T и наличие спаечного процесса в брюшной полости. Качество мезоректумэктомии определялось на макропрепарате патоморфологами по критериям P. Quirke. Лимфодиссекция оценивалась по количеству удаленных лимфоузлов. Объем интраоперационной кровопотери измерялся в мл, продолжительность хирургической операции в минутах. Также изучались частота и структура интра- и послеоперационных осложнений. Изучалась кривая обучения по изменению продолжительности лапароскопической операции и объема кровопотери для каждого оператора индивидуально. До начала исследования обучение хирургов эндовидеохирургической технике операций происходило в соответствии со следующими принципами: этапность (стандартная операция делилась на несколько этапов и каждый этап отрабатывался хирургом до условного совершенства); универсальность (каждый этап операции выполнялся одинаково как «открытым» способом, так и эндовидеохирургически); отдельное обучение работе с «косой» оптикой на каждом этапе операции.

Результаты: Сформулированы принципы проведения операции, идентичные для открытых и лапароскопических вмешательств. Установлено, что подавляющее большинство больных имело T 3 стадию заболевания и ожирение 2–3 ст. Качество мезоректумэктомии было оценено как grade 3 в 91% случаев эндовидеохирургических и в 83% открытых резекций прямой кишки. Среднее количество удаленных л/узлов достигло 27 и 18 соответственно. Среднее время эндовидеохирургической операции составило 210 минут, а объем интраоперационной кровопотери — 130 мл. Для открытых вмешательств эти показатели составили 140 минут и 240 мл. Частота интра- и послеоперационных осложнений составила 14% и в группах не отличалась, в 4% потребовалось повторное хирургическое вмешательство. Было зафиксировано 5,7% конверсий. Медиана наблюдения за указанными больными составила 11 месяцев. Достоверное последовательное снижение времени операции демонстрировало отчетливую кривую обучения при лапароскопической резекции сигмовидной кишки и правосторонней гемиколэктомии. Для эндовидеохирургической низкой передней резекции прямой кишки кривая обучения оказалась существенно менее выражена. Время операции практически не зависело от индекса T, и индекса массы тела, однако существенное значение имело наличие спаечного процесса. Качество мезоректумэктомии и количество удаленных лимфоузлов не менялись с накоплением опыта лапароскопических резекций.

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ

Выводы: Лапароскопические операции при колоректальном раке не уступают традиционным по качеству мезоректумэктомии, лимфодиссекции, частоте осложнений. Целесообразно использовать принципы лапароскопических колоректальных резекций и в открытой хирургии для более быстрого освоения методики. К таковым мы относим прецизионное следование эмбриональным слоям; минимальная кровопотеря для четкой дифференцировки тканей; начало мобилизации всегда с медиальной стороны, от сосуда; по touch техника операции; строгая лимфодиссекция (полное выделение сосуда перед клипированием). Широкое применение эндовидеохирургических методик необходимо и возможно при соблюдении принципов эргономичности, обеспечения свободы перемещения пациента и хирургов в рабочем пространстве, мультивизуализации операционного поля и высокой квалификации всех участников операции.

Опыт применения видеоторакоскопии (ВТС) в торакальной онкологии для диагностики и лечения малых новообразований легкого

Анистратов П., Лазутин Ю., Колесников В., Сергостьянц Г., Пыльцин С., Айрапетова Т.

Место работы: ФГБУ «Ростовский НИИ онкологии» Минздрава РФ. г. Ростов-на-Дону.

Эл. почта: pavelanist@yandex.ru

Цель исследования: Оценить эффективность применения ВТС в клинике торакальной онкологии для диагностики и лечения периферических новообразований легкого. Гипердиагностика рака легкого (РЛ) в последние годы вызывает озабоченность по причине появления новых методов скрининга, выявляющих мелкие узловые образования, клиническое значение которых неизвестно. Распространенность РЛ по результатам скрининговых исследований колеблется от 0,4% до 2,7%, в зависимости от численности обследованного населения. Максимальный размер выявленного РЛ колеблется между 14 и 21 мм. Нерешенной проблемой остается большое количество ложноположительных заключений компьютерной томографии (КТ). Даже у пациентов с патологией, которая на основании клиникорентгенологических данных вызывает серьезные подозрения на РЛ, в 10–20% случаев выполняются торакотомии по поводу доброкачественных поражений.

Материалы и методы: В отделении торакальной хирургии Ростовского НИИ онкологии за период с февраля 2011 г. по сентябрь 2014 г. выполнено 266 ВТС вмешательств: по поводу периферических новообразований легкого — 85 (32%), новообразований средостения — 151 (56,7%), опухолей грудной стенки — 25 (9,4%), для останки внутриплеврального кровотечения — 5 (1,9%). ВТС выполнялась под эндобронхиальным наркозом с раздельной вентиляцией легких. Установка троакарных портов производилась в зависимости от локализации новообразований и задач оперативного вмешательства. Продолжительность ВТС операций составила от 20 до 100 мин., длительность постельного режима 8–11 часов.

Результаты: Выполненные операции по поводу периферических новообразований легкого рационально разделить на ВТС при солитарных и единичных перифе-

рических новообразованиях — 64 (24,1%), и ВТС при диссеминированном поражении паренхимы легких — 21 (7,9%). Возраст больных колебался от 7 до 76 лет, средний составил 49 лет. Нозологические формы, диагностированные в результате выполнения ВТС со 100% гистологической верификацией, были следующими: 1. солитарные и единичные периферические новообразования (n=64): гамартохондрома-27 (42,2%), туберкулома-11 (17,3%), саркоидоз Бека-2 (3,1%), рак легкого-8 (12,5%), метастазы в легкие-9 (14%), киста легкого-3 (4,7%), воспалительная псевдоопухоль-2 (3,1%), фиброзная мезотелиома-2 (3,1%); 2. диссеминированном поражении паренхимы легких (n=21): саркоидоз Бека-8 (38,1%), метастазы в легкие-4 (19%), фиброзирующий альвеолит-2 (9,5%), склерозирующая гемангиома-4 (19%), лимфома Ходжкина-1 (4,9%), диссеминированный туберкулез-2 (9,5%). Солитарные и единичные фокусы имели размеры: до 5 мм — 9 (14%), 5–15 мм — 35 (54,7%), более 1,5 см — 20 (31,3%), при диссеминированном поражении отмечались очаги преимущественно до 10 мм. Экстренная конверсия в торакотомию произведена в 4 (6,2%) случаях, плановая для выполнения анатомических резекций при верифицированном РЛ в 8 (12,5%) наблюдениях. Из послеоперационных осложнений у 3 (4,7%) больных отмечалась несостоятельность пневмостаза продолжительностью до 6 суток. Средний койко-день после ВТС равнялся 5. Летальных исходов не было.

Заключение: Необходимо ещё раз подчеркнуть, что низкодозная КТ в группе лиц с высоким риском обладает прекрасной чувствительностью в выявлении РЛ на ранних стадиях и спасает жизни. В то же время высокая чувствительность скрининга сопровождается низкой специфичностью. Качественный отбор лиц с высоким риском заболеть РЛ с учетом генетической предрасположенности и использованием биологических маркеров может минимизировать количество ложных заключений и связанных с этим ненужных дополнительных исследований. Однако реализация данного подхода, требующего серьезного финансирования, дело будущего. Представленные результаты вполне свидетельствуют о том, что в настоящее время ВТС при периферических новообразованиях и диссеминированном поражении паренхимы легких является единственным относительно малоинвазивным методом, позволяющим снизить затраты на раннюю верификацию диагноза.

Возможности использования роботизированного CO₂ — лазера Lumenis в клинике опухолей головы и шеи

Новожилов Е. Н., Федотов А. П., Чумаков И. Ф., Хотеев А. Ж., Нефедова О. В.

Место работы: Московская городская онкологическая больница № 62. гл. врач — проф. А. Н. Махсон

Эл. почта: E-Novozhilova@yandex.ru

С развитием анестезиологии и эндоскопической техники, все большее развитие в мире приобретает так называемая (TOR-S — Transoral Surgery), развивающаяся на основе прямой опорной ларингоскопии. Лазерная установка Lumenis состоит из трех взаимосвязанных компонентов — видеокамеры, операционного микроскопа и непосред-

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ

стенно CO₂-лазера. Сердцем лазерной системы является Digital AcuBlade — сканирующий цифровой микроманипулятор. Эта уникальная установка позволяет регулировать площадь и глубину разреза, делать разрезы сложной формы, в зависимости. Введение жесткого ларингоскопа может быть ограничено при тугоподвижности шеи и нижней челюсти, массивном корне языка. Но использование современных операционных ларингоскопов (Navas, Rudert, Lindholm, Kleinsasser) позволяло нам выполнить ригидную ларингоскопию даже у «сложных» в анатомическом плане пациентов. В ноябре 2013 г в клинике опухолей головы и шеи МГОБ № 62 запущен в работу роботизированный CO₂ — лазер Acupulse (Израиль-США). Система имеет максимальную мощность 40 Вт и относится к последнему поколению хирургических лазеров. Трубка CO₂ — лазера возбуждается постоянным током и генерирует лазерный луч (инфракрасного диапазона, невидимый глазом). Используемый нами лазер обладает длиной волны 10.6 мкм (10600 нм) и работает в невидимой части спектра. За счет совокупности физических характеристик система обладает минимальным эффектом карбонизации тканей и может работать в нескольких режимах: CW (Continuous-wave, Pulsed, Superpulse) в зависимости от поставленных задач. Программы Ultrapulse® or Superpulse® дают возможность очень коротких перерывов в работе лазера (0.1–0.2 сек), что обеспечивает охлаждение тканей, и позволяет избежать обугливание и ожог (минимизировать эффект карбонизации). В настоящее время с использованием лазера Lumenis и системы Digital AcuBlade нами прооперировано 47 больных с новообразованиями гортани:

- Доброкачественные опухоли — 9
- Папилломатоз — 4
- Дисплазия эпителия II–III ст на фоне хр. гиперпластического ларингита — 23
- Лариноцеле — 2
- Киста гортани — 1
- Солитарная плазмоцитома — 1
- Ca in situ — 3
- Остаточные опухоли после ЛТ — 4

Кроме того, при помощи системы Digital AcuBlade у 2 больных были удалены доброкачественные новообразования глотки (кисты грушевидного синуса и боковой стенки ротоглотки). 3 пациента были оперированы по поводу с рубцовых стриктур среднего отдела гортани. 2 больным была выполнена хордэктомия на фоне стеноза гортани (двусторонний паралич гортани после операции на щитовидной железе). при этом достигнуты хорошие функциональные Результаты: Больные деканюлированы. У 4 больных раком гортани 3 ст (Т ЗНОМ0) были удалены небольшие остаточные опухоли после проведения химиолучевого лечения по радикальной программе (ДГТ с СОД 66–68 Гр). Сроки наблюдения за ними составили от 4 до 8 мес. Клинических признаков рецидива не выявлено.

Выводы:

1. Использование операционный CO₂- роботизированной системы Lumenis Digital AcuBlade позволяет проводить лечение больных с различными заболеваниями гортани и глотки, существенно снизить сроки нахождения пациентов в стационаре..
2. Использование этой методики дает возможность органосохранного лечения больных с опухолями гортани

(в том числе после проведения лучевой терапии). При соблюдении строгих показаний, описанный метод лечения может быть альтернативой открытых операций при новообразованиях гортани.

Исследование результатов радикальных операций при местно-распространенном колоректальном раке, осложненном кишечной непроходимостью

Щаева С.Н., Соловьев В.И.

Место работы: ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия», г. Смоленск.

Эл.почта: shaeva30@mail.ru

Цель исследования: оценить результаты радикальных операций при местно-распространенном колоректальном раке, осложненном обтурационной кишечной непроходимостью.

Материалы и методы: изучены сведения о 339 больных с местно-распространенным раком толстой кишки, осложненным обтурационной кишечной непроходимостью, которые в период с 2001 по 2011 гг. были пролечены на территории Смоленска и Смоленской области и внесены в базу данных областного популяционного ракового регистра. Пациентам были выполнены радикальные хирургические вмешательства по поводу местно-распространенного колоректального рака. Средний возраст больных составил $61 \pm 1,2$ года и колебался от 39 до 86 лет. Из числа всех оперированных женщин было 176 (51,9%), мужчин — 163 (48,3%). Диагноз установлен на основании обнаружения морфологически подтвержденной злокачественной опухоли толстой кишки. В качестве критерия исключения было предоперационное или интраоперационное подтверждение отдаленных метастазов. В дооперационном периоде распространение опухоли на соседние органы и ткани было установлено в 21,6% наблюдений. Во время операции врастание злокачественного новообразования в рядом расположенные органы и ткани зафиксировано в 78,4% случаях.

Результаты исследования: были выполнены следующие радикальные хирургические вмешательства: правосторонняя гемиколэктомия — 82 (24,1%); резекция поперечно-ободочной кишки — 16 (4,8%); левосторонняя гемиколэктомия — 84 (24,9%); резекция сигмовидной кишки — 62 (18,2%); передняя резекция — 47 (13,9%); экстирпация прямой кишки — 48 (14,1%). Эти оперативные вмешательства комбинировали с удалением единым блоком вовлеченных в опухолевый процесс органов и тканей. При гистологическом исследовании послеоперационных макропрепаратов истинное прорастание опухоли в соседние органы и ткани подтверждено 63,4% случаев. В остальных наблюдениях 36,6% опухолевое прорастание в рядом расположенные органы и ткани не было подтверждено морфологическими исследованиями, хотя визуально и пальпаторно интраоперационно распространенность опухоли не вызывала сомнений и носило характер перитуморального воспаления в виде выраженного фиброза или склероза тканей вокруг опухоли. Радикальность проведенных операций оценивалась на основании «чистоты» всех границ резекции

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ

в удаленном препарате. В 31,4% наблюдений (n=106) отмечалось наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах. При гистологическом исследовании наиболее распространенной формой злокачественного новообразования толстой кишки была аденокарцинома у 96,3% пациентов, слизистый рак в 2,9% случаев, карциноидные опухоли 0,8%. Чаще наблюдалась средняя и низкая степень дифференцировки (соответственно в 50,5% и 30,4% у пациентов с кишечной непроходимостью при местно-распространенном КРР). Послеоперационные осложнения отмечены в 5,3% наблюдений и не были вызваны объемом и характером операции. В послеоперационном периоде отмечались нагноение послеоперационной раны — 10 случаях (2,9%), пневмония 1,5% (n= 5) и несостоятельность анастомоза n= 2 (0,9%). Летальность составила 1,1% (n=4) в раннем послеоперационном периоде, чем не отличалась от стандартных по объему операций. Основными причинами летальных исходов явились: тромбоэмболия основного ствола легочной артерии — 2, острая сердечная недостаточность — 1, полиорганная недостаточность у 1 больного.

Заключение: в случае местно-распространенного рака толстой кишки осложненного кишечной непроходимостью показаны комбинированные операции с удалением единого блока органов и тканей при состоянии пациента, позволяющего выполнить большое по объему хирургическое вмешательство. Летальность после комбинированных оперативных вмешательств достоверно не отличается чем при стандартных операциях.

Трансанальная эндоскопическая хирургия в лечении опухолей прямой кишки

Геворкян Ю.А., Кит О.И., Солдаткина Н.В., Гречкин Ф.Н.
Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России
Эл. почта: rnioi@list.ru

Актуальность: Доброкачественные и злокачественные опухоли являются самыми распространенными заболеваниями прямой кишки. Для их лечения применяется эндоскопическая электроэксцизия через колоноскоп, трансанальное удаление опухолей, а также и их трансабдоминальное удаление. Эти методы имеют как определенные преимущества и показания, так и ограничения и недостатки. Приоритеты современной онкологии в разработке органосохраняющих методов лечения привели к появлению метода трансанальной эндоскопической хирургии, позволяющего малотравматично, но радикально удалять новообразования прямой кишки. Полный визуальный контроль и микрохирургическая техника обеспечивают возможность прецизионного удаления опухолей n-блоком с адекватными латеральными границами, с возможностью иссечения на всю толщину стенки кишки. Указанные преимущества делают метод трансанальной эндоскопической хирургии исключительным при полипах на широком основании, ворсинчатых опухолях и малигнизированных аденомах прямой кишки. Возможность полностенного иссечения опухолей прямой кишки с частью прилегающей мезоректальной клетчатки, позволила использовать метод трансанальной эндоскопической хирургии в органи-

сохраняющем лечении начальных форм рака прямой кишки. Обнадеживающие данные литературы об эффективности трансанальной эндоскопической хирургии способствовали к внедрению методики в практику ФГБУ «РНИОИ» Минздрава РФ.

Цель работы: Оценить результаты трансанального эндоскопического удаления опухолей прямой кишки.

Материалы и методы: Методом трансанальной эндоскопической хирургии с 2012 года прооперировано 46 больных по поводу аденом и начальных форм рака прямой кишки. Опухоли располагались на расстоянии от 3 до 13 см от зубчатой линии, их размер был от 1,2 до 5 см, у 85% опухолей было широкое основание. Полностенному удалению подвергались полипы прямой кишки (65%), удаление опухоли вместе с подлежащей мезоректальной клетчаткой осуществлялось при полипах с признаками малигнизации, начальном раке прямой кишки (35%). Трансанальное эндоскопическое удаление опухолей прямой кишки проводили с помощью специального операционного ректоскопа производства фирмы KarlStorz (Германия). Полностенному удалению подвергались полипы прямой кишки (65%). Полностенное удаление опухоли вместе с подлежащей мезоректальной клетчаткой осуществлялось при полипах с признаками малигнизации, начальном раке прямой кишки (35%). Послеоперационное патоморфологическое исследование у 15% больных в аденомах прямой кишки выявило участки аденокарциномы in situ, что подтвердило целесообразность полностенного удаления стенки прямой кишки. У больных начальными формами рака прямой кишки, гистологически уточнена глубина распространения и степень зрелости опухоли, у 85% больных она соответствовала pT 1G1–2, у 15% — pT2G1–2.

Результаты: Послеоперационные осложнения развились у 3 больных (6,5%). В 2 случаях возникла фебрильная температурная реакция, которая была купирована антибактериальной терапией. В 1 случае наблюдалось кишечное кровотечение, остановленное консервативными мероприятиями. Больные находятся под наблюдением от 3 месяцев до 2 лет. За время наблюдения рецидив опухоли прямой кишки выявлен у 2 больных (4,3%) через 10–14 месяцев после операции. У большинства больных трансанальное эндохирургическое вмешательство на прямой кишке не оказало существенного влияния на функцию прямой кишки.

Заключение: Описанные возможности позволяют рекомендовать данный метод к широкому внедрению в хирургическую практику. На основании полученных результатов можно заключить, что трансанальное эндоскопическое удаление опухолей вполне может стать методом выбора у больных с начальными формами рака прямой кишки.

Метод формирования высокого пищеводного анастомоза из абдоминального доступа

Туркин И.Н. — ведущий научный сотрудник хирургического торакального отделения торако-абдоминального отдела ФГБНУ «РОИЦ им. Н. Н. Блохина»

Ибраев М.А. — врач-онколог хирургического торакального

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ

отделения торако-абдоминального отдела ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»

Выбор оперативного доступа у больных раком желудка с переходом на пищевод до настоящего времени является причиной принципиальных разногласий среди хирургов. Проблема включает следующие ключевые аспекты: целесообразность, возможность и условия выполнения адекватной медиастинальной лимфодиссекции, онкологически безопасный уровень резекции пищевода, метод его пластического замещения и технику формирования высокого внутригрудного соустья. Наиболее адекватно отвечающим этим задачам до недавнего времени считался левосторонний абдомино-торакальный доступ по Ohsawa-Garlock. Он обеспечивает оптимальные параметры операционной раны и позволяет при необходимости формировать пищеводное соустье на уровне дуги аорты. Однако, чресплевральный доступ травматичен, продолжителен по времени и сопровождается высокой частотой осложнений. У части больных раком желудка с переходом на пищевод этот доступ увеличивает риск интра- и послеоперационных осложнений значительно, а у некоторых вообще нежелателен. Прежде всего, у больных старческого возраста, у пациентов с низкими резервами дыхания, у больных с облитерацией плевральной полости. Нами было предпринято пилотное исследование с целью оценки возможности выполнения моноблочной медиастинальной лимфодиссекции и высоты формирования аппаратного пищеводного анастомоза из трансабдоминального доступа.

Целью исследования было улучшение результатов хирургического лечения больных раком желудка с переходом на пищевод.

Материалы и методы: В настоящем проспективном исследовании проанализированы непосредственные результаты хирургического лечения 36 больных раком желудка с переходом на пищевод в ФГБНУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» за период с 1 января 2011 г. по 31 декабря 2013 г. Во всех случаях пищеводный анастомоз был сформирован с помощью циркулярного степлера из транسخиатального доступа. В 10 случаях из 36 использована система трансорального введения блока опоры OrVil в пищевод, в 26 — транسخиатального. Во время операции проводили мониторинг и запись основных жизненных показателей: среднего артериального давления, насыщения кислородом крови, частоты сердечных сокращений, отклонения сегмента ST на электрокардиограмме. В послеоперационном периоде оценивали степень интенсивности болевого синдрома по визуальной аналоговой шкале. Уровень анастомоза измеряли эндоскопически и при рентгенконтрастном исследовании.

Результаты: Методология медиастинальной лимфодиссекции и формирования аппаратного пищеводного анастомоза. Мобилизуется наддиафрагмальная клетчатка от перикарда и ножек диафрагмы. Отсекаются поочередно легочные связки от легочной ткани и нижних легочных вен к препарату. Выделяется блок задней медиастинальной клетчатки от непарной вены, аорты и позвоночного столба. Грудной лимфатический проток иссекается на протяжении. Блуждающие нервы пересекаются ниже отхождения легочных ветвей. Реконструктивный этап операции выполнялся с помощью циркулярных аппаратов. Существует два способа формирования механического шва,

при которых блок опоры аппарата вводится в пищевод транسخиатально и трансорально. После пересечения пищевода при первом способе на пищеводе предварительно формировался кисетный шов для фиксации блока опоры. При втором пищевод пересекался линейным степлером, а блок опоры вводился трансорально на зонде (система OrVil). После чего формировался анастомоз.

Всем пациентам интраоперационно проводили эндоскопический контроль пищеводного анастомоза.

Всем больным аппаратный пищеводный анастомоз сформирован не ниже уровня нижней легочной вены, у 3 из них (8,3%) под левым главным бронхом.

Средняя продолжительность формирования пищеводного анастомоза при транسخиатальном способе составила в среднем $25,4 \pm 3,0$, при трансоральном $12,9 \pm 2,5$ минут ($p < 0,001$).

Интраоперационные нарушения гемодинамики на этапе формирования пищеводного анастомоза при помощи степлера, потребовавшие временного прекращения работы хирурга, возникли в 27,8% ($n=10$) случаев. Такие нарушения происходили только при использовании транسخиатального способа введения блока опоры. Применение системы OrVil™ позволило уменьшить частоту и выраженность гемодинамических нарушений, связанных с тракцией сердца. Ни в одном случае трансорального введения блока опоры хирургу не пришлось прекращать работу в средостении ($p=0,08$).

Несостоятельность пищеводного анастомоза, как одного из самых грозных осложнений после резекции пищевода, диагностирована у 2 больных, что составило 5,6%. В обоих случаях это были точечные дефекты диаметром около 1,0 мм с формированием слепой параанастомотической полости.

У одного пациента с несостоятельностью пищеводного анастомоза послеоперационный период осложнился также панкреонекрозом с формированием парапанкреатического абсцесса и прорывом его через расплавленную брыжейку ободочной кишки в брюшную полость, развитием распространенного перитонита, по поводу которого была выполнена релапаротомия, санация и дренирование брюшной полости. В дальнейшем нарастала полиорганная недостаточность, состояние больного прогрессивно ухудшалось и на 18-е сутки послеоперационного периода наступила смерть.

Летальность в послеоперационном периоде составила 2,8% (1 из 36).

Выводы: Абдомино-медиастинальный доступ позволяет выполнить полноценную моноблочную лимфодиссекцию нижнего средостения, включая лимфоузлы заднего средостения (группа № 112) с резекцией грудного лимфатического протока на протяжении.

Абдомино-медиастинальный доступ позволяет высоко формировать пищеводный анастомоз. Максимально возможный уровень формирования аппаратного пищеводного соустья из абдомино-медиастинального доступа — нижний край левого главного бронха.

Использование системы OrVil™ позволяет сократить время формирования пищеводного анастомоза, частоту и выраженность интраоперационных осложнений, связанных с механической тракцией сердца, и позволяет рекомендовать ее как наиболее оптимальный вариант высокого механического пищеводного шва.

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клиническое обоснование и опыт применения

Новожилова Е. Н., Федотов А. П., Ольшанская О. В., Новожилов М. В., Паскова М. В.

Место работы: (Московская городская онкологическая больница № 62, гл. врач — проф. А. Н. Махсон)

Эл. почта: E-Novozhilova@yandex.ru

С октября 2012 г в Московской городской онкологической больнице появился препарат Тиссукол (Tissucol Kit). Фибриновый клей Тиссукол представляет собой лиофилизат связывающего белка, в том числе фибриноген, фибронектин, фактор XIII, плазминоген и раствор апротинина. Тиссукол воспроизводит завершающие стадии физиологического процесса свертывания крови: под воздействием тромбина, фактора XIII и ионов кальция фибриноген превращается в фибрин. В результате образуется эластичный и прочный фибриновый сгусток, обеспечивающий гемостаз и заживление окружающих тканей. Для предупреждения преждевременного лизиса сгустка в клей добавляются природный ингибитор протеаз апротинин. Тиссукол является высокоэффективным местным гемостатическим средством, которое обладает способностью быстро склеивать ткани и восстанавливать их структуру и функцию. Применяемая доза Тиссукола зависит от размера поверхности, которую нужно покрыть. Можно руководствоваться правилом, что 1 мл Тиссукола плюс 1 мл раствора Тромбина — объем достаточный для заклеивания поверхности около 10 кв. см.

В нашей практике мы успешно использовали Тиссукол у 20 больных. 14 из них были пациентами отделения опухолей головы и шеи: 12 — после операций на лимфатической системе шеи, 2 — после резекции околоушной слюнной железы. 6 пациентов находились в гинекологическом отделении (после операций Дюкена).

У всех этих больных в послеоперационном периоде отмечалась обильная и длительная лимфоррея, которая сохранялась после удаления вакуум-дренажей.

Пациенты были в возрасте от 33 до 47 лет. В гинекологическом отделении все пациентки имели ожирение 2–3 ст. Во всех случаях мы применяли двухкомпонентную систему Тиссукол. На первом этапе, мы смешивали Тиссукол с раствором апротинина, а на втором — Тромбин с раствором кальция хлорида (все компоненты содержатся в специальной упаковке и смешиваются *ex tempore*). Затем оба шприца с приготовленными растворами мы помещали в систему Дуплоджет и вводили в полость под кожными лоскутами. У 14 пациентов было достаточно лишь одного введения Тиссукола и наложения плотной давящей повязки для купирования лимфорреи. У 5 больных было необходимо повторить введение препарата дважды. И лишь одному больному потребовалось 4-х кратное введение Тиссукола.

Для успешного действия препарата необходимы следующие условия:

1. Перед введением Тиссукола необходимо тщательно осушить полость
2. Быстрое и тщательное смешивание компонентов клея
3. Необходимо учитывать время на полимеризацию. После введения Тиссукола нужно в течение 10–15 мин. создать плотное давление на всю поверхность
4. Эффективность действия препарата зависит от температуры (наилучший результат достигается при подогревании растворов до 37 С.

5. Доза зависит от способа нанесения и размера покрываемой поверхности

Помимо больных с лимфорреей, мы пробовали использовать Тиссукол для укрепления глоточного шва у пациентов во время ларингэктомии. Успешным было введение Тиссукола в полость при наличии слюнных свищей (после резекции околоушной железы). У обоих пациентов достаточно было однократного введения препарата для купирования данного осложнения. Но наиболее ярко проявил себя Тиссукол именно в случаях с обильной длительной лимфорреей после операций на лимфатической системе шеи, после операций Дюкена, подмышечных лимфаденэктомий.

Таким образом, Тиссукол обладает достоинствами, которые допускают его применение в различных областях хирургии:

- 1) Остановка кровотечения из капиллярных сосудов, вдоль сосудистого шва;
- 2) Склеивание и уплотнение тканей (укрепление швов при риске их несостоятельности, в сложных анатомических зонах, фиксация протезов и имплантов, предварительное уплотнение пористых материалов, например, сосудистых протезов.
- 3) Поддержка заживления ран (при кожной трансплантации в зонах с низкой васкуляризацией, при кожных язвах и тканевых некрозах, в сочетании с коллагеновыми пленками, губчатым веществом кости).
- 4) В качестве средства для переноса клеточных культур (например, эндотелиальных клеток, кератиноцитов)

Роль концентрации С-реактивного белка плазмы крови в оценке тяжести лечения и эффективности терапии у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта

Кутукова Светлана Игоревна

Место работы: СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

Эл. почта: dr.s.kutukova@gmail.com

Цель исследования: Определить прогностическую значимость динамики концентрации С-реактивного белка в плазме крови, как маркера прогрессирования плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта.

Материалы и методы: С января 2014 по август 2014 года под наблюдением находилось 35 пациентов (20 мужчин и 15 женщин), госпитализированных в СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» с диагнозом плоскоклеточный рак слизистой оболочки полости рта. Медиана возраста пациентов составила 52,1 года. У 17 пациентов первичный опухолевый очаг локализовался на слизистой оболочке языка, у 2 — на слизистой оболочке десны, у 3 — на слизистой оболочке щек, у 12 — на слизистой оболочке дна полости рта и у 1 — на слизистой оболочке ретро-молярной области. Первичный опухолевый очаг у 11 пациентов расценивался как Т 1, у 6 — Т 2, у 10 — Т 3 и у 8 — Т 4. У 18 пациентов регионарные лимфатические узлы были интактны (N0), у 2 пациентов был поражен только 1 лимфатический узел (N1) и у 15 — в 3 и более лимфатических узла соответственно (N2). Отдаленные ме-

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

тастазы в легкие были зарегистрированы у 1 пациента, сочетанное поражение легких и костей наблюдалось у 1 пациентки.

Все пациенты были разделены на 2 группы: 1 группа — первичные пациенты, у которых диагноз злокачественного поражения слизистой оболочки полости рта выявлен впервые (18 человек); 2 группа — пациенты с рецидивом заболевания (17 человек). Все 18 пациентов 1 группы получали индукционную полихимиотерапию по схеме PF (2–4 цикла) в рамках 1 этапа комплексного лечения, 17 пациентов 2 группы — лечебную ПХТ по схемам: PF, DCF, TC (3–8 циклов) в рамках терапии рецидива заболевания после радикального курса лечения. Всем пациентам в рамках нашего исследования проводилась оценка уровня С-реактивного белка в сыворотке крови на этапе до начала лекарственного лечения и перед каждым последующим циклом химиотерапии.

Результаты: Оценка уровня С-реактивного белка до начала лечения показала, что у 17 первичных пациентов (1 группа) с I—III стадией заболевания уровень его находился в пределах нормы и не превышал его верхнюю границу 5 мг/л. Пациенты с рецидивом заболевания (18 человек 2 группы) имели повышенную концентрацию СРБ в плазме крови в 4 и более раз превышающую референсные значения.

При изучении динамики уровня СРБ были получены следующие результаты: у 15 пациентов 1 группы, получавших индукционную ПХТ, концентрации СРБ оставались стабильной на протяжении всего курса лечения и не превышала верхнюю границу нормы; клиническая оценка опухолевого процесса позволяла говорить о регрессе опухолевого очага в среднем до 50%. У 2 пациентов 1 группы с III стадией заболевания после 2 и 3 циклов индукционной ПХТ отмечался рост показателя СРБ в 2 и 10 раз соответственно, что сопровождалось клинической картиной роста опухолевой инфильтрации до 10 и 35% (данном пациентам 2 — хирургический — этап комплексного лечения был проведен сразу после регистрации признаков роста опухоли).

У 3 пациентов с рецидивом заболевания (2 группа) динамика концентрации СРБ имела тенденцию к снижению на 10–40 мг/л, что сопровождалось клинической и рентгенологической картиной уменьшения опухолевых очагов вплоть до частичного ответа. У 4 пациентов со стабильной картиной опухолевых очагов уровень СРБ варьировал незначительно. У 11 пациентов 2 группы отмечалось прогрессирование заболевания (подтвержденное клиническими данными и рентгенологическими исследованиями), а в анализе крови отмечался рост показателя С-реактивного белка в 3–5 раз (до 206,81 мг/л).

Заключение: Анализ полученных данных позволяет сделать вывод о том, что первоначальная концентрация С-реактивного белка в крови у пациентов с плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, оцениваемая на этапе исходной оценки пациента, может косвенно свидетельствовать о степени агрессивности опухолевого процесса. Оценка динамики уровня СРБ дает возможность оценить эффективность проводимого лечения. Таким образом, уровень С-реактивного белка следует возможно эффективно использовать, как прогностический маркер у больных с данной патологией.

Модель гемолитической стойкости эритроцитов к воздействию ультразвука в эксперименте и клинике

Султанова Г. Г.

Место работы: ИБ НАН Азербайджана AZ 1073 Баку Патмартское шоссе 40

Эл. почта: sultanqul@mail.ru

Ультразвуковая (УЗ) энергия является актуальной для изучения реакции организма на внешние воздействия в силу широкого использования УЗ как метода воздействия так и метода исследования процессов происходящих в организме человека и животных. По современным представлениям, стресс — это процесс, в основе которого лежит приспособительная реакция целостного организма на воздействие сверхсильного раздражителя или его угрозу. Эритроциты в качестве структурно-функциональной системы являются наиболее информативными клетками организма при различных воздействиях на организм. различных патологиях — опухолевых процессах и воспалительных процессов. Нами был разработан кинетический метод ультразвукового гемолиза, являющийся моделью механического разрушения эритроцитов в кровяном русле при различных патологиях — опухолевых процессах и воспалительных процессах. Были рассмотрены интегральные (время гемолиза и скорость гемолиза) и дифференциальные (константа скорости) характеристики механических свойств эритроцитов. Этот метод был разработан как способ гематологических исследований для изучения изменений свойств эритроцитов у онкологических больных. Наиболее значимые результаты получены при заболеваниях непосредственно поражающих кровяную систему — системы красной крови лимфогранулематоз. С помощью него оценивали изменения состояния эритроцитарной популяции в зависимости от их возраста, поскольку стойкость эритроцитов существенно меняется с возрастом эритроцитарной клетки. Целью исследования являлось на основе экспериментальных и клинических данных о гемолитической стойкости эритроцитов к воздействию ультразвука ($I=0,1-0,6$ Вт/см², $f=0,88$ МГц) изучить динамику особенности функционирования системы эритронов при онкологии и также при действии ФАВ (антиоксиданты, пестициды и полиеновые антибиотики применяемые в народном хозяйстве и медицине) на клетки крови. Экспериментальная часть работы выполнялась на белых крысах. Гемолитическая стойкость эритроцитов определялась в определенные сроки после введения штамма в брюшную полость экспериментальных животных. В клинической части работы использовалась кровь больных онкологическими заболеваниями РЖ, РМЖ, РЛ, РК и ЛГМ. При этих патологиях помимо гемолитической стойкости эритроцитов (ГСЭ) определялся еще целый ряд гематологических и биохимических показателей, затем производился анализ функциональных взаимосвязей. Достоверность различий между группами оценивалась с помощью критериев Стьюдента. Основные результаты сводятся к следующему: Динамика гемолитической стойкости эритроцитов, как в эксперименте, так и в клинических условиях, носит фазовый характер и зависит от локализации опухоли, что позволяет рассматривать ее как типовую реакцию системы эритронов на неспецифическое повреждение в организме.

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Последствие стресса сопровождается снижением доли низкостойких форм вследствие их разрушения и общим повышением устойчивости эритроцитов к ультразвуковому гемолизу. При этом усиливаются свободнорадикальные процессы, что приводит к повреждению мембран, а это сопровождается лизисом наименее резистентных клеток. Этим по видимому объясняется выброс в кровяное русло молодых незрелых ретикулоцитов, вызывающих суммарное увеличение стойкости эритроцитов при заболеваниях непосредственно поражающих кровяную систему. Таким образом, к типовым механизмам повышения гемолитической стойкости эритроцитов при онкологии можно отнести следующие: разрушение наименее резистентных клеток вследствие усиления перекисного окисления липидов их мембран, выход менее зрелых и неповрежденных форм в кровяное русло и стимуляция эритропоэза с образованием эритроцитов, обладающих аномально высокой резистентностью.

Оценка влияния разных доз и схем введения Доксорубина в сочетании с мелатонином на модели перевиваемой опухоли Эрлиха у самок мышей SHR

Осипов М.А.², Попович И.Г.¹, Панченко А.В.¹, Тындык М.Л.¹, Забежинский М.А.¹, Семиглазова Т.Ю.^{1,2}, Анисимов В.Н.¹
Место работы: ¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава РФ ²ГБОУ ВПО «СЗГМУ им. И. И. Мечникова» Минздрава РФ

Эл. почта: osipovmixail@mail.ru

Цель: оценить на модели перевиваемой опухоли Эрлиха у самок мышей SHR противоопухолевый эффект доксорубина при его использовании в различных дозах и режимах внутрибрюшинного введения; и изучить эффективность внутрибрюшинного введения мелатонина (М) и его комбинации с доксорубином (Д).

Материалы и методы: в исследовании включены самки мышей SHR трехмесячного возраста весом 72–76 грамм. Животным была перевита опухоль Эрлиха подкожно в правый бок в количестве 0,2 мл 10% суспензии клеток. Через 3 суток после перевивки опухоли (ППО) 72 мыши были рандомизированы на 7 групп внутрибрюшинного введения (в/б) препаратов:

1 группа (контроль) — в/б 15 инъекций по 0,2 мл 0,9% NaCl с 0,02 мл этанола (n=11);

2 группа — в/б М 10 мг/кг по 0,2 мл в вечернее время 5 дней в неделю на протяжении 3 недель (n=11);

3 группа — в/б Д 5 мг/кг однократно (n=11);

4 группа — в/б Д 5 мг/кг 1 раз в неделю в течение трех недель (n=10);

5 группа — в/б Д 2 мг/кг ежедневно 5 дней на протяжении одной недели (n=10);

6 группа — в/б Д 5 мг/кг 1 раз в неделю в течение 3 недель и М 10 мг/кг в/б по 0,2 мл в вечернее время 5 дней в неделю на протяжении 3 недель (n=10);

7 группа — в/б Д 2 мг/кг ежедневно 5 дней на протяжении одной недели и М 10 мг/кг по 0,2 мл в вечернее время 5 дней в неделю на протяжении 3 недель (n=10).

Ежедневно осматривали всех животных и отмечали время развития опухолей. Регулярно два раза в неделю животных взвешивали и измеряли у них длину и ширину опухолевых узлов. Эффективность терапии оценивали по

торможению роста опухоли (ТРО) в%. Регистрировали сроки гибели животных для оценки выживаемости и расчета медианы продолжительности жизни мышшей после перевивки опухоли. Эксперимент был завершён через 31 день ППО, когда большинство животных пали.

Результаты: Во 2-й группе в/б введение М в дозе 10 мг/кг по 0,2 мл в вечернее время 5 раз в неделю на протяжении 3 недель приводило к усилению роста опухоли, однако по сравнению с контролем результаты были статистически не достоверны (p=0,629).

В 3-ей группе Д при его однократном в/б введении в дозе 5 мг/кг тормозил рост опухоли на 15% и 26% только на 28-й и 31-й дни, однако по сравнению с контролем различия статистически не достоверны (p=0,517).

В 4-й группе Д в дозе 5 мг/кг в/б 1 раз в неделю на протяжении 3 недель приводил к некоторому торможению роста опухоли на 14-й, 17-й и 24-й дни после ППО по сравнению с контролем и 3-ей группой однократного введения Д; различия статистически не достоверны (p=0,45 и p=0,49 соответственно).

В 5-й группе при в/б введении Д в дозе 2 мг/кг 5 раз в неделю с 14-го по 24-й дни после ППО отмечено ТРО на 34–40% опухоли по сравнению с контролем и 3-ей группой (p=0,08 и p=0,06 соответственно). Статистически значимые различия торможения роста опухоли (ТРО) были зарегистрированы только на 17-й день (ТРО=39%) по сравнению с контролем (p=0,024) и 22-й день (ТРО=35%) по сравнению с 4-й группой животных, получавших Д в дозе 5 мг/кг один раз в 7 дней на протяжении трех недель (p=0,03).

В 6-й группе у животных, получавших в/б Д 5 мг/кг раз в неделю на протяжении 3 недель в комбинации с М, только на 17-й день после ППО наблюдалось статистически достоверное ТРО на 55% по сравнению с контролем и со 2-й группой (p<0,006 и p<0,005 соответственно); в сравнении с мышшами 4-й группы статистически значимых различий в торможении роста опухоли не было (p=0,15). В 7-й группе с 14 по 24 дни в/б Д 2 мг/кг 5 дней в течение 1 недели в комбинации с М тормозили рост опухоли на 45% по сравнению с контролем, 2-й и 5-й группами, но статистически не достоверно (p>0,8).

Выводы: на модели перевиваемой опухоли Эрлиха у самок мышей SHR наиболее выраженный противоопухолевый эффект оказывает доксорубин при его «метрономном» введении, а добавление мелатонина к доксорубину возможно потенцирует действие данного цитостатика.

Взаимосвязь ферментативной активности со скоростью элиминации циклоспорина у детей различных возрастных групп

Кулешова И. С., Стрижевская А. М., Байкова В. Н.

Место работы: ФГБУ «РОИЦ ИМ. Н.Н. БЛОХИНА» РАМН, Москва, Россия

Эл. почта: kuleshova_is@inbox.ru

Цель: выявить связь между активностью ферментов печени и скоростью выведения циклоспорина в зависимости от возраста.

Методы: включены данные о детях в возрасте от 2 до 19 лет, получавших циклоспорин в качестве иммуносупрессора после аллогенной трансплантации костного мозга. Всего 42 ребенка. Определение циклоспорина про-

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

водилось на анализаторе TdxFlx (Abbott, США), биохимических показателей — на автоматическом анализаторе Pentra 400 (Hofiba, США).

Результаты: пациенты были разделены на группы согласно возрасту и нозологии. В группе до 1 года вошел 1 пациент, с 1 года до 4 лет — 16 пациентов, с 5 до 12 лет — 19 пациентов, с 13 до 19–6 пациентов.

В ходе наблюдения было установлено, что у детей в возрасте от 2 до 5 лет более высокая скорость выведения циклоsporина, вследствие высокой ферментной активности. В раннем постреплантационном периоде использовали более высокие концентрации циклоsporина, которые постепенно снижали. Так же клиренс циклоsporина снижается в процессе лечения препаратом. Поэтому дозировка циклоsporина была перерасчитана в пересчете на массу тела и с учетом возраста пациента и составила: детям до 1 года — 8 ± 3 мг/кг.сут, а с 2 лет — $6,2 \pm 2,8$ мг/кг.сут. Циклоsporин давали два раза в день, сначала вводя внутривенно, а затем уже перорально.

Вывод: при низкой концентрации циклоsporина в крови не оказывается необходимый иммуносупрессивный эффект, а даже самое небольшое повышение концентрации циклоsporина в крови оказывает токсический эффект, необходим тщательный контроль за проведением лечения и корректировка дозирования с учетом многих факторов, одним из которых является возраст пациентов.

Уровень гормонов в ткани рака тела матки, ассоциированный с различной вирусной инфекцией

Бандовкина В. А., Моисеенко Т. И., Франциянц Е. М., Комарова Е. Ф., Вовкочина М. А.

Место работы: ФГУ «РНИОИ» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия.

Эл. почта: super.gorion@yandex.ru

Цель: Изучить влияние инфекционных агентов на локальный гормональный статус злокачественной опухоли матки.

Материалы и методы: В 41 образце опухоли, полученные при оперативном лечении больных раком эндометрия T1–2N0M0 в 10% гомогенатах методами ИФА с использованием стандартных тест-систем (ХЕМА) определяли уровень эстрогена (Е 1), эстрадиола (Е 2), тестостерона (Т), пролактина (Прл) и прогестерона (Р 4). Средний возраст больных $53,4 \pm 3,2$ года, гистологическое строение — эндометриодная аденокарцинома. В опухолевой ткани с помощью ИФА определяли IgG к вирусу простого герпеса (ВПГ), цитомегаловирусу (ЦМВ) и к хламидиям. Для определения ЦМВ, ВПГ и хламидийной инфекции в ткани яичников был использован метод полимеразной цепной реакции (ПЦР). Контрольными образцами была аденокарцинома без IgG к инфекционным агентам.

Результаты: В аденокарциноме эндометрия в 26,8% случаев обнаруживали IgG к антигенам ВПГ; в 17,1% случаев — IgG к антигенам ЦМВ+ВПГ+ хламидии; в 12,2% — IgG к антигенам ЦМВ, и IgG к антигенам ЦМВ+ ВПГ; 31,7% тканей аденокарциномы не обладали IgG к перечисленным инфекциям. Выявлено, что инфекции в самостоятельном и/или сочетанном вариантах в опухолевой ткани вызывали повышение уровня Е 1 в 1,3–1,7 раз, Е 2

в 1,6–1,9 раз, и Прл в 3 раза, при этом концентрация Т снижалась в 1,4–3,4 раза, по сравнению с аденокарциномами без инфекционных агентов. Концентрация прогестерона в инфицированных опухолях достоверно не отличалась от показателей в неинфицированной, оставаясь пониженной по сравнению с интактной тканью эндометрия.

Заключение: Наличие инфекций, как в самостоятельном, так и в сочетанном вариантах дает опухолевой ткани дополнительный потенциал для изменений, неустойчивости состояния, что может приводить к возникновению лекарственной резистентности, устойчивости к лечению, снижению дифференцировки, то есть повышению злокачественности.

Сравнение частоты обнаружения мРНК ICAM-1 и СТ генов в опухолевых очагах миомы матки различных гистологических типов

Калугин А. В.¹, Новиков Д. В.¹, Шахова К. А.², Контрощикова Е. Ю.³, Щербинина А. А.¹, Шаров М. А.¹, Новиков В. В.¹

Место работы: ¹Нижегородский государственный университет им. Н. И. Лобачевского, Нижний Новгород; ²Нижегородская государственная медицинская академия, Нижний Новгород; ³Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко, Нижний Новгород

Эл. почта: KAV290485@yandex.ru

Цель: Экспрессия мРНК ICAM-1 (CD54) и мРНК раково-тестикулярных (СТ) генов была обнаружена во многих доброкачественных и злокачественных опухолях. Однако при миоме матки (ММ) экспрессия мРНК растворимой и мембранной форм ICAM-1 не исследовалась. Целью настоящей работы явилось сравнение частот обнаружения мРНК ICAM-1 и мРНК СТ генов (MAGEA (1–6), PAGE1, SSX1,2,4, GAGE1–8, XAGE1, NY-ESO1, MAGEC1) в опухолевых очагах лейомиомы, фибромиомы и ангиолейомиомы.

Материалы и методы: 30 образцов опухолевых очагов исследовали на содержание мРНК тестируемых генов методом ОТ-ПЦР. Результаты регистрировали методом электрофореза в агарозном геле.

Результаты: Матричная РНК мембранной формы ICAM-1 (mICAM-1) была обнаружена в 4 опухолевых очагах фибромиомы и в 2 опухолевых очагах лейомиомы, а мРНК растворимой формы (sICAM-1) — в 1 очаге фибромиомы. Среди 17 опухолевых очагов фибромиомы в 4 очагах была выявлена мРНК mICAM-1–3 из них содержали мРНК одного или нескольких наименований СТ генов. В 1 из 3 очагов фибромиомы мРНК mICAM-1 выявлялась одновременно с мРНК трёх наименований СТ генов — MAGEA (1–6), GAGE1–8, SSX1,2,4, в 1 очаге мРНК mICAM-1 выявлялась одновременно с MAGEA (1–6) и XAGE1, а в 1 очаге одновременно были выявлены мРНК mICAM-1 и MAGEA (1–6). Необходимо отметить, что в единственном очаге фибромиомы одновременно были выявлены мРНК обеих форм ICAM-1 и мРНК СТ генов MAGEA (1–6), GAGE1–8, SSX1,2,4. В 11 из 13 очагов фибромиомы, не содержащих мРНК ICAM-1, были обнаружены индивидуальные мРНК СТ генов и различные их сочетания. В 8 очагах фибромиомы была обнаружена мРНК MAGEA (1–6), в 2 очагах были обнаружены мРНК MAGEA (1–6) и SSX1,2,4, а в 1 очаге — MAGEA (1–6) и XAGE1. Среди 11 исследованных оча-

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

гов лейомиомы 2 очага одновременно содержали мРНК mICAM-1 и мРНК СТ генов MAGEA (1–6), XAGE1 и SXX1,2,4. В 8 из 9 очагов лейомиомы, не содержащих мРНК ICAM-1, были обнаружены индивидуальные мРНК СТ генов и различные их сочетания. В 5 очагах лейомиомы детектировалась мРНК MAGEA (1–6), в 2 очагах — мРНК XAGE1, а в 1 очаге — сочетание мРНК MAGEA (1–6) и XAGE1. В 1 очаге ангиолейомиомы была обнаружена только мРНК MAGEA (1–6), а во втором — мРНК MAGEA (1–6) и XAGE1. Матричные РНК MAGEC1, NY-ESO1 и PAGE1 обнаружены не были. Суммарная частота обнаружения мРНК СТ генов составила 87% (26 из 30 образцов).

Заключение: Таким образом, в опухолевых очагах миомы матки мРНК sICAM-1 и mICAM-1 выявляются значительно реже, чем мРНК СТ генов. Показана тенденция к увеличению частоты встречаемости мРНК mICAM-1 в образцах опухолевых очагов фибромиомы по сравнению с ангиолейомиомой и лейомиомой.

Работа выполнена в рамках базовой части государственного задания № 2014/134 Минобрнауки России (проект 2575).

Ассоциация онкогенных вирусов папилломы человека с хроническими и воспалительными заболеваниями миндалин

Дворянинова О.Ю., Уразова Л.Н.

Место работы: ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, г. Томск, Россия

Эл.почта: tomsk1980@mail.ru

Актуальность: Карцинома миндалин является наиболее часто встречаемой патологией среди злокачественных новообразований ротоглотки. 50–85% случаев карциномы миндалин ассоциированы с наличием в опухолевой ткани вируса папилломы человека (ВПЧ) из них 80–93% больных являются носителями высокоонкогенных 16 и 18 типов ВПЧ. У здоровых или лиц с функционально интактными миндалинами ВПЧ отсутствует/не определяется. Эти данные могут свидетельствовать о значительном вкладе вирусной составляющей в патогенез опухолей миндалин. В литературе остается практически не освещенным вопрос об уровне инфицированности миндалин у больных с воспалительными (рецидивирующая форма ангины) и хроническими (декомпенсированный тонзиллит, папилломатоз) заболеваниями, которые, в свою очередь, могут выступать факторами риска в развитии рака ротоглотки (ADA, 2010; IARC, 2012).

Цель: определение частоты и спектра инфицирования ВПЧ у больных с хроническими (декомпенсированный тонзиллит и папилломатоз) и воспалительными (рецидивирующая форма ангины) заболеваниями миндалин.

Материалы и методы: Изучена частота встречаемости онкогенных ВПЧ 6, 11, 31, 33, 16, 18 типов в патологически измененной ткани миндалин больных с рецидивирующей формой ангины (n=5), декомпенсированной формой тонзиллита (n=32) и папилломатозом миндалин (n=7), проходивших лечение в ЛОР-отделении городской больницы № 3 г. Томска. Контрольная группа представлена 56 лицами без морфологических изменений ткани миндалин.

Результаты: ДНК ВПЧ была выявлена в патологически измененной ткани миндалин 72% пациентов, страдающих папилломатозом, у 20% больных ангиной и у 5% лиц контрольной группы. Ни у одного из 32 больных с декомпенсированным тонзиллитом мы не обнаружили присутствие в ткани миндалин ВПЧ, тогда как, согласно литературным данным, при остром течении декомпенсированного тонзиллита в области миндалин часто наблюдается появление папиллом. Однако, речь в данном случае, возможно, идет не об истинных папилломах, этиологическим фактором которых является ВПЧ, а о разрастаниях рубцовой/фиброзной ткани, образующейся на месте воспаления. У одного пациента с рецидивирующей формой ангины была выявлена микст-инфекция из ВПЧ 6, 11 и 18 типов, тогда как у больных папилломатозом микст-инфекция выявлена в трех случаях: у 2 больных в ткани папилломы миндалин обнаружены ВПЧ 6 и 11 и у одного — ВПЧ 16 и 18. В контрольной группе во всех случаях выявлена микст-инфекция: в двух — ВПЧ 6 и 11 и в одном — ВПЧ 31 и 33. Статистически значимые различия в частоте инфицированности ВПЧ выявлены в группе больных папилломатозом в сравнении с контрольной группой (p=0,03). **Заключение:** Можно полагать, что ВПЧ 6, 11 и 16, 18, обнаруженные в ткани больных папилломатозом миндалин, вносят существенный вклад в этиопатогенез данной патологии, тогда как 31 и 33 типы вируса, выявленные только в контрольной группе, скорее, могут быть транзитными. Необходимы дальнейшие исследования большего количества пациентов.

Литий как фактор сопряжения нарушений минерального и углеводного гомеостаза при злокачественных новообразованиях эпителиальных тканей

Ерлыкина Е.И., Обухова Л.М., Алясова А.В., Горшкова Т.Н., Французова В.П.

Место работы: ГБОУ ВПО Нижегородская государственная медицинская академия Министерства здравоохранения Российской Федерации, Нижний Новгород, Россия

Эл.почта: ObuhovaLM@yandex.ru

Влияние процессов метаболизма углеводов и минерального обмена на малигнизацию клеток было наглядно показано в ряде работ (Aiba, 1999; Khuri 2000). Целью данного исследования стал анализ молекулярных механизмов взаимосвязи углеводного и минерального гомеостаза с процессами канцерогенеза.

Материалы и методы: Изучена плазма крови 73 больных злокачественными новообразованиями эпителиальных тканей, ранее не подвергавшихся противоопухолевому лечению, и плазма крови 31 практически здоровых лиц. Определение концентрации глюкозы, гликированного гемоглобина, макроэлементов (Na, K, P, Ca, Cl, Mg) проводили на анализаторе «КонеЛаб 20/20i» (Финляндия). Содержание С-пептида, иммунореактивного инсулина оценивали методом иммунохемилюминисценции на анализаторе «Liaison» (Италия). Биохимические параметры плазмы крови оценивали на анализаторах «КонеЛаб 20/20i» (Финляндия) и «Liaison» (Италия). Анализ уровня микроэлементов осуществляли методом атомно-эмиссионной спектроскопии с индуктивно связанной

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

плазмой на спектрометре iCAP6300Duo (Thermo Scientific, США). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ BIOSSTAT.

Результаты и Выводы:

При злокачественных новообразованиях эпителиальных тканей выявлено некоторое повышение толерантности к глюкозе. Рост содержания суммарного иммунореактивного инсулина при отсутствии значимых различий по С-пептиду может быть связан с повреждением механизма трансдукции инсулинового сигнала, а также нарушением его метаболизма. Концентрация глюкозы крови в исследуемой группе пациентов находилась на верхней границе нормы или превышала ее, что обусловило статистически достоверную взаимосвязь ($r=0,513$) опухолевого процесса с уровнем этого углевода. Выявленные значимые корреляции наличия канцерогенеза с содержанием гликированного гемоглобина ($r=0,425$) и иммунореактивного инсулина ($r=0,563$) также свидетельствуют о связи нарушений углеводного обмена с малигнизацией клеток.

При канцерогенезе в плазме крови обнаружено значимое снижение уровня Na, увеличение содержания K и P по сравнению с показателями практически здоровых людей. Анализ уровня микроэлементов в плазме крови показал снижение концентрации Cu, Fe, Li (в 3–7 раз), рост содержания Sr. Особый интерес представляют выявленные изменения концентрации Li. Литий оказывает множественные эффекты на жизнедеятельность клеток, влияя на ряд элементов систем мессенджеров: G-белки, протеинкиназы, аденилатциклазы, инозитолтрифосфат, β киназу гликогенсинтазы. (Williams, Harwood, 2000; Karlovic, Vuljan, 2008). Поскольку малигнизированные клетки более чувствительны к TRAIL-индуцированному апоптозу (Wu, Lippman, 2011) и под действием солей лития наблюдается активация каскада каспаз данного сигнального пути (Lan et al, 2013), обнаруженное в нашем исследовании снижение концентрации лития в плазме крови в несколько раз уже на начальных стадиях злокачественных новообразований, может являться одним из патогенетических механизмов канцерогенеза. С другой стороны, именно литий может оказаться тем сопрягающим элементом между процессами канцерогенеза и выявленным нарушением углеводного обмена, о чем свидетельствует способность этого металла ингибировать высвобождение инсулина при повышении концентрации глюкозы (Fontela et al, 1987).

Таким образом, нарушение минерального гомеостаза является значимым звеном в дезинтеграции метаболических процессов при канцерогенезе.

Показатели TfR/log Ferr и D-HGB в оценке анемического синдрома онкологических больных

Зубрихин Г. Н., Блиндарь В. Н., Матвеева И. И.

Место работы: ФГБУ РОНЦ им. Блохина

Эл. почта: zubrlab@list.ru

Задача исследования: Оценка показателей sTfR/logFerr и D-HGB в дифференциальной диагностике железодефицитного состояния онкологических больных с анемическим синдромом (АС).

Материалы и методы: Обследовано 78 онкологических больных с АС с предполагаемым дефицитом железа.

Клинический анализ крови проведен на гематологическом анализаторе Sysmex ХЕ-2100. Содержание ферритина (Ferr) и растворимых рецепторов трансферрина (sTfR) определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА). В анализаторах Sysmex-2100 появился новый интересный параметр — дельта-гемоглобин (D-HGB) — разность между содержанием HGB в ретикулоцитах (RET-HE) и содержанием HGB в эритроцитах (MCH). D-HGB характеризует гемопоэз последних 7 дней, тогда как показатель MCH — последних 12 недель. Определение D-HGB проводилось на основании результата клинического анализа крови.

Результаты: Для более точного заключения о железодефицитном состоянии организма предложено определение отношения уровня sTfR к логарифму содержания Ferr, поскольку в этом индексе объединяются два наиболее информативных показателя железодефицитного состояния. Считается, что индекс более 3,0 указывает на абсолютный дефицит Ferr, в то время как при анемии хронических заболеваний (АХЗ) он обычно менее 1,0. Исследование показало, что при истинном дефиците железа в организме — железодефицитной анемии (Ferr < 22 нг/мл, sTfR > 2,5 мкг/мл- 44 больных) показатель sTfR/logFerr был высоким (более 4,0), тогда как в остальных наблюдениях (33 больных) с высоким содержанием Ferr (23–200 нг/мл) и низким уровнем sTfR (менее 2,5 мкг/мл) показатель не превышал 2,5 (медиана 0,55), что было дополнительным подтверждением наличия АХЗ у данной группы больных с АС. Лишь в одном случае при содержании Ferr 40 нг/мл и sTfR 7,8 мкг/мл он был равен 4,67. Определение D-HGB выявило тенденцию к увеличению частоты отрицательных значений (10 из 17–60%) при истинном дефиците железа (медиана — 2,8), тогда как при АХЗ этот показатель чаще имел положительные значения (18 из 20–90%): при содержании Ferr более 100 нг/мл медиана была равна 4,05.

Заключение: Индекс sTfR/logFerr и D-HGB являются существенными дополнительными показателями железодефицитного состояния больных с АС, что помогает правильно оценить состояние костномозгового кроветворения и облегчает дифференциацию разных видов анемий.

Анализ показателей периферической крови и основных метаболитов феррокинетики (растворимого рецептора трансферрина, ферритина, гепсидина-прогормона, гепсидина-25) у онкологических больных с анемическим синдромом

Блиндарь В. Н., Зубрихина Г. Н., Матвеева И. И.

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

Эл. почта: bld51@list.ru

Задача исследования: Дифференциальная диагностика анемического синдрома (АС) у больных злокачественными новообразованиями (БЗН).

Материалы и методы: Обследовано 92 больных с АС. Муж.—22, жен.—70, возраст от 18 до 85 ($55,0 \pm 1,7$) лет. В качестве контрольной группы выбраны 49 здоровых лиц (сотрудники, доноры). Клинический анализ крови проведен на гематологическом анализаторе Sysmex ХЕ-2100-1 (Япония). Содержание ферритина (ФР — нг/мл),

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

растворимых рецепторов трансферрина (рРТФ — мкг/мл), уровень эндогенного эритропоэтина (ЕРО — мЕ/мл), гепсидина — прогормона (ГПП — нг/мл) и гепсидина — 25 (Г25 — нг/мл) методом ИФА.

Результаты: В зависимости от показателей красной крови, все БЗН были разделены на 4 группы. 1-я (n=26) — с нормоцитарными нормохромными характеристиками эритроцитов и ретикулоцитов, 2-я (n=10) — нормоцитарными гипохромными, 3-я (n=24) — макроцитарными гиперхромными и 4-я (n=32) — микроцитарными гипохромными

АС 1-й, 2-й и 3-й групп в большей степени свидетельствовал об анемии хронических заболеваний (АХЗ), который сочетался с высоким содержанием ФР, ГПП, Г25, низким уровнем рРТФ и неадекватной продукцией ЭРО степени АС у большинства БЗН. Анализ АС 3-й группы (макроцитоз гиперхромия) не исключал дефицита витаминов В—12 или фолиевой кислоты. На основании показателей ФР и рРТФ, из 4-й группы (микроцитоз гипохромия) были выделены 8 БЗН с истинной железодефицитной анемией (ЖДА), 9 БЗН — АХЗ с железодефицитным эритропоэзом (АХЗЖДЭ), 15 БЗН — АХЗ и функциональным дефицитом железа (АХЗФЖ). ЖДА характеризовалась высоким уровнем рРТФ ($4,3 \pm 0,7$), превышающем норму ($1,4 \pm 0,2$) в 3 раза, низкой концентрацией ФР ($22,1 \pm 7,0$), ГПП ($28,6 \pm 14,0$) и Г25 ($1,1 \pm 0,3$). АХЗЖДЭ — рРТФ ($3,3 \pm 0,9$), уровень ФР был высоким со значительным колебанием ($786,1 \pm 346,2$), Ме = 211,1, а ГПП = ($65,5 \pm 18,3$) и Г25 = ($0,9 \pm 18,3$) низким. АХЗФЖ — рРТФ ($1,7 \pm 0,4$) в пределах нормы, ФР ($725,8 \pm 202,2$) Ме = 162,3, ГПП = ($220,1 \pm 86,7$), Ме = 100 и Г25 = ($20,7 \pm 1,9$) были значительно выше нормы.

Выводы: Показатели ГПП и Г25 могут быть использованы, наряду с определением ФР, рРТР и ЭРО, в качестве дифференциально-диагностических критериев ЖДА, железодефицитного эритропоэза и функционального дефицита железа у онкологических больных.

Количественный и иммунологический анализ экспрессии опухоль-ассоциированных белков в сыворотке крови у больных раком молочной железы, раком яичника и раком желудочно-кишечного тракта. Возможности использования для диагностики и оценки распространенности

Боброва Т.С., Чуев Ю.В., Жорданца К.И.

Место работы: ФГБУ «РОНЦ им Н. Н. Блохина» РАМН, Москва, Россия

Эл. почта: Omegov4763@mail.ru

Цель: Исследование особенностей экспрессии опухоль-ассоциированных белков (ОАС) в сыворотке крови у больных раком молочной железы (РМЖ), раком яичника (РЯ), у больных раком желудочно-кишечного тракта (РЖКТр) и возможности использования полученных результатов для диагностики и оценки распространенности опухолевого процесса.

Материалы и методы: Исследование проводилось с использованием метода иммуноблоттинга и количественного варианта твердофазного иммуноферментного метода (ELISA), сывороток крови онкологических больных

(больных РМЖ, РЯ, РЖКТр и с другой локализацией опухоли), и тканей лимфатических узлов больных РЯ.

Результаты: С помощью иммунологических методов было проведено исследование особенностей экспрессии ОАС белков в сыворотке крови у больных РМЖ, РЯ, у больных РЖКТр и у больных с другой локализацией опухоли с использованием иммунных сывороток (АС) и моноклональных антител (МКА).

В сыворотках крови 82 больных РМЖ, РЯ, и с другой локализацией опухоли методом иммуноблоттинга с помощью МКА 1 (получены к мембранным белкам клеточной линии Нер-2, рак гортани), АС 4 (получена к пулу белков двух аденокарцином яичника), МКА 3 (получены к афинно-очищенным белкам условно нормальной слизистой оболочки желудка человека, прилежащей к опухоли) обнаружена позитивная реактивность в ~100, 77 и 96%, соответственно. Различия в экспрессии ОАС белков в сыворотках крови онкологических больных по сравнению со здоровыми донорами статистически достоверны ($p=0,0001$, $p=0,015$, $p=0,01$, соответственно).

В сыворотках крови больных РМЖ методом иммуноблоттинга с помощью АС 3 (получена к мембранным белкам клеточной линии E 16b, РМЖ) обнаружена позитивная реактивность в 96% случаев, в основном у больных РМЖ III–IV стадии

Позитивная реактивность по ОАС белкам в сыворотках крови количественным вариантом твердофазного иммуноферментного метода ELISA с помощью АС 40–46 (получена к полосе белка с Mr 40–46 kDa клеток Нер-2) была выявлена у онкологических больных в целом в 80%, у больных РЯ I–II стадии в 78%, у больных III–IV стадии РЯ в 85%, у больных РМЖ в ~100%, у больных РЖКТр в 89%, у больных лимфопролиферативными заболеваниями в 60% случаев по сравнению со здоровыми донорами (14%)

С помощью АС3, АС4, МКА 1 методом иммуноблоттинга и АС 40–46 количественным вариантом твердофазного иммуноферментного метода ELISA может быть определена распространенность опухолевого процесса (I–II и III–IV стадии, соответственно) у больных РЯ на основе позитивности иммунных АС 3, АС 40–46 и МКА 1 с сыворотками крови больных РЯ и по позитивной реактивности АС 4 с белками тканей лимфатических узлов больных РЯ — выявление более чем 3 белков методом иммуноблоттинга при распространенном процессе у больных РЯ.

Заключение: Исследователями были разработаны мультиплексные тест-системы в формате биочипа для одновременного определения 12 опухолевых маркеров: СА 125, СА 15–3, СА 19–9, СА 242, РЭА, АФП, ПСАв, и др [Sun Z et al., 2004]. При сравнении частоты выявления ОАС белков, в предложенных нами тест-системах, с выше описанными тест-системами обнаружено, что предложенная нами тест-система (количественный вариант твердофазного иммуноферментного метода –ELISA) по выявлению позитивной реактивности с ОАС белками у онкологических больных — находится на уровне мировых стандартов.

Диагностическая чувствительность за рубежом — 68,2%, специфичность выявления — 97,1%. Диагностическая чувствительность у нас — 80%, специфичность — 86%. Частота выявления опухолей кишечника и желудка за рубежом — 38,75, 57,95, РЯ (81.3%) — соответственно, у нас частота выявления опухолей ЖКТр ~89%, РЯ — 78%–I–II стадии; III–IV — 85%. РМЖ - в ~100% случаев.

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение ОАС белков количественным вариантом твердофазного иммуноферментного метода ELISA в сыворотках крови онкологических больных может быть использовано в предклинических условиях для диагностики у онкологических больных в целом, и/или у больных опухолями ЖКТ, и/или у больных РЯ (с оценкой распространенности опухолевого процесса), и/или у больных РМЖ, и/или для мониторинга у онкологических больных, и/или для скрининга в группах риска.

Для оценки распространенности опухолевого процесса у больных РЯ могут быть использованы иммунные сыворотки АС 3, АС 40–46, МКА 1 — для выявления позитивной реактивности в сыворотках крови больных РЯ и АС 4 — для выявления позитивной реактивности с более чем тремя белками (при распространенном опухолевом процессе) методом иммуноблоттинга в тканях лимфатических узлов.

Влияние синтетических и природных антиоксидантов на возникновение и развитие злокачественных новообразований

Ерохин Валерий, Кременцова Анна

Место работы: Институт биохимической физики им.

Н. М. Эмануэля РАН, 119991, Москва,

ул. Косыгина, 4

E-mail: valery@sky.chph.ras.ru

Цель: Проблема профилактики онкологических заболеваний, поиска препаратов, которые могли бы затормозить или полностью предотвратить развитие злокачественных новообразований в настоящее время встает очень остро. В качестве возможного профилактического препарата нами был выбран антиоксидант из класса экранированных фенолов — (4-гидрокси-3,5-дитретбутилфенил) пропионовая кислота (фенозан), синтезированный в Институте биохимической физики РАН, и эфирное масло чабера садового (*Satureja hortensis* L.). Многие продукты растительного происхождения, травы, пряности и их экстракты обладают широкой антиоксидантной активностью, они применяются в низких дозах, мало токсичны.

Направление наших исследований хорошо согласуется с развиваемым в настоящее время подходом к профилактике раковых заболеваний с помощью эффективных малотоксичных веществ, к которым можно отнести и антиоксиданты.

В данной работе изучалось влияние фенозана и эфирного масла чабера садового (*Satureja hortensis* L.) в малых и сверхмалых дозах на продолжительность жизни и развитие спонтанного лейкоза у мышей линии АКР. Известно, что многие препараты в малых и сверхмалых дозах обладают активностью, сравнимой с активностью в терапевтических дозах, но при этом, естественно, обладают существенно меньшей токсичностью.

Материалы и методы: В работе использованы мыши линии АКР в возрасте 3–4 мес. Модель лейкоза линии АКР интересна тем, что у этих мышей в возрасте 6–11 месяцев в 65–95% возникает спонтанный лейкоз. Следует отметить, что именно спонтанные лейкозы мышей по происхождению и клиническим проявлениям, по сходству морфологических особенностей наиболее близки лейкозам человека. Ранее нами было проведено подробное

кинетическое исследование развития различных форм лейкоза мышей АКР. Были получены кинетические кривые изменения гематологических показателей (общего количества лейкоцитов в 1 мкл крови, количества форменных элементов крови, за счет которых увеличивается количество лейкоцитов, числа недифференцированных (лейкозных) клеток), а также получены спектры ЯМР лимфоцитов, которые позволяют различить клетки, находящиеся на разных стадиях дифференцировки. Фенозан вводили в дозах моль/кг и моль/кг живого веса четыре раза подряд с интервалом в одни сутки, в физиологическом растворе объемом 0.2 мл /мышь. В опытах с чабером мыши первой группы получали питьевую воду, в которую добавляли эфирное масло чабера, содержание которого составляло 0.15 мг в 1 л. Мыши второй опытной группы получали корм, в который добавляли эфирное масло (1 г корма содержал около 2,5 мкг эфирного масла чабера). Животные принимали препарат в течение всей жизни, начиная с 3–4 месяцев. Развитие лейкоза оценивали по продолжительности жизни заболевших животных и частоте возникновения лейкоза в контрольных группах и группах, которым вводили изучаемые препараты. По данным о продолжительности жизни строились кривые выживаемости, по которым определялась средняя и максимальная продолжительность жизни.

Результаты: При введении животным фенозана в дозе моль/кг наблюдалось достоверное увеличение средней продолжительности жизни на 37 суток, а при однократном введении такой же дозы — на 25 суток. Фенозан и в существенно меньшей дозе моль/кг при четырехкратном введении оказал достоверное противолейкозное действие. Фенозан при данном режиме введения не только увеличил среднюю ПЖ более чем на 40 сут и снизил процент возникновения лейкоза, но и увеличил максимальную ПЖ на 61 сут. Кривые выживаемости мышей, которым вводили физиологический раствор, достоверно не отличались от контрольных кривых (интактные животные) по критерию Колмогорова–Смирнова. В опытах, где наблюдалась аномально низкая продолжительность жизни (275 суток вместо обычных 350 суток), фенозан в этой сверхмалой дозе в полтора раза увеличил максимальную продолжительность жизни. Эфирное масло при обоих методах введения оказывало заметное противолейкозное действие; отмечена разница в сроках начала гибели животных: в контрольной группе она начиналась после 120 дня жизни, в опытных — после 200–250 дня, а стартовый уровень смертности в контрольной группе был выше, чем в группах, получавших эфирное масло чабера. Постоянное употребление эфирного масла чабера существенно увеличивало латентный период в развитии лейкозного процесса, средняя продолжительность жизни мышей по сравнению с контролем увеличилась на 47 сут (20%) при употреблении эфирного масла чабера с питьевой водой и на 52 сут (35%) — с едой.

Заключение: Употребление изученных антиоксидантов оказывало профилактическое действие, отодвигая сроки возникновения лейкозов и массовой гибели животных. Можно ожидать, что они окажутся перспективными для защиты людей от канцерогенных факторов окружающей среды.

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выбор оптимального референсного гена для нормализации количественных данных ПЦР в образцах опухолевой ткани молочной железы человека

Гутковская Е. А., Бабенко А. С., Смирнов С. Ю., Смолякова Р. М.

Место работы: РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь

Эл. почта: a.babenko@omr.med.by

Выбор адекватных схем лечения злокачественных новообразований молочной железы, является одним из наиболее актуальных вопросов современной молекулярной диагностики. Важнейшим показателем актуальности проблемы и неудовлетворенности результатами лечения пациенток, страдающих раком молочной железы (РМЖ) является сохраняющаяся высокая смертность, несмотря на широкое распространение исследования статуса рецепторов эстрогенов и прогестерона, а также HER-2/неу. Выявлено, что у 40–50% радикально пролеченных пациенток локальные рецидивы и метастазы опухоли развиваются уже на 1- и 2-м годах наблюдения. В связи с этим, всё большее количество экспериментальных работ направленных на поиск путей решения этих проблем сталкивается с необходимостью оценки уровня экспрессии генов методом ПЦР в режиме реального времени. Несмотря на сравнительно высокую точность, простоту и скорость выполнения анализа, количественные данные могут быть учтены только в случае использования адекватного референсного гена и стратегии нормализации. Целью настоящей работы является выбор оптимального референсного гена из числа малых некодирующих белок РНК.

Материалы и методы: Материалом исследования послужили 50 биоптатов опухоли пациенток, страдающих РМЖ IIА-В стадии. Все пациенты дали информированное письменное согласие на участие в настоящем исследовании. Ни один из пациентов не получал лучевую терапию или химиотерапию до операции. Все образцы хранили не более 6 месяцев в низкотемпературном морозильном шкафу при -70°C . Для анализа использовали 20–30 мг опухолевой ткани. Общую фракцию РНК выделяли с помощью набора реагентов «RNAqueous- 4PCR kit» (Амбион, США), согласно протоколу производителя. Концентрацию и степень очистки общей фракции РНК оценивали с помощью спектрофотометра Cary 50 (Varian, США). Целостность РНК оценивали с помощью агарозного гель-электрофореза. Обратную транскрипцию проводили с использованием набора реагентов High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США) согласно протоколу производителя. На одну реакцию использовали 1 мкг общей фракции РНК. Все наборы специфических олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченых зондов для ПЦР в режиме реального времени сконструированы с использованием бесплатных онлайн приложений (primer 3.0, mfold, rnafold) и базы данных NCBI Gene. ПЦР в режиме реального времени проводили с помощью амплификатора iQ5 (Bio-Rad, США) и набора реагентов Maxima Hot Start Taq DNA Polymerase (Fermentas, Литва). Для получения значений C_p использовали метод максимума второй производной кривых флуоресценции образцов. Все полученные значения анализировали с помощью программ geNorm, BestKeeper и NormFinder.

Результаты: Анализ показал, что по данным программы BestKeeper наиболее стабильным оказался RNU12 (ст. откл. $\pm 0,67$). Далее в порядке убывания стабильности RN7SL1 (ст. откл. $\pm 1,08$), SCARNA5 (ст. откл. $\pm 1,19$), RNU1 (ст. откл. $\pm 1,34$), RNU6 (ст. откл. $\pm 1,83$), RNA5–8S5 (ст. откл. $\pm 2,32$). По данным программы NormFinder — RNU12 (ст. откл. $\pm 0,74$), RN7SL1 (ст. откл. $\pm 1,07$), SCARNA5 (ст. откл. $\pm 1,46$), RNU1 (ст. откл. $\pm 1,51$), RNU6 (ст. откл. $\pm 2,4$), RNA5–8S5 (ст. откл. $\pm 2,82$). По данным geNorm — RNU12/RN7SL1 (ст. откл. $\pm 1,37$), SCARNA5 (ст. откл. $\pm 1,44$), RNU1 (ст. откл. $\pm 1,55$), RNU6 (ст. откл. $\pm 2,1$), RNA5–8S5 (ст. откл. $\pm 2,45$).

Заключение: Согласно требованиям MIQE, стандартное отклонение референсного гена, используемого для нормализации количественных данных ПЦР в режиме реального времени не должно превышать 1. Таким образом, по результатам обработки полученных нами данных с помощью специализированного программного обеспечения (geNorm, BestKeeper и NormFinder) оптимальным референсным геном для данных условий проведения эксперимента является RNU12.

Увеличение уровня стресс-индуцированных молекул MICA и цитокинов в сыворотке крови больных раком желудка и толстой кишки

Абакушина Е. В.¹, Абакушин Д. Н.², Неприна Г. С.¹, Пасова И. А.¹, Клинкова А. В.³, Коваленко Е. И.³

Место работы: ¹ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздрава России, г. Обнинск, Калужская обл.; ²ООО «Клиника № 1», г. Обнинск, Калужская обл.; ³ФГБУН Институт биорганической химии им. акад. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН, г. Москва

Эл. почта: abakushina@mail.ru

Стресс-индуцированные молекулы MICA являются ранними маркерами для противоопухолевого иммунного ответа. Злокачественные клетки способны сбрасывать эти молекулы со своей поверхности, что помогает им уйти от иммунного надзора. Растворимые формы молекул MICA (sMICA) могут быть обнаружены в сыворотке крови онкологических больных на ранних стадиях заболевания. Наличие MICA-положительных опухолевых клеток в организме больного должно приводить к активации NKG2D-положительных цитотоксических лимфоцитов и увеличению ими продукции гамма-интерферона (IFN γ), цитокина, вырабатываемого многими активированными лимфоцитами, и фактора некроза опухоли (TNF α).

Целью данного исследования была сравнительная характеристика уровня циркулирующих стресс-индуцированных молекул MICA, цитокинов IFN γ и TNF α , а также содержания NK-клеток и экспрессии на них активирующих рецепторов NKG2D в крови больных раком желудка и кишечника.

Для взятия биологического материала использовали периферическую кровь взрослых онкологических больных. В работе оценен уровень цитокинов и молекул MICA у 57 первичных больных с гистологически подтвержденным диагнозом: рак желудка — 19 больных, рак толстой кишки — 38 человек. Контрольную группу составляли 60 здоровых добровольцев. Содержание белка sMICA в сыворот-

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ках крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием набора антител (R&D Systems, США). Содержание цитокинов IFN и TNF определяли с помощью ИФА с использованием набора реагентов «альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» и «гамма-ИФН-ИФА-БЕСТ» (Вектор Бест, РФ). Периферические мононуклеары (ПМН) выделяли из гепаринизированной венозной крови пациентов и здоровых добровольцев по стандартной методике на градиенте плотности фикола 1.077. Для фенотипирования ПМН использовали флуоресцентномеченные антитела к CD3, CD16, CD56 (Beckman Coulter, Франция). Оценку поверхностной экспрессии NKG2D в популяции ПМН проводили с использованием антител CD314 (eBioscience, США). Цитометрические измерения проводили на проточном цитофлуориметре FACScan (Becton Dickinson, США). Показано, что при раке желудка и раке толстой кишки средний уровень циркулирующего MICA значительно повышен. Достоверные отличия количества sMICA от контрольной группы были выявлены при раке желудка ($P < 0.001$, среднее 204 пг/мл) и раке толстого кишечника ($P < 0.001$, среднее 238 пг/мл), что почти в 6 раз превышает контрольные значения. Однако данное явление не приводит к снижению поверхностной экспрессии рецептора NKG2D на NK-клетках, наоборот отмечено двукратное увеличение численности популяции NK-клеток у онкологических больных и повышение экспрессии NKG2D на лимфоцитах по сравнению с контрольной группой. При этом экспрессия NKG2D была повышена в большей степени у больных раком желудка (в 2.6 раза), а в меньшей — у больных раком толстой кишки (2.1 раз). Концентрация IFN γ и TNF α в сыворотке крови у этих больных также была повышена. В контрольной группе среднее количество IFN γ в сыворотке крови составило 2.4 пг/мл. При раке желудка возрастало в среднем до 16.5 пг/мл ($P < 0.001$), что в 7 раз превышает норму, а при раке кишечника увеличилось до 14.9 пг/мл ($P < 0.001$), что выше нормы в 6 раз. Среднее количество сывороточного TNF α в контрольной группе составило 0.54 пг/мл. При раке желудка концентрация возрастала до 12.8 пг/мл, а при раке кишечника до 9.3 пг/мл, что достоверно отличалось от контрольной группы в 24 и 17 раз, соответственно. Также выявлено, что содержание TNF α превышало норму у 69% больных раком желудка и 72% у больных раком толстого кишечника, среди которых доля пациентов с наличием регионарных и отдаленных метастазов составляла 36% и 39%, соответственно. Содержание IFN γ превышало норму у 80% больных раком желудка и у всех пациентов с раком толстой кишки, у 20% и 40% из которых, соответственно, были выявлены регионарные и отдаленные метастазы. Усиление пролиферативной и функциональной активности NK-клеток можно связать со стимулирующим паракринным и аутокринным влиянием IFN γ и TNF α , как регуляторов клеточного и гуморального иммунитета. Однако высокий уровень этих цитокинов может являться не только отражением активности лимфоцитов, но и тяжести патологического процесса, т.е. степени распространенности опухолевого процесса. Возможно, терапия препаратами цитокинов показана не всем больным со злокачественными новообразованиями абдоминальной области, а только тем, у которых уровень IFN γ и TNF α не повышен в сыворотке крови. При планировании цитокинотерапии для онкологических больных необходимо оце-

нить сывороточный уровень тех цитокинов, которые будут использованы для терапевтического лечения, чтобы избежать комплекса тяжелых токсических эффектов.

Субпопуляционный состав лимфоцитов и маркеры активации у онкологических больных

Абакушина Е. В., Маризина Ю. В., Неприна Г. С., Кудрявцев Д. В., Пасова И. А., Селиванова Н. В.

Место работы: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Медицинский радиологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ МРНЦ Минздрава России), г. Обнинск, Калужская область

Эл.почта: abakushina@mail.ru

Злокачественные новообразования желудка, толстой и прямой кишки, и меланомы вышли на лидирующие позиции по заболеваемости во всем мире, в том числе и в Российской Федерации. Неразрывная связь между развитием злокачественных опухолей и нарушением в различных звеньях иммунного ответа подтверждается высокой частотой неоплазий при врожденных и приобретенных иммунодефицитах. Достоверно показано, что иммунная система способна распознавать злокачественные клетки и реагировать на такое распознавание активацией и последующими каскадами иммунных реакций. Обычно для оценки состава клеточного звена иммунитета используется панель маркеров из 6–8 показателей. Для наиболее полной характеристики клеточного звена противоопухолевого иммунитета необходимо определять не только субпопуляции эффекторных и супрессорных лимфоцитов, а также оценивать их активационную способность по поверхностной экспрессии соответствующих маркеров. В настоящее время в практической иммунологии клеточный иммунитет принято оценивать по дифференцировочным антигенам или CD-маркерам. Автоматизированный анализ с использованием метода проточной цитофлуориметрии — наиболее точный и быстрый метод лабораторного исследования.

Целью нашего исследования явилась оценка и сравнительная характеристика субпопуляционного состава лимфоцитов периферической крови у онкологических больных двух групп со злокачественными новообразованиями абдоминальной области (ЗНАО) (рак желудка и кишечника) и меланомой, а также изучение степени активации клеточного звена противоопухолевого иммунитета. В данном исследовании оценивали не только субпопуляционный состав T-, B-, NK-, NKT-лимфоцитов периферической крови, но и маркеры активации (HLA-DR, CD25, CD38, CD69, CD314) методом проточной цитофлуориметрии у 20 пациентов с диссеминированными формами рака желудка и толстой кишки и 30 больных метастатической меланомой кожи. Цитометрические измерения проводили на проточном цитофлуориметре FACScan (Becton Dickinson, США). В работе показано, что для больных ЗНАО характерно повышение относительного и абсолютного содержания Treg-лимфоцитов и NK-клеток, а так же альфа цепи рецептора IL-2 (CD25) на лимфоцитах. Для группы больных меланомой так же характерно повышенное содержание CD25+клеток и Treg-лимфоцитов.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Сравнивая экспрессию маркеров активации на лимфоцитах у пациентов двух групп, было отмечено, что группа больных ЗНАО отличается повышенным содержанием NK-клеток, CD314+NK-клеток, CD69+NK-клеток и CD69+лимфоцитов. Экспрессию CD69 на NK-клетках в большей степени связывают с их цитотоксической функцией, тогда как пролиферативный потенциал этих клеток определяется высокой плотностью мембранных рецепторов к IL-2 (CD25). В свою очередь группе больных меланомой более свойственно повышение количества лимфоцитов с фенотипом CD3+CD38+, CD38+, CD3+CD95+, CD95+. Антиген CD38 широко представлен на гемопоэтических клетках в период их дифференцировки и обеспечивает проводимость сигнала активации в Т-клетки. Этот мембранный нуклеотид-метаболизирующий фермент служит также активационным поверхностным маркером зрелых клеток и также как CD95, отражает степень зрелости и активности клеточного звена иммунитета. Данные изменения характеризуют в большей степени активацию Т-клеток у больных меланомой и NK-лимфоцитов у больных ЗНАО. Несмотря на это, высокий уровень лимфоцитов-супрессоров и наличие злокачественного образования, говорит о неэффективности противоопухолевого иммунного ответа у данных больных и преобладании механизмов позволяющих опухолевым клеткам ускользать из-под иммунного надзора.

Предложен вариант расширенной панели с учетом добавления активированных субпопуляций Т- и NK-клеток и иммуносупрессивных Treg-лимфоцитов. Обнаружение субпопуляций лимфоцитов-супрессоров с фенотипом CD3+CD25bright у онкологических больных может улучшить понимание механизма ускользания опухоли из-под иммунного надзора. Данную панель маркеров можно использовать для мониторинга иммунного статуса онкологических больных на этапах лечения. Динамика изменения количественного состава субпопуляций лимфоцитов, а также поверхностной экспрессии маркеров активации при онкологических заболеваниях может представлять ценность для контроля эффекта терапии и прогноза развития заболевания, а также дополнить клиническую оценку течения основного заболевания.

Возможности использования сывороточных белков A-SAA и CA 125 для своевременной диагностики рака яичников

Макаров О.В., Нариманова М.Р.

Место работы: Российский Национальный Исследовательский Медицинский Университет им. Пирогова Минздрава России, г. Москва. Кафедра акушерства и гинекологии лечебного факультета.

Цель исследования: Изучение возможностей повышения эффективности своевременной малоинвазивной диагностики рака яичников на основе использования комбинации сывороточных белков A-SAA и CA-125, определяемых методами масс-спектрометрии и иммуноферментного анализа.

Материалы и методы: Материалом исследования явились клинико-морфологические данные пациенток исследуемой выборки и сыворотки их крови. Исследуемая выборка состояла из 91 пациентки, подразделенная на 4 сравниваемые группы (I–IV). В I группу вошли 34 пациентки больные раком яичников. Во II группу 14 па-

циенток с доброкачественными опухолями яичников. III группу составили 17 пациенток с миомой матки и 26 практически здоровых женщин составили IV группу. Для определения концентрации A-SAA и CA-125 использовали спектрофотометр Labsystems Multiscan Plus, Финляндия.

Результаты: Результаты проведенного исследования показали, что, используя масс-спектрометрическую технологию SELDI-TOF, можно с достаточно высокой эффективностью распознавать сыворотки крови больных раком яичников, здоровых женщин и больных доброкачественными опухолями яичников и миомой матки. Основой разработанной экспериментальной диагностической системы являются масс-спектрометрические данные, использование которых в отдельности позволило получить точность диагностики примерно 90%. Добавление к масс-спектрометрическим данным значений концентраций A-SAA и CA-125, измеренных иммуноферментным методом, привело к повышению точности диагностики до 95,2%. Наилучшие результаты были достигнуты при применении метода опорных векторов.

Преимуществом предложенного нами метода профилирования является его простота. Отсутствие стадий префракционирования сыворотки приводит к повышению воспроизводимости результатов и увеличивает шансы на внедрение методики в практическую диагностику. Полученные результаты могут служить предпосылками для разработки специального аппаратно-программного комплекса для своевременной диагностики рака яичников.

Выводы: Таким образом, как самостоятельный маркер рака яичников A-SAA, обладает чувствительностью 50% и специфичностью 96,4%. Но надо отметить, что добавление к данным масс-спектрометрической детекции A-SAA значений концентраций A-SAA и CA-125, измеряемых методом иммуноферментного анализа, позволяет повысить точность диагностики рака яичников до 95%.

Полиморфизм гена UGT1A1 и иринотекан-индуцированная токсичность у пациентов Юга Росси с колоректальным раком

Водолажский Д.И., Двадненко К.В., Кутылин Д.С., Гудуева Е.Н., Енин Я.С., Олейников Д.Д., Владимирова Л.Ю.

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ, г. Ростов-на-Дону

Эл. почта: dvodolazhsky@gmail.com

Стратегия комбинированной химиотерапии предполагает обязательное использование иринотекана гидрохлорида у пациентов с колоректальным раком (КРР), что позволяет добиться положительного ответа в 35–45% случаев. Однако, побочные эффекты (тяжелая диарея в 13% и нейтропения в 23%), возникающие при назначении препарата требуют оптимизации дозы препарата в зависимости, в том числе, и от индивидуального фармакогенетического профиля пациента. С целью определения уровня токсичности иринотекана для последующих курсов химиотерапии выполнено молекулярно-генетическое исследование полиморфизмов в 6 и 28 аллельных вариантах гена UGT1A1 (уридиндифосфат глюкоунозил трансферазы 1A1) у 38 пациентов (18 мужчин, 19 женщин)

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

с колоректальным раком методом пиросеквенирования. Выделение ДНК из периферической венозной крови пациентов проводили с помощью набора QIAamp DNA Blood Midi Kit (Qiagen) согласно протоколу производителя. Концентрацию ДНК определяли на флюориметре Qubit 2.0 (Invitrogen). Для дальнейшей ПЦР-амплификации и пиросеквенирования использовали ДНК в концентрации 2 нг/мкл. ПЦР-продукт идентифицировали в 2% агарозном геле с помощью системы гель-документирования GelDoc XR PLUS (BioRad). Затем ПЦР-продукт отжигали с секвенирующими праймерами при 800С и использовали для проведения реакции пиросеквенирования в системе генетического анализа PyroMark Q24 (Qiagen). Полученные данные анализировали с помощью программного обеспечения PyroMark Q24 Software.

Согласно результатам проведенного молекулярно-генетического исследования полиморфизма гена UGT1A1 пациентов с колоректальным раком, умеренный (аллельный вариант *28 TA6/TA7, *6 G/G) и высокий (аллельный вариант *28 TA7/TA7, *6 G/G) риск развития токсических побочных эффектов при назначении иринотекана имеют 50,0 и 13,2% соответственно. Из них умеренному риску развития осложнений чаще подвержены мужчины (29,0% против 21,0%), а высокому — женщины (10,6% против 2,6%). Вероятность развития осложнений при назначении препаратов иринотекана также зависит от возрастной группы онкологически больных. Так, среди пациентов в группе старше 50 лет умеренный риск осложнений встречается в 3,75 раз чаще, чем у пациентов младше 50 лет. Стадия заболевания оказывает влияние на частоту развития побочных эффектов при использовании иринотекана. При III–IV стадии риск развития умеренных токсических эффектов составляет 41,1%, высоких — 10,6%; в то же время у пациентов с I–II стадиями возникновение осложнений возможно только у 7,9% (умеренный риск) и 2,6% (высокий риск). Низкая вероятность (аллельный вариант *28 TA6/TA6, *6 G/G) развития побочных эффектов при терапии иринотеканом выявлена у 36,8% обследованных; среди них мужчины составляли 15,8%, а женщины 21,0%. На долю пациентов старше 50 лет пришлось 23,7%, младше 50–13,0%. Из общего числа больных с III–IV стадией заболевания низкий уровень токсичности выявлен у 29,9%, а с I–II — у 7,9%.

Использование анализа полиморфизмов 6 и 28 аллельных вариантов гена UGT1A1 методом пиросеквенирования в комплексе с другими клиническими и лабораторными показателями позволяет уже перед началом лечения провести подбор оптимальной дозы иринотекана и снизить риск появления токсических эффектов проводимой химиотерапии.

Экспрессия маркера пролиферативной активности Ki67 клетками регионарных метастазов и первичного очага при раке молочной железы

Коньшев К.В.^{1,2}, Бриллиант А.А.¹, Сазонов С.В.^{1,2}

Место работы: ¹ГБУЗСО Институт медицинских клеточных технологий, ²ГБОУ ВПО Уральский государственный медицинский университет Екатеринбург

Эл. почта: kon-konyshhev@yandex.ru

Цель: Исследование маркера пролиферативной активности Ki67 в опухолевой ткани при раке молочной железы позволяет персонализировать назначаемую химиотерапию и добиться большей эффективности лечения. Предполагается, что экспрессия белка Ki67 клетками метастазов, как локальных, так и отдаленных, будет идентичной, поэтому исследование статуса пролиферации опухолевых клеток метастаза для коррекции назначаемой терапии не производится. Целью данного исследования является выявление несоответствия значений Ki67 в ткани первичного и метастатического очагов при раке молочной железы и оценка выявленного несоответствия у больных, не получавших до взятия материала химио- или радиотерапию. **Материал и методы:** В исследование вошел послеоперационный материал от 88 больных раком молочной железы с метастазами в регионарные лимфатические узлы. Всем пациенткам не проводили химио- или радиотерапию до операции. Исследование экспрессии маркера пролиферативной активности Ki67 проводилось иммуногистохимическим методом (антитела Dako, clone MIB-1) по стандартным методикам с использованием автостейнера Dako. Оценивалась доля окрашенных опухолевых ядер среди всех ядер 600 опухолевых клеток. У всех пациенток было проведено предварительное сопоставление уровня Ki67 в опухолевых клетках первичного очага и метастазов, на основании которого они были разделены на три группы. В первую группу вошли 30 больных с увеличением уровня Ki67 в метастазах более чем на 5%, во вторую — 30 больных с отсутствием изменения уровня Ki67 в метастазах или изменением в пределах 5%, в третью группу вошли 28 больных с уменьшением уровня Ki67 в метастазах более чем на 5%. Оценивалась значимость различий уровня Ki67 в первичном и метастатическом очагах во всех группах, а также проводилось сравнение значений Ki67 в первичном очаге между группами.

Результаты: В первой группе среднее значение Ki67 в ткани первичного очага составило 29,3%, в ткани метастазов — 48,1%, различие достоверно с $p < 0,05$. Во второй группе среднее значение Ki67 в ткани первичного очага 15,0%, в ткани метастазов — 15,2%, достоверное различие отсутствует. В третьей группе средний уровень Ki67 в ткани первичного очага составил 35,5%, в ткани метастазов 16,3% ($p < 0,05$). При сравнении средних значений уровня Ki67 первичных опухолевых очагов между первой и второй группами выявлено достоверное различие ($p < 0,05$), второй и третьей — выявлено достоверное различие ($p < 0,05$), первой и третьей — не выявлено достоверного различия. При объединении значений уровня Ki67 для первичного очага первой и третьей групп и последующем сопоставлении средних значений данной выборки (32,3%) и второй группы также выявлено достоверное различие ($p < 0,05$).

Заключение: Выявлена и статистически подтверждена возможность несоответствия уровня пролиферации в первичном и метастатических очагах карциномы молочной железы. Изменение уровня маркера пролиферации Ki67 возможно как в сторону увеличения, так и в сторону уменьшения интенсивности экспрессии со сходной частотой. Уровень Ki67 в первичном очаге в группе с незначительным изменением уровня пролиферации при метастазировании значимо меньше уровня Ki67 в группах, где наблюдалось значительное изменение пролифе-

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

рации. Не выявлено достоверных отличий уровней Ki67 в первичном очаге в группах с увеличением и с уменьшением уровня пролиферации в метастазах.

Иммуноцитохимическая оценка уровня экспрессии Toll-like рецепторов и его клиническое значение у больных плоскоклеточным раком головы и шеи

Тихонова Е.К.¹, клинический ординатор, Мамина (Байкова) О.В.², аспирант, Соколова Е.И.¹, клинический ординатор.

Место работы: ¹Санкт-Петербургский Государственный Университет, медицинский факультет, кафедра онкологии, г. Санкт-Петербург; ²Северо-западная медицинская академия им. Мечникова, кафедра ортопедической стоматологии, г. Санкт-Петербург

Эл.почта: eug-tikh@mail.ru

Toll-like рецепторы (TLRs) — семейство трансмембранных рецепторов, участвующих в реакциях врожденного иммунитета и реализации воспалительного ответа. Общеизвестным является положение о том, что воспаление играет большую роль в активации онкогенеза. Семейство TLR включает 11 типов рецепторов. Наиболее значимыми для воспаления и онкогенеза являются TLR 2, 3 и 4 типов.

Плоскоклеточный рак головы и шеи характеризуется тяжелым течением по причине позднего выявления, в связи с отсутствием скрининг-метода, невозможностью эффективного лечения из-за топографо-анатомических особенностей области, и частых осложнений химиолучевой терапии, существенно снижающих качество жизни. Таким образом, поиск новых методов диагностики является приоритетным направлением для данной патологии.

Цель работы: оценить иммуноцитохимический уровень экспрессии TLR2, 3 и 4 в слизистой полости рта у больных ПРГШ в сравнении со здоровыми и больными воспалительными заболеваниями полости рта (ВЗПР) как метод диагностики.

Материалы и методы: Исследование проводило на базе СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» и имело проспективный характер.

Исследование проводилось в трех группах: больные ПРГШ (n=30), средний возраст 59 ± 6,1 лет; больные ВЗПР (n=23), средний возраст 45 ± 15,3 лет; здоровые (n=22), средний возраст 23 ± 10,3 лет.

Материалом для исследования послужил соскоб из полости рта, выполненный с помощью браш-щетки.

Определение уровня экспрессии TLR проводилось методом иммуноцитохимии с применением соответствующих специфических антител. С помощью микроскопического исследования оценивалась мембранная и цитоплазматическая реакция как наличие либо отсутствие экспрессии. Для статистической обработки использована программа Statistica 6.0 (критерий Пирсона, метод ранговой корреляции Спирмена).

Результаты:

1) TLR2: Экспрессия в группе больных ПРГШ показана в 40% случаев, отсутствие экспрессии — 60%. (В 77,8% при наличии экспрессии присутствовали микроскопические признаки воспаления). Экспрессия в группе больных ВЗПР показана в 82,6% случаев, отсутствие экспрессии —

17,4%. Экспрессия в группе контроля показана в 4,5% случаев, отсутствие экспрессии — 95,5%.

2) TLR3: Экспрессия в группе больных ПРГШ показана в 33, 3% случаев, отсутствие экспрессии — 66, 7%. Экспрессия в группе больных ВЗПР показана в 60,8% случаев, отсутствие экспрессии — 39,2%. Экспрессия в группе контроля показана в 4,5% случаев, отсутствие экспрессии — 95,5%.

3) TLR4: Экспрессия в группе больных ПРГШ показана в 83,3% случаев, отсутствие экспрессии — 17,7%. Экспрессия в группе больных ВЗПР показана в 39,2% случаев, отсутствие экспрессии — 60,8%. Экспрессия в группе контроля показана в 18,2% случаев, отсутствие экспрессии — 81,8%.

Выводы:

1) Методика иммуноцитохимического исследования информативный метод для определения экспрессии TLRs как у здоровых, так и у больных ВЗПР и больных ПРГШ (экспрессия TLRs 2, 3 и 4 в группе здоровых = 27,3%, в группе ВЗПР = 91,3%, в группе ПРГШ = 90%);

2) Экспрессия TLR2 и TLR3 достоверно чаще встречается в группе ВЗПР, чем в группе ПРГШ и в группе контроля (TLR2: 82,6%, 40% и 4,5% соответственно, TLR3: 60,8%, 33,3% и 4,5%, соответственно p < 0,05).

3) Экспрессия TLR4 достоверно чаще встречается в группе ПРГШ, чем в группе ВЗПР и группе контроля (83,3%, 39,2% и 18,2% соответственно, p < 0,05) и ее определение может служить дополнительным методом диагностики;

4) Оценка уровня экспрессии TLR2 у больных ПРГШ может служить методом прогнозирования развития эпителий на фоне химиолучевой терапии (сочетание экспрессии TLR2 и микроскопических признаков воспаления 77,8%).

Анализ экспрессии раково-тестикулярных генов в крови больных раком толстой кишки в зависимости от клинических показателей

Хилал Н.Р.¹, Калугин А.В.¹, Новиков Д.В.¹, Пегов Р.Г.², Кашанова А.³, Новиков В.В.¹

Место работы: ¹НИИ молекулярной биологии и региональной экологии ННГУ им Н.И. Лобачевского, г. Нижний Новгород; ²Нижегородская областная клиническая больница им. Н.А. Семашко, г. Нижний Новгород; ³Владимирский областной клинический онкологический диспансер, г. Владимир

Эл.почта: nadia.hilal@hotmail.com

В последние два десятилетия уделяется большое внимание изучению экспрессии раково-тестикулярных генов принимающих участие в эмбриогенезе, сперматогенезе и канцерогенезе. Некоторые из этих генов успешно используются в качестве диагностических маркеров при различных онкологических заболеваниях, одним из которых является рак толстой кишки (РТК) занимающий лидирующее место среди опухолевых новообразований.

Ранние исследования показали низкий уровень экспрессии раково-тестикулярных генов в образцах новообразований с РТК по сравнению с другими видами опухолей, однако на данный момент обнаружены подварианты РТК, при которых наблюдается высокий уровень экспрессии некоторых раково-тестикулярных генов, что может яв-

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

ляться ценным дифференциально-диагностическим показателем.

Как показывает практика, одних клинических признаков, таких как размер первичного очага, гистологический тип опухоли, стадия заболевания и TNM-классификация, не всегда достаточно для формирования прогноза течения заболевания. Поэтому изучение экспрессии матричной РНК раково-тестикулярных генов в соотношении с клинико-патологическими параметрами является перспективным направлением для формирования дифференциально-диагностических критериев, отражающих агрессивность опухоли и её биологические особенности.

Цель исследования: анализ профиля экспрессии матричной РНК раково-тестикулярных генов, а именно (MAGE-A (1–6), XAGE-1, SSX-1,2,4, NY-ESO-1, RAGE и TRAG3) в образцах периферической крови больных РТК в зависимости от TNM-классификации опухоли, от стадии заболевания, от наличия метастазов и от вида проведенной противоопухолевой терапии.

Материалы и методы: Материалом исследований служили образцы клеток периферической крови 32 больных раком толстой кишки, поступивших на лечение в Нижегородскую областную клиническую больницу им. Н.А. Семашко г. Нижнего Новгорода и во Владимирский областной клинический онкологический диспансер г. Владимира.

Для определения экспрессии матричной РНК раково-тестикулярных генов был использован метод обратной транскрипции — полимеразной цепной реакции (ОТ-ПЦР) в сочетании с двухраундовой ПЦР. Для последующей визуализации результатов был использован метод электрофореза в агарозном геле.

Результаты исследования: В ходе данной работы было показано наличие экспрессии матричной РНК генов MAGE (1–6) в 18 из 32 обследованных образцов вне зависимости от TNM-классификации и от стадии развития опухоли. У 9 больных, положительных по матричной РНК MAGE (1–6), наблюдалось наличие метастазов в печени или легких.

В ряде случаев наблюдалась экспрессия группы MAGE (1–6) генов в тандеме с другими раково-тестикулярными генами. Так, в 5 из 32 образцов крови больных обнаруживалась экспрессия генов MAGE (1–6) и NY-ESO1 (T4N0M0 и T4N0M1), в 2 из 32 образцов (T4N0M0 и T4N2M0) обнаружена совместная экспрессия генов MAGE (1–6) и TRAG3, в одном случае (T3N1M0) выявлена коэкспрессия генов MAGE (1–6) и SSX, еще в одном (T4N0M01) — коэкспрессия генов MAGE (1–6) и RAGE.

Матричная РНК гена TRAG3 была обнаружена в четырех из 32 образцов крови. Все эти 4 образца имели схожую TNM классификацию (T4N0M0 и T4N2M1), но разные стадии развития опухоли (вторую, третью и четвертую). Следует отметить, что 11 из 32 обследованных образцов были взяты у пациентов, прошедших курсы противоопухолевой терапии, и только в трех из этих образцов наблюдалась экспрессия генов MAGE (1–6), а в оставшихся восьми образцах не было обнаружено матричной РНК ни одного из тестируемых раково-тестикулярных генов. Все эти образцы представляли собой опухоли 3-ей и 4-й стадии.

Заключение: Проведенный анализ экспрессии раково-тестикулярных генов в сопоставлении с TNM-

классификацией показал, что при более поздних стадиях РТК, когда наблюдаются распространение опухоли на соседние структуры и образование метастазов в регионарных лимфоузлах или отдаленных органах, экспрессируется как минимум один из раково-тестикулярных генов, в частности гены MAGE (1–6).

Также было показано, что в крови пациентов, прошедших комплексное противоопухолевое лечение, экспрессия раково-тестикулярных генов обнаруживается реже, чем экспрессия тех же генов в крови пациентов, обследованных до лечения.

Определение ДНК герпесвирусов в тканях опухоли различной локализации

Зыкова Т.А., Неродо Г.А., Светицкий П.В., Геворкян Ю.А., Богомолова О.А., Малейко М.Л., Неродо Е.А., Нистратов Г.П.

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

Эл. почта: tatiana2904@yandex.ru

Целью исследования было изучение частоты и уровня инфицирования тканей злокачественных опухолей эпителиального происхождения лимфотропными герпесвирусами.

Материалы и методы: Исследовали фиксированные в формалине и парафине (FFPE ткани) и интраоперационно взятые образцы ткани при раке вульвы, языка и желудка. Из FFPE ткани экстракцию вирусной ДНК проводили в ручном режиме методом сорбции на колонках с использованием набора реагентов «QIAamp DNA FFPE Tissue Kit» (QIAGEN, Германия). Из гомогената ткани опухоли, взятой интраоперационно, ДНК вируса выделяли методом сорбции на магнитных частицах в автоматическом режиме на приборе MagNa Pure Compact с использованием набора реагентов MagNa Pure Compact Nucleic Acid Isolation Kit I-Large Volume, (Roch, Швейцария).

Выявление ДНК вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) и вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ6) проводили методом мультиплексной ПЦР с гибридационно-флуоресцентной детекцией продуктов амплификации в режиме «реального времени» на термоциклере Rotor Gene 6000 (QIAGEN, Германия). Для определения ДНК и концентрации вируса в образцах использовали наборы реагентов производства ФБУН «ЦНИИ эпидемиологии» Роспотребнадзора. При расчете вирусной нагрузки проводили нормализацию показателей на 100000 копий гена β-глобина.

Всего исследовали 73 образца ткани рака вульвы, 54 — рака языка, 29 — рака желудка.

Результаты: ДНК ВЭБ была определена в 91,7% образцов ткани опухоли при раке желудка, 74,1% образцов при раке языка и 16,4% образцов при раке вульвы. Максимальная вирусная нагрузка по ВЭБ в ткани опухоли при раке желудка составила 7890281 копий на 105 клеток, а средняя — 428097 копий на 105 клеток. При раке языка этот показатель составил 9484 и 235 на 105 клеток, раке вульвы 1200 и 290 копий на 105 клеток соответственно. ДНК ВГЧ6 была определена в 66,7% образцов ткани опухоли при раке желудка, 35,7% раке языка и 8,2% раке вульвы. Средний уровень инфицирования вирусом герпе-

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

са человека 6 типа ткани рака вульвы составил 1013 на 105 клеток, рака языка — 235 копий на 105 клеток, рака желудка — 130 копий на 105 клеток. Максимальная вирусная нагрузка по ВГЧ6 при раке желудка составила 906 копий на 105 клеток, при раке языка — 512 копий, раке вульвы — 1200 копий на 105 клеток. Частота одновременного инфицирования ткани опухоли вирусом Эпштейна-Барр и герпеса человека 6 типа при раке желудка составила 66,7%, раке языка — 26,2%, раке вульвы — 4,1%.

Вывод: Установлены значительные колебания частоты инфицирования лимфотропными герпесвирусами ткани злокачественных опухолей эпителиального происхождения различной локализации. Чаще всего генетический материал ВЭБ и ВГЧ6 был обнаружен в ткани рака желудка. Вторыми по частоте инфицирования были ткани рака желудка, третьим — рака вульвы. Максимальная вирусная нагрузка по ВЭБ установлена при раке языка, а по ВГЧ6 — при раке вульвы.

Изучение участия лимфотропных герпесвирусов в процессе канцерогенеза рака эпителиального происхождения продолжается.

Нарушение функционирования механизмов репарации ДНК вследствие сдвигов в профиле экспрессии микроРНК в опухолевых клетках

Галицкий В.

Место работы: Институт биохимии имени А. В. Палладина НАН Украины, Киев

Эл. почта: volha@biochem.kiev.ua

Цель: Нестабильность генома, высокая частота мутаций и значительная изменчивость характерны для большинства опухолевых клеток, вследствие чего они способны быстро приобретать новые признаки и становиться устойчивыми к противоопухолевым препаратам. С другой стороны, опухолевый рост тесно связан с изменением профиля экспрессии клеточных микроРНК. Как правило, для трансформированных клеток, в частности, клеток рака молочной железы, характерна гиперэкспрессия микроРНК miR-18a/b, miR-19, miR-21, miR-23a/b, miR-29a, miR-155, miR-181, miR-206, miR-210, miR-221/222 и miR-375. Наши предыдущие исследования показывают, что гиперэкспрессия данных микроРНК необходима для несанкционированной пролиферации и выживания опухолевых клеток (Halytskiy, 2011), а также для возрастания их подвижности, потери межклеточных контактов (Halytskiy, 2013). Целью данного исследования является выяснение, каким образом сдвиги в профиле экспрессии микроРНК могут способствовать нарушению функционирования систем репарации ДНК.

Материалы и методы: Мишени микроРНК в транскриптах генов были определены *in silico* при помощи программного пакета TargetScan.

Результаты: Транскрипты примерно 60% генов, кодирующих элементы систем репарации ДНК, несут по крайней мере одну мишень для микроРНК, гиперэкспрессируемых в опухолевых клетках.

В частности, сайты связывания микроРНК miR-18a/b находятся в транскриптах генов UNG, TDP1, MLH3, DDB1, GTF2H5 (TTDA), ERCC1, RBBP8, FANCG (XRCC9), FANCI (KIAA1794), DCLRE1C (Artemis), ATM;

микроРНК miR-19 — в транскриптах генов SMUG1, MBD4, APLF, TDP1, RAD23B, GTF2H1, GTF2H5 (TTDA), ERCC4 (XPF), RAD51D, RBBP8, FANCC, BRCA2, FAAP20;

микроРНК miR-21 — в транскриптах генов TDP2, MSH2, RPA2, GTF2H5 (TTDA), ERCC4 (XPF), RAD51B/D, GEN1, FANCI (KIAA1794), BRIP1 (FANCI), FANCM, ATM;

микроРНК miR-23a/b — в транскриптах генов NEIL1, MLH3, RAD23B, DDB1, GTF2H5 (TTDA), CCNH, ERCC4 (XPF), UVSSA (KIAA1530), MRE11A, GEN1, FANCA/D2, FANCG (XRCC9), FANCI (KIAA1794), DCLRE1C (Artemis);

микроРНК miR-27 — в транскриптах генов NTHL1 (NTH1), PARP3, TDP1, DDB1, RPA2, GTF2H2, GTF2H5 (TTDA), ERCC8 (CSA), MRE11A, FANCG (XRCC9), BRIP1 (FANCI), FANCM, XRCC5 (Ku80);

микроРНК miR-29a — в транскриптах генов TDG, NEIL2, ALKBH3 (DEPC1), TDP1, MLH3, RPA1, ERCC2 (XPD), GTF2H5 (TTDA), ERCC6 (CSB), RAD52, MRE11A, FANCC/E;

микроРНК miR-155 — в транскриптах генов APLF, GTF2H5 (TTDA), ERCC6 (CSB), MRE11A, GEN1, FANCD2/F, RAD51C (FANCO), PRKDC;

микроРНК miR-181 — в транскриптах генов MBD4, APLF, RAD23B, GTF2H1/2, GTF2H5 (TTDA), UVSSA (KIAA1530), MRE11A, NBN (NBS1), GEN1, BRIP1 (FANCI), FANCM, BTBD12 (SLX4), FAAP20, DCLRE1C (Artemis), ATM;

микроРНК miR-206 — в транскриптах генов TDG, TDP1/2, MLH3, RPA1, ERCC4 (XPF), RAD50/51/51B/54B, NBN (NBS1), GEN1, PRKDC;

микроРНК miR-221/222 — в транскриптах генов GTF2H5 (TTDA), ERCC4 (XPF), RAD50/51, MRE11A, FANCD2, ATM; микроРНК miR-375 — в транскриптах генов OGG1, APEX1 (APE1), MSH3, MLH3, RAD51B, XRCC2, MRE11A, EME1.

Заключение: Гены, подвергающиеся микроРНК-зависимому сайленсингу, кодируют ферменты, а также другие белки, которые принадлежат ко всем важнейшим системам репарации ДНК — эксцизионной репарации, прямой репарации, репарации шивок, вызванных ДНК-топоизомеразой, репарации путем гомологичной рекомбинации и репарации путем негомологичного воссоединения концов. Таким образом, микроРНК, гиперэкспрессия которых необходима для несанкционированной пролиферации и выживания опухолевых клеток, способны вызвать многоуровневое нарушение репарации ДНК. В результате создаются условия для резкого увеличения количества нерепарированных мутаций клеточной ДНК, что способствует изменениям онкогенов, повреждению генов-супрессоров опухолевого роста, а в дальнейшем — и опухолевой прогрессии.

Нарушение функционирования систем репарации ДНК также способствует повышению изменчивости трансформированных клеток и, как следствие, более быстрому возникновению их устойчивости к химиотерапии. Однако, определив микроРНК-профиль каждой конкретной опухоли, можно теоретически предсказать уровень ее устойчивости к противоопухолевым препаратам с учетом механизма их действия и применять, при возможности, тот препарат, активность которого окажется ослаблена клеточными системами репарации ДНК в наименьшей степени. МикроРНК-зависимый сайленсинг генов элементов системы репарации ДНК может быть одним из первых событий в цепи, ведущей к трансформации клетки. В случае значительных повреждений ДНК гистон-деацетилаза SIRT1 полностью отделяется от гетерохроматина и перемещается в места поврежденной ДНК. На фоне сайлен-

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

синга генов гистон-деацетилаз, гистон-метилтрансфераз и *de novo* ДНК метилтрансфераз, также вызываемого гиперэкспрессируемыми микроРНК (Halytskiy, 2013), это может способствовать реактивации мобильных элементов генома, что предопределяет резкое усиление количества повреждений ДНК и дестабилизацию генома.

Выбор оптимального референсного гена для нормализации количественных данных ПЦР в образцах опухолевой ткани молочной железы человека

Гутковская Е.А., Бабенко А.С., Смирнов С.Ю., Смолякова Р.М.
Место работы: РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н.Александрова, Минск, Беларусь
Эл.почта: a.babenko@omr.med.by

Выбор адекватных схем лечения злокачественных новообразований молочной железы, является одним из наиболее актуальных вопросов современной молекулярной диагностики. Важнейшим показателем актуальности проблемы и неудовлетворенности результатами лечения пациенток, страдающих раком молочной железы (РМЖ) является сохраняющаяся высокая смертность, несмотря на широкое распространение исследования статуса рецепторов эстрогенов и прогестерона, а также HER-2/неу. Выявлено, что у 40–50% радикально пролеченных пациенток локальные рецидивы и метастазы опухоли развиваются уже на 1- и 2-м годах наблюдения. В связи с этим, всё большее количество экспериментальных работ направленных на поиск путей решения этих проблем сталкивается с необходимостью оценки уровня экспрессии генов методом ПЦР в режиме реального времени. Несмотря на сравнительно высокую точность, простоту и скорость выполнения анализа, количественные данные могут быть учтены только в случае использования адекватного референсного гена и стратегии нормализации.

Целью настоящей работы является выбор оптимального референсного гена из числа малых некодирующих белок РНК.

Материалы и методы: Материалом исследования послужили 50 биоптатов опухоли пациенток, страдающих РМЖ IIА-В стадии. Все пациенты дали информированное письменное согласие на участие в настоящем исследовании. Ни один из пациентов не получал лучевую терапию или химиотерапию до операции. Все образцы хранили не более 6 месяцев в низкотемпературном морозильном шкафу при -70°C . Для анализа использовали 20–30 мг опухолевой ткани. Общую фракцию РНК выделяли с помощью набора реагентов «RNAqueous-4PCR kit» (Амбион, США), согласно протоколу производителя. Концентрацию и степень очистки общей фракции РНК оценивали с помощью спектрофотометра Cary 50 (Varian, США). Целостность РНК оценивали с помощью агарозного гель-электрофореза. Обратную транскрипцию проводили с использованием набора реагентов High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США) согласно протоколу производителя. На одну реакцию использовали 1 мкг общей фракции РНК. Все наборы специфических олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченых зондов для ПЦР в режиме реального времени сконструированы с использованием бесплатных

онлайн приложений (primer 3.0, mfold, rnafold) и базы данных NCBI Gene. ПЦР в режиме реального времени проводили с помощью амплификатора iQ5 (Bio-Rad, США) и набора реагентов Maxima Hot Start Taq DNA Polymerase (Fermentas, Литва). Для получения значений *C_p* использовали метод максимума второй производной кривых флуоресценции образцов. Все полученные значения анализировали с помощью программ geNorm, BestKeeper и NormFinder.

Результаты: Анализ показал, что по данным программы BestKeeper наиболее стабильным оказался RNU12 (ст. откл. $\pm 0,67$). Далее в порядке убывания стабильности RN7SL1 (ст. откл. $\pm 1,08$), SCARNA5 (ст. откл. $\pm 1,19$), RNU1 (ст. откл. $\pm 1,34$), RNU6 (ст. откл. $\pm 1,83$), RNA5–8S5 (ст. откл. $\pm 2,32$). По данным программы NormFinder — RNU12 (ст. откл. $\pm 0,74$), RN7SL1 (ст. откл. $\pm 1,07$), SCARNA5 (ст. откл. $\pm 1,46$), RNU1 (ст. откл. $\pm 1,51$), RNU6 (ст. откл. $\pm 2,4$), RNA5–8S5 (ст. откл. $\pm 2,82$). По данным geNorm — RNU12/RN7SL1 (ст. откл. $\pm 1,37$), SCARNA5 (ст. откл. $\pm 1,44$), RNU1 (ст. откл. $\pm 1,55$), RNU6 (ст. откл. $\pm 2,1$), RNA5–8S5 (ст. откл. $\pm 2,45$).

Заключение: Согласно требованиям MIQE, стандартное отклонение референсного гена, используемого для нормализации количественных данных ПЦР в режиме реального времени не должно превышать 1. Таким образом, по результатам обработки полученных нами данных с помощью специализированного программного обеспечения (geNorm, BestKeeper и NormFinder) оптимальным референсным геном для данных условий проведения эксперимента является RNU12.

Экспрессия гена CTNNB и белка b-катенина в жидкостных образцах ткани узловых образований щитовидной железы

Исаева А.В.¹, Березкина И.С.¹, Зима А.П.¹, Саприна Т.В.¹, Латыпова В.Н.¹, Касоян К.Т.², Рязанцева Н.В.¹
Место работы: ¹ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, ²ГОУ ВПО РМАПО Минздрава России
Эл.почта: seneann@mail.ru

В-катенин выполняет двойную функцию в клетке: играет решающую роль в межклеточной адгезии, а также является членом Wnt/b-катенин сигнального пути. Нарушения сигнальной и адгезивной функции b-катенина выявлены при колоректальном раке, в ткани опухолей молочной железы, при меланоме, гепатоцеллюлярной карциноме и некоторых других вариантах неоплазий.

Цель исследования: определить экспрессию гена b-катенина (CTNNB) и белка b-катенина в ткани узловых образований щитовидной железы при различных вариантах неоплазий. Материалы и методы: Исследование проводилось на аспиратах, полученных путем тонкоигольной аспирационной биопсии ткани щитовидной железы под контролем УЗИ. Материал был помещен в жидкий стабилизирующий раствор «CYTO-FAST Solution». Образцы ткани щитовидной железы были забраны от 19 пациентов с папиллярным раком, 5 пациентов с фолликулярным раком, 10 пациентов с фолликулярной аденомой и 20 пациентов с узловым зобом, включая 10 образцов ткани из узла щитовидной железы и 10 образцов нормальной ткани вне узлового образования (контроль). Для количественного

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

определения уровня мРНК гена β -катенина (CTNNB) использовали метод полимеразной цепной реакции в режиме реального времени (RT-PCR). Определение экспрессии маркера проводилось иммуноцитохимическим методом. Проводилась сравнительная оценка экспрессии β -катенина в ткани с различными клинико-патологическими параметрами. Полученные результаты были соотнесены с заключениями традиционного цитологического анализа, жидкостной цитологии и гистологического заключения.

Результаты: При анализе экспрессии гена β -катенина (CTNNB) были найдены статистически значимые различия между папиллярным и фолликулярным раком щитовидной железы (1,25 (1,04–1,78) и 9,71 (7,00–11,81), соответственно ($p < 0,05$)). При этом статистически значимых различий аналогичного параметра не было найдено в группе пациентов с фолликулярным раком, фолликулярной аденомой и аутоиммунным тиреоидитом. При дальнейшем иммуноцитохимическом исследовании жидкостных образцов были получены следующие Результаты: Мембранная локализация β -катенина определялась в 9 случаях из 10 (90%) фолликулярной аденомы. С другой стороны, цитоплазматическое окрашивание β -катенина наблюдалось в 2 случаях из 5 (40%) фолликулярного рака, в 10 из 19 (52,6%) папиллярного рака и в 1 случае из 10 (10%) фолликулярной аденомы. Частота позитивного окрашивания β -катенина в группе папиллярного рака была 90%, значительно выше, чем в узловом зобе и нормальной ткани (40% и 20%, соответственно, $p < 0,05$). Нами установлено, что степень экспрессии β -катенина при папиллярном и фолликулярном раке не зависит от пола, возраста, размера опухоли, наличия метастазов в лимфатические узлы ($p > 0,05$). Однако в случае отдаленных метастазов существуют достоверные различия в экспрессии β -катенина: при фолликулярном раке 4 стадии (2 случая из 5) наблюдалось более выраженное цитоплазматическое и ядерное окрашивание маркера.

Заключение: Сравнительный анализ результатов иммуноцитохимического и молекулярно-генетического исследования маркера β -катенина указывает на то, что определение методом полимеразной цепной реакции в режиме реального времени уровня гена CTNNB не может служить самостоятельным маркером злокачественной опухоли щитовидной железы. Так, несмотря на высокий уровень экспрессии гена CTNNB при фолликулярном раке и фолликулярной аденоме, его белок имеет разное распределение в клетке, а значит и функциональную активность. Эта особенность может быть объяснена нарушением работы других компонентов Wnt/ β -катенин сигнального пути. Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам при Президенте Российской Федерации (договор № 14.120.14.4184-НШ).

Е-кадгерин и EGFR в подтипах тройного негативного рака молочной железы

Нефедова Н.А.^{1,2}, Данилова Н.В.^{1,2}, Мальков П.Г.^{1,2}, Петров А.В.³, Гайфуллин Н.М.¹

Место работы: ¹МГУ имени М.В. Ломоносова, факультет фундаментальной медицины, кафедра физиологии и общей патологии, г. Москва; ²Российская Медицинская

академия последилового образования, кафедра патологической анатомии, г. Москва; ³ГУЗ Ростовской области «Патологоанатомическое бюро»

Эл. почта: ale_x_05@mail.ru

Рак молочной железы (РМЖ) является распространенной онкологической патологией и основной причиной смертности среди женщин, больных онкологией, в возрасте 35–55 лет [1]. Частота встречаемости тройного негативного РМЖ (ТНРМЖ) составляет около 22% среди всех раков молочной железы (отрицательная реакция с рецепторами эстрогенов, прогестерона и HER2/neu) [1]. По данным многих авторов ТНРМЖ является гетерогенной группой, в которую входит от 3 до 5 подтипов [2]. Критерии выделения этих подтипов противоречивы, т.к. крайне мало данных о прогностических различиях этих подтипов. Высказываются предположения о возможных различиях в тактике лечения данных подтипов ТНРМЖ. По многочисленным данным EGFR участвует в активации эпителиально-мезенхимальной трансформации (EMT) — процесса, в ходе которого эпителиальные клетки меняют свой эпителиальный фенотип на мезенхимальный, что в первую очередь проявляется утратой межклеточных контактов и е-кадгерина. EMT позиционируется как ключевой процесс миграции и инвазии опухолевых клеток [3;6].

Целью нашей работы было изучить иммуногистохимическую экспрессию Е-кадгерина и EGFR и наличие численных генетических нарушений генов CDH1 и EGFR в различных подтипах ТНРМЖ.

Материалы и методы: В работе использовано 38 случаев ТНРМЖ. Проведено иммуногистохимическое исследование с антителами к CK5/6, CK14, е-кадгерину, EGFR. На основании экспрессии маркеров CK 5/6 и CK14 вся выборка разделена на 3 подгруппы: null-фенотип (11 случаев, в которых наблюдалась отрицательная реакция с двумя антителами), «опухоль с базальными характеристиками» (11 случаев, в которых наблюдалась положительная реакция с двумя антителами менее чем в 50% клеток опухоли) и «чистый» базальноподобный рак (положительная реакция с обоими маркерами более чем в 50% клеток опухоли). Также проведено генетическое исследование методом MLPA. Оценивались численные генетические нарушения в генах EGFR и CDH1.

Результаты: При исследовании иммуногистохимической экспрессии Е-кадгерина в группе null-фенотип в наибольшем числе случаев (54,5%) выявлена выраженная реакция (более 70% клеток опухоли); в 3 случаях (27,3%) было окрашено 1–70% опухолевых клеток; в 2 случаях реакция была отрицательная (18,2%). В группе «опухоль с базальными характеристиками» также большая часть случаев (62,4%) характеризовались выраженной экспрессией. В 3 наблюдениях (18,8%) реакция была отрицательной. В группе «чистый» базальноподобный рак в 45,4% выявлялась выраженная реакция; в 4 образцах (36,4%) — слабая и в 2 (18,2%) — отрицательная. Статистически значимых различий между группами выявлено не было.

Имуногистохимическая экспрессия EGFR в подгруппах была выявлена в 44,7% наблюдений. Согласно одним зарубежным исследованиям, в базальноподобном подтипе наблюдается гиперэкспрессия EGFR как минимум в 50% случаев, что является плохим прогностическим фактором и рассматривается в качестве мишени таргетной терапии [4]. Другие авторы вообще расценивают экспрессию

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

EGFR как необходимую составляющую для базального фенотипа ТНРМЖ [5, 7]. В группе null-фенотип выявлялась в основном отрицательная реакция (7 случаев — 63,6%), выраженная наблюдалась только в 2 случаях (18,2%), умеренная также в 2 случаях (18,2%). Слабой реакции обнаружено не было. В группе «опухоль с базальными характеристиками» экспрессия маркера распределялась равномерно. Отрицательная реакция наблюдалась в 7 случаях (43,7%); умеренная — в 4 образцах (25,0%); слабая в 3—18,8%; выраженная в 2—12,5%. В группе «чистый» базальноподобный рак у половины больных экспрессия отсутствовала (54,5%); на втором месте стояла слабая реакция (3 случая; 27,3%). Умеренная реакция наблюдалась в 2 образцах (18,2%). Выраженной реакции обнаружено не было.

Генетическое исследование: В подтипе null-фенотип в 20% случаев наблюдалась слабая амплификация гена CDH1 (ген, кодирующий белок E-кадгерин), в остальных — норма. В подтипе «опухоль с базальными характеристиками» в 40% определялось нормальное число копий гена CDH1; в 60% — слабая амплификация. В подтипе «чистый» базальноподобный рак в 33,3% выявлялось нормальное число копий гена; в 66,7% — слабая амплификация. При статистической обработке методом Краскела-Уоллиса значимых различий между исследуемыми подтипами выявлено не было.

Интересная корреляция была замечена между экспрессией белка E-кадгерина и генетическими нарушениями в гене CDH1. В подтипах «опухоль с базальными характеристиками» и «чистый» базальноподобный рак отсутствие экспрессии белка соответствовало нормальному числу копий гена CDH1, а выраженная экспрессия белка — амплификации данного гена. В подтипе null-фенотип такой взаимосвязи не наблюдалось. Наше наблюдение для подтипов «опухоль с базальными характеристиками» и «чистый» базальноподобный рак подтверждается непараметрическим статистическим методом Спирмена ($p=0,026$; коэффициент корреляции 0,94)

При исследовании численных генетических нарушений гена EGFR во всех подтипах ТНРМЖ выявлено нормальное число копий. Ни делеций, ни амплификации гена EGFR ни в одном случае выявлено не было.

Заключение: В литературе приводится 2 механизма гиперэкспрессии EGFR: амплификация гена и активирующая мутация. Поскольку во всех случаях среди трех подтипов наблюдалась нормальная экспрессия гена EGFR, несмотря на то, что во многих случаях экспрессия белка была выявлена иммуногистохимическим методом, кажется логичным наличие активирующей мутации в гене EGFR, обеспечивающей повышение уровня экспрессии белка. Согласно нашим данным, во всех группах преобладала отрицательная реакция с EGFR, поэтому мы можем предположить, что ЕМТ в большей части случаев отсутствовала. С этим согласуется полученная положительная реакция с E-кадгерином, что свидетельствует о наличии эпителиального фенотипа клеток раковой линии. Наши данные кажутся логичными, однако они не совпадают с данными зарубежных исследователей, постулирующих наличие ЕМТ и мезенхимального фенотипа именно у ТНРМЖ.

В подтипах «опухоль с базальными характеристиками» и «чистый» базальноподобный рак, характе-

ризующихся экспрессией CK5/6 и CK14, экспрессия E-кадгерина по всей видимости связана с амплификацией гена CDH1, а в подтипе null-фенотип — с эпигенетическими факторами.

Стабильность экспрессии генов ACTB, GAPDH, HPRT1, SCARNA5, RNU12, RN7SL1 и RNA5–8S5 при раке желудка и толстой кишки

Бабенко А.С., Смирнов С.Ю., Пашкевич А.М., Лондышева В.А., Гутковская Е.А., Смолякова Р.М.

Место работы: РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь

Эл. почта: a.babenko@omr.med.by

ПЦР в режиме реального времени является быстрым, высокоточным, чувствительным и воспроизводимым методом количественной оценки уровня мРНК в клетках. По мнению многих авторов ПЦР может стать золотым стандартом при проведении оценки относительного уровня экспрессии генов, как в фундаментальных, так и в прикладных исследованиях. Однако для реализации всех преимуществ этого метода исследователям необходимо уделять максимальное внимание тщательной нормализации получаемых данных. В подавляющем большинстве случаев для нормализации данных ПЦР используют гены RPL0, RPL4, RPL23, TBP, PPIA, а также классические решения — GAPDH, ACTB, HPRT1. В тоже время очень мало экспериментальных работ посвящено выбору оптимальных референсных генов из среды малых, некодирующих белок РНК.

Целью настоящей работы является оценка потенциала нескольких малых РНК для нормализации количественных данных ПЦР при оценке уровня экспрессии генов в опухолевой и морфологически неизменённой ткани кишечника и желудка.

Материалы и методы: Материалом исследования послужили клинические данные о пациентах получивших лечение в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии (РНПЦ ОМР) им. Н. Н. Александрова в 2013–2014 гг. В исследование включены 64 пациента, страдающих раком толстой кишки и желудка. Все пациенты дали информированное письменное согласие на участие в настоящем исследовании. Диагноз установлен клинически и подтверждён двумя патологами РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова. Ни один из пациентов не получал химио- или лучевую терапию до операции. Непосредственно после операции и осмотра патологом, образцы опухолевой ткани помещались в жидкий азот. Все образцы хранили не более 6 месяцев в низкотемпературном морозильном шкафу при -70°C . Для анализа использовали 20–30 мг опухолевой ткани. Навески получали с помощью скальпеля. Взвешивание образцов ткани осуществляли на льду, непосредственно перед помещением в буферный раствор для лизиса «RNAqueous — 4PCR kit» (Амбион, США). Общую фракцию РНК выделяли с помощью набора реагентов «RNAqueous- 4PCR kit» (Амбион, США), согласно протоколу производителя. Степень загрязнения образцов РНК геномной ДНК проверяли с помощью электрофореза в агарозном геле, а также посредством постановки классической ПЦР со специфическими олигонуклеотидными

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

праймерами для амплификации участка гена GAPDH. Концентрацию и степень очистки общей фракции РНК оценивали с помощью спектрофотометра Cary 50 (Varian, США). Целостность РНК оценивали с помощью агарозного гель-электрофореза. Обратную транскрипцию проводили с использованием набора реагентов High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США) согласно протоколу производителя. На одну реакцию использовали 1 мкг общей фракции РНК. Все наборы специфических олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченых зондов для ПЦР в режиме реального времени сконструированы с использованием бесплатных онлайн приложений (primer 3.0, mfold, rnafold) и базы данных NCBI Gene. ПЦР в режиме реального времени проводили с помощью амплификатора iQ5 (Bio-Rad, США) и набора реагентов Maxima Hot Start Taq DNA Polymerase (Fermentas, Литва). Объем реакционной смеси составил 25 мкл. Состав реакционной смеси: 50 нг кДНК; 0,5 мкМ каждого олигонуклеотида, включая TaqMan зонд для ПЦР; 0,2 мМ каждого dNTP; 50 мМ KCl; 25 мМ Трис-HCl; 2 мМ MgCl₂ и 1,25 ME Hot Start Taq ДНК-полимеразы. Условия циклирования: 50 °C 2 мин, +95 °C 5 мин и 45 циклов: +95 °C 10 с, +60 °C 60 с. Измерение флуоресценции образца проводилось в конце каждого цикла амплификации по каналу FAM. Для получения значений Ср использовали метод максимума второй производной кривых флуоресценции образцов. Все полученные значения анализировали с помощью программ geNorm, BestKeeper и NormFinder.

Результаты: Анализ полученных результатов показал, что в случае морфологически неизмененной ткани кишечника по данным BestKeeper наименее вариабельным оказался RNU12 (ст. откл. ±0,84), далее в порядке убывания стабильности HPRT1 (ст. откл. ±0,97), GAPDH (ст. откл. ±1,04). В случае geNorm оптимальная пара HPRT1/GAPDH (ст. откл. ±0,99), а в случае NormFinder — HPRT1 (ст. откл. ±0,53), GAPDH (ст. откл. ±0,59), RNU12 (ст. откл. ±0,88). Наряду с этим, результаты анализа образцов опухолевой ткани несколько отличались: BestKeeper — RNU12 (ст. откл. ±1,17), ACTB (ст. откл. ±1,17), GAPDH (ст. откл. ±1,47); geNorm — GAPDH/RNU12 (ст. откл. ±1,39), ACTB (ст. откл. ±1,43); NormFinder GAPDH (ст. откл. ±0,66), RNU12 (ст. откл. ±1,19), ACTB (ст. откл. ±1,20). При комплексном анализе образцов опухолевой и морфологически неизмененной ткани кишечника стабильность была оценена следующим образом: BestKeeper — RNU12 (ст. откл. ±1,17), ACTB (ст. откл. ±1,17), GAPDH (ст. откл. ±1,47); geNorm — GAPDH/RNU12 (ст. откл. ±1,39), ACTB (ст. откл. ±1,43); NormFinder GAPDH (ст. откл. ±0,86), RNU12 (ст. откл. ±1,19), ACTB (ст. откл. ±1,20).

При анализе морфологически неизмененной ткани желудка: BestKeeper — HPRT1 (ст. откл. ±0,78), SCARNA5 (ст. откл. ±1,03), GAPDH (ст. откл. ±1,34); geNorm — ACTB/HPRT1 (ст. откл. ±1,26), RNU12 (ст. откл. ±1,50); NormFinder HPRT1 (ст. откл. ±0,59), ACTB (ст. откл. ±0,63), RNU12 (ст. откл. ±1,30). При анализе опухолевой ткани желудка: BestKeeper — SCARNA5 (ст. откл. ±1,05), HPRT1 (ст. откл. ±1,41), ACTB (ст. откл. ±1,49); geNorm — HPRT1/RNU12 (ст. откл. ±1,75), SCARNA5 (ст. откл. ±1,94); NormFinder RNU12 (ст. откл. ±1,30), HPRT1 (ст. откл. ±1,70), SCARNA5 (ст. откл. ±1,99). Комплексный анализ опухолевой и мор-

фологически неизмененной ткани желудка: BestKeeper — SCARNA5 (ст. откл. ±1,31), GAPDH (ст. откл. ±1,33), HPRT1 (ст. откл. ±1,35); geNorm — HPRT1/RNU12 (ст. откл. ±1,91), SCARNA5 (ст. откл. ±2,21); NormFinder RNU12 (ст. откл. ±1,29), HPRT1 (ст. откл. ±1,59), ACTB (ст. откл. ±2,10).

Заключение: Из полученных результатов видно, что использование для нормализации количественных данных ПЦР таких референсных генов как GAPDH, ACTB и HPRT1 не всегда является оптимальным и, в случае нашего исследования более точные результаты позволяют получать RNU12 или SCARNA5. Тем не менее, согласно требованиям MIQE, в экспериментальных работах могут быть использованы лишь те гены, стандартное отклонение Ср которых во всех группах образцов не превышает 1.

Таким образом, в рамках данного эксперимента показано, что ни один из исследуемых генов или их сочетания не является оптимальным и будет привносить ошибку в расчёты при оценке уровня экспрессии молекулярных маркеров. Использование рассматриваемых в работе референсных генов оправдано лишь в случае учитываемой в расчётах известной систематической ошибки. Наиболее верным решением сложившейся проблемы является поиск иных генов, более подходящих на роль референсных и тщательная проверка их качества экспериментальным путём в условиях, максимально приближенных к условиям предстоящего клинического эксперимента.

Качественная нормализация количественных данных ПЦР в режиме реального времени и тщательная предварительная подготовка к эксперименту являются залогом достоверных результатов. Пренебрежение подготовительными стадиями эксперимента неизбежно приводит к получению противоречивых и ошибочных данных.

Анализ экспрессии генов PCA3, TMPRSS2-ERG и мутаций гена FGFR3 в клетках из осадка мочи при онкоурологических заболеваниях

Михайленко Д. С., Сафронова Н. Ю., Жинжило Т. А., Перепечин Д. В., Роцин Д. А., Ефремов Г. Д.

Место работы: ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России
Эл. почта: dimserg@mail.ru

Рак предстательной железы (РПЖ) и рак мочевого пузыря (РМП) относятся к наиболее частым онкоурологическим заболеваниям. Основным методом ранней диагностики РПЖ является определение уровня простатспецифического антигена (ПСА) в крови, однако ПСА — это, в первую очередь, органоспецифичный, но не раково-специфичный маркер: его концентрация может быть повышена при гиперплазии или аденоме предстательной железы. Повышение уровня ПСА, подтвержденное при повторном анализе, может служить показанием для биопсии предстательной железы — инвазивной диагностической процедуры. Морфологическое исследование новообразований предстательной железы вследствие гетерогенности и мультифокальности опухолей представляет собой сложную задачу, решение которой требует высокой квалификации патолога: зачастую доброкачественные гиперпластические железистые структуры соседствуют с фокусами интраэпителиальной неоплазии и аденокарциномой различной степени дифференцировки.

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

В лабораторной диагностике РМП основным методом является цитологический анализ мочи, однако его чувствительность существенно ограничена на первой стадии заболевания. В связи с этим, актуален поиск новых маркеров для неинвазивной лабораторной диагностики основных онкоурологических заболеваний. В последние годы описаны молекулярно-генетические изменения, которые характерны для клеток опухолей мочевыделительной системы и могут быть выявлены в осадке мочи (гиперметилированные последовательности при раке почки, мочевого пузыря и предстательной железы; мутации FGFR3, TERT и микросателлитная нестабильность при РМП; экспрессия PCA3, TMPRSS2-ERG, TERT и др. при РПЖ). Некоторые из них можно рассматривать как потенциальные высокоспецифичные маркеры злокачественных опухолей. **Целью** настоящего исследования является анализ экспрессии генов PCA3, TMPRSS2-ERG и соматических мутаций FGFR3 в осадках мочи как потенциальных маркеров для диагностики рака предстательной железы и поверхностного рака мочевого пузыря.

В работе исследовано 18 образцов мочи, полученных после массажа предстательной железы от пациентов с аденокарциномой (8 образцов), интраэпителиальной неоплазией (ПИН, 6 образцов) и доброкачественной гиперплазией (ДГПЖ, 4 образца) простаты (по результатам проведенного позднее патоморфологического исследования биоптатов); также были взяты первые порции мочи у больных РМП (8 образцов), группу контроля составили 24 пациента с циститом и мочекаменной болезнью. Тотальную РНК из осадков мочи выделяли с помощью набора «РИБО-сорб», геномную ДНК — набора «ДНК-сорб-С» (ООО «Интерлабсервис»). Обратную транскрипцию с отжигом случайных олигонуклеотидов осуществляли с применением набора High-Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Invitrogen). Экспрессию генов PCA3 и TMPRSS2-ERG определяли методом полимеразной цепной реакции в реальном времени (ПЦР-РВ) с TaqMan-зондами FAM-BHQ на детектирующем термоциклере StepOnePlus (Applied Biosystems) относительно эндогенного (ген GAPDH) и тканеспецифичного (ген KLK3) контролей. Статистическая обработка результатов включала сравнительный анализ групп с помощью точного критерия Фишера и определение диагностической чувствительности и специфичности.

В результате проведенного ранее исследования тестовой выборки парафиновых блоков с РПЖ, ПИН, ДГПЖ и нормальной тканью простаты были установлены пороговые уровни для показателя ΔCt (PCA3-KLK3): норма $\geq 3,9$, серая зона 3,8–1,68, гиперэкспрессия PCA3 $\leq 1,67$. Значение ΔCt (PCA3-KLK3), равное 1,67 было использовано как пороговый уровень при исследовании экспрессии PCA3 в осадках мочи в настоящей работе. Все исследованные образцы осадка мочи от больных РПЖ характеризовались гиперэкспрессией PCA3. В двух случаях ПИН высокой степени отмечена гиперэкспрессия PCA3, которая в одном из них сочеталась с экспрессией TMPRSS2-ERG, тогда как в большинстве образцов ПИН и во всех исследованных образцах ДГПЖ показатель ΔCt (PCA3-KLK3) находился в пределах нормы или в серой зоне, также не выявлено гиперэкспрессии PCA3 в группе контроля. Экспрессия химерного онкогена TMPRSS2-ERG была выявлена в 50% аденокарцином и 33% случаев

ПИН, при ДГПЖ и в контроле экспрессия TMPRSS2-ERG отсутствовала. Следует отметить, что высокая PIN относится к предраковым изменениям предстательной железы, которая более чем в 50% случаев переходит в аденокарциному, что объясняет трудности дифференциальной диагностики этих патологических форм с помощью молекулярных маркеров канцерогенеза. Комбинированный анализ PCA3 и TMPRSS2-ERG позволил определить РПЖ с чувствительностью более 90% и специфичностью 80%. В 25% случаев рака мочевого пузыря в осадках мочи были выявлены однонуклеотидные замены гена FGFR3, представляющие собой активирующие миссенс-мутации с.746C→G (p.S249C) и с.1144G→C (p.G382R), ассоциированные со злокачественными опухолями, в группе контроля соматических мутаций FGFR3 не обнаружено. Возможно, дополнительный анализ частых мутаций в гене PIK3CA и в промотере гена TERT позволит увеличить диагностическую чувствительность генетического тестирования осадков мочи при поверхностном раке мочевого пузыря.

Таким образом, проспективное исследование экспрессии генов PCA3, TMPRSS2-ERG и мутаций FGFR3 показало целесообразность их определения в осадках мочи пациентов при диагностике онкоурологических заболеваний, а также необходимость расширения панели используемых молекулярно-генетических маркеров.

Изменение относительной копийности генов OCT4 и SOX2 как маркер аденокарциномы желудка

Кит О.И., Водолажский Д.И., Геворкян Ю.А., Кутилин Д.С., Малейко М.Л., Двадненко К.В., Енин Я.С., Гудуева Е.Н.

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

Эл.почта: dvodolazhsky@gmail.com

Изменение числа копий генов или Copy Number Variation (CNV) является одним из основных механизмов контроля экспрессии ключевых для малигнизации генов, а точная идентификация и характеристика числа копий генов важна для понимания генетических основ биологии опухолей человека и создания предиктивных маркеров малигнизации. Октамер-4 (OCT4) и транскрипционный фактор SOX2, участвуют в регуляции работы человеческих эмбриональных стволовых клеток и поэтому могут играть важную роль в прогрессии развития опухолей. Поскольку мало что известно об эффективности OCT4 и SOX2 в качестве потенциальных биомаркеров прогрессии рака желудка, целью нашего исследования стало изучение относительной копийности этих двух генов в различных гистологических типах тканей рака желудка (аденокарцинома G1–2, аденокарцинома G3, аденокарцинома G3 в сочетании с перстневидноклеточным раком и перстневидноклеточный рак) по сравнению с прилежащими здоровыми тканями.

Материалы и методы: Клиническим материалом для исследования послужили ткани (опухолевые и условно здоровые) 29 пациентов Юга России с гистологически подтвержденным диагнозом рак желудка: аденокарциномой

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

G1-G2, G3, перстневидноклеточным и смешанным раком. Определение относительной копийности генетических локусов OCT4 и SOX2 проводили методом Real-Time qPCR (RT-qPCR). Принцип метода заключается в одновременной амплификации гена-мишени и референтного гена в опытной и контрольной пробах. Прямые и обратные праймеры были разработаны с использованием референтных последовательностей ДНК NCBI GenBank. Количественная RT-PCR амплификация проводилась с использованием термоциклера Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, USA) в соответствии с инструкциями производителя. Генетический локус B2M использовали в качестве референтного для нормализации полученных показателей количественной RT-qPCR.

Результаты: В ходе исследования установлено достоверное ($p < 0.05$) уменьшение относительной копийности генов OCT4 и SOX2 у пациентов с аденокарциномой желудка стадии G 1–2 на 41% и 32% соответственно, а у пациентов с аденокарциномой желудка стадии G3 на 74% и 77% соответственно по сравнению с нормальной тканью желудка. Т.е. при дедифференцировке аденокарциномы желудка копийность генов OCT4 и SOX2 снижается в 1,8 и 2,4 раза соответственно. При других гистологических типах рака желудка (аденокарцинома G3 в сочетании с перстневидноклеточным раком и перстневидноклеточный рак) достоверного изменения относительной копийности генов OCT4 и SOX2 не обнаружено.

Заключение: Таким образом, наше исследование показало, что изменение относительной копийности генов OCT4 и SOX2 можно использовать в качестве молекулярного биомаркера, позволяющего дифференцировать аденокарциномы G1–2 и G3 от других гистологических типов рака желудка.

Нарушение функционирования механизмов репарации ДНК вследствие сдвигов в профиле экспрессии микроРНК в опухолевых клетках

Галицкий В.

Место работы: Институт биохимии имени А. В. Палладина НАН Украины, Киев

Эл.почта: volha@biochem.kiev.ua

Цель: Нестабильность генома, высокая частота мутаций и значительная изменчивость характерны для большинства опухолевых клеток, вследствие чего они способны быстро приобретать новые признаки и становиться устойчивыми к противоопухолевым препаратам. С другой стороны, опухолевый рост тесно связан с изменением профиля экспрессии клеточных микроРНК. Как правило, для трансформированных клеток, в частности, клеток рака молочной железы, характерна гиперэкспрессия микроРНК miR-18a/b, miR-19, miR-21, miR-23a/b, miR-29a, miR-155, miR-181, miR-206, miR-210, miR-221/222 и miR-375. Наши предыдущие исследования показывают, что гиперэкспрессия данных микроРНК необходима для несанкционированной пролиферации и выживания опухолевых клеток (Halytskiy, 2011), а также для возрастания их подвижности, потери межклеточных контактов (Halytskiy, 2013). Целью

данного исследования является выяснение, каким образом сдвиги в профиле экспрессии микроРНК могут способствовать нарушению функционирования систем репарации ДНК.

Материалы и методы: Мишени микроРНК в транскриптах генов были определены *in silico* при помощи программного пакета TargetScan.

Результаты: Транскрипты примерно 60% генов, кодирующих элементы систем репарации ДНК, несут по крайней мере одну мишень для микроРНК, гиперэкспрессируемых в опухолевых клетках.

В частности, сайты связывания микроРНК miR-18a/b находятся в транскриптах генов UNG, TDP1, MLH3, DDB1, GTF2H5 (TTDA), ERCC1, RBBP8, FANCG (XRCC9), FANCI (KIAA1794), DCLRE1C (Artemis), ATM;

микроРНК miR-19 — в транскриптах генов SMUG1, MBD4, APLF, TDP1, RAD23B, GTF2H1, GTF2H5 (TTDA), ERCC4 (XPF), RAD51D, RBBP8, FANCC, BRCA2, FAAP20;

микроРНК miR-21 — в транскриптах генов TDP2, MSH2, RPA2, GTF2H5 (TTDA), ERCC4 (XPF), RAD51B/D, GEN1, FANCI (KIAA1794), BRIP1 (FANCI), FANCM, ATM;

микроРНК miR-23a/b — в транскриптах генов NEIL1, MLH3, RAD23B, DDB1, GTF2H5 (TTDA), CCNH, ERCC4 (XPF), UVSSA (KIAA1530), MRE11A, GEN1, FANCA/D2, FANCG (XRCC9), FANCI (KIAA1794), DCLRE1C (Artemis);

микроРНК miR-27 — в транскриптах генов NTHL1 (NTH1), PARP3, TDP1, DDB1, RPA2, GTF2H2, GTF2H5 (TTDA), ERCC8 (CSA), MRE11A, FANCG (XRCC9), BRIP1 (FANCI), FANCM, XRCC5 (Ku80);

микроРНК miR-29a — в транскриптах генов TDG, NEIL2, ALKBH3 (DEPC1), TDP1, MLH3, RPA1, ERCC2 (XPD), GTF2H5 (TTDA), ERCC6 (CSB), RAD52, MRE11A, FANCC/E;

микроРНК miR-155 — в транскриптах генов APLF, GTF2H5 (TTDA), ERCC6 (CSB), MRE11A, GEN1, FANCD2/F, RAD51C (FANCO), PRKDC;

микроРНК miR-181 — в транскриптах генов MBD4, APLF, RAD23B, GTF2H1/2, GTF2H5 (TTDA), UVSSA (KIAA1530), MRE11A, NBN (NBS1), GEN1, BRIP1 (FANCI), FANCM, BTBD12 (SLX4), FAAP20, DCLRE1C (Artemis), ATM;

микроРНК miR-206 — в транскриптах генов TDG, TDP1/2, MLH3, RPA1, ERCC4 (XPF), RAD50/51/51B/54B, NBN (NBS1), GEN1, PRKDC;

микроРНК miR-221/222 — в транскриптах генов GTF2H5 (TTDA), ERCC4 (XPF), RAD50/51, MRE11A, FANCD2, ATM;

микроРНК miR-375 — в транскриптах генов OGG1, APEX1 (APE1), MSH3, MLH3, RAD51B, XRCC2, MRE11A, EME1.

Заключение: Гены, подверженные микроРНК-зависимому сайленсингу, кодируют ферменты, а также другие белки, которые принадлежат ко всем важнейшим системам репарации ДНК — эксцизионной репарации, прямой репарации, репарации шивок, вызванных ДНК-топоизомеразой, репарации путем гомологичной рекомбинации и репарации путем негомологичного воссоединения концов. Таким образом, микроРНК, гиперэкспрессия которых необходима для несанкционированной пролиферации и выживания опухолевых клеток, способны вызвать многоуровневое нарушение репарации ДНК. В результате создаются условия для резкого увеличения количества нерепарированных

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

мутаций клеточной ДНК, что способствует изменениям онкогенов, повреждению генов-супрессоров опухолевого роста, а в дальнейшем — и опухолевой прогрессии.

Нарушение функционирования систем репарации ДНК также способствует повышению изменчивости трансформированных клеток и, как следствие, более быстрому возникновению их устойчивости к химиотерапии. Однако, определив микроРНК-профиль каждой конкретной опухоли, можно теоретически предсказать уровень ее устойчивости к противоопухолевым препаратам с учетом механизма их действия и применять, при возможности, тот препарат, активность которого окажется ослаблена клеточными системами репарации ДНК в наименьшей степени.

МикроРНК-зависимый сайленсинг генов элементов системы репарации ДНК может быть одним из первых событий в цепи, ведущей к трансформации клетки. В случае значительных повреждений ДНК гистон-деацетилаза SIRT1 полностью отделяется от гетерохроматина и перемещается в места поврежденной ДНК. На фоне сайленсинга генов гистон-деацетилаз, гистон-метилтрансфераз и *de novo* ДНК метилтрансфераз, также вызываемого гиперэкспрессируемыми микроРНК (Halutskiy, 2013), это может способствовать реактивации мобильных элементов генома, что предопределяет резкое усиление количества повреждений ДНК и дестабилизацию генома.

Исследование мутационного статуса генов KRAS, BRAF, NRAS, PI3K у пациентов Алтайского края с колоректальным раком: тактика выбора метода лечения, прогноз

Иванов А.А.

Место работы: Алтайский филиал ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Барнаул.

Эл. почта: Anatolij0199@yandex.ru

Актуальность: Препараты, направленные против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR), являются относительно эффективным видом лечения колоректального рака. Однако ряд молекулярных повреждений в опухолевой клетке обеспечивает её резистентность к проводимому таргетному лечению.

Это обуславливает возрастающую актуальность молекулярно-генетических исследований при КРР, а также необходимость внедрения новых эффективных методов лечения, учитывающих молекулярный портрет опухоли.

Цель оценить частоту клинически значимых мутаций в гене KRAS, BRAF, NRAS, PI3K у пациентов с КРР и использовать генетический статус опухоли для стратификации пациентов для дальнейшего лечения.

Материалы и методы: у 94 пациентов с КРР оценивался статус мутаций гена KRAS (G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D), BRAF (V600E), NRAS (12, 13 и 61 кодон). В 68 случаях оценивался статус мутации гена PI3K (H1047R, E 545K/D, E542K). Материал для исследования — ДНК опухолей, выделенная из ткани, фиксированной формалином и заключённая в парафин. Ткань, из которой выделяется ДНК, верифицировалась патоморфологом, проводилась оценка характера опухоли, количе-

ства опухолевой ткани в материале, при необходимости выполнялась макродиссекция выбранного фрагмента. Выделение ДНК — FFPE QIAGEN, по протоколу производителя. Определение мутаций в генах KRAS, BRAF, NRAS, PI3K проводили методом аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени.

Результаты: В нашей группе пациентов мутации гена KRAS выявлены в 41 случае (43,6%). Преобладали — G12V и G12D; G12V обнаружена в 13 (31,7%) из 41 случая, G12D выявлена в 12 (29,2%) наблюдениях, на долю других мутаций в гене KRAS (G12C, G12S, G12A, G13D) приходилось 34,1%, в 2 случаях (4,8%) выявлено сочетание генетических повреждений (G12C и G12D). В 3 из 94 наблюдений (3,2%) определена мутация BRAF T1799A (V600E), в сочетании с диким типом гена KRAS, NRAS. Мутации в гене NRAS выявлены в 3 (3,2%) из 94 образцов в сочетании с диким типом генов KRAS, BRAF, PI3K. Мутация в гене PI3K встречалась в 6 (8,8%) из 68 наблюдений. E542K обнаружена в 3 (50%) случаях из 6, E545K/D в 2 (33%) и H1047R в 1 (16,6%) наблюдении.

Выводы: Таким образом, мутантный статус гена KRAS выявлен у 43,6% больных, у 3,2% пациентов отмечена мутация BRAF V600E, мутация гена NRAS выявлена у 3,2% больных. Мутации в генах KRAS, BRAF, NRAS находятся в реципрокных взаимоотношениях. Мутация в гене PI3K встречалась в 8,8% случаях. Результаты настоящего исследования позволяют стратифицировать пациентов для эффективного использования направленных видов терапии и выявления больных с генетически обусловленным агрессивным поведением опухоли.

Исследование генетических вариантов генов KITLG, SPRY4 и BAK1, определяющих повышенный риск развития герминогенного рака яичка у пациентов с бесплодием, обусловленным AZF-с делецией Y-хромосомы

Ивкин Е.В.¹, Михайленко Д.С.², Ефремов Г.Д.², Черных В.Б.³, Лоран О.Б.¹, Немцова М.В.³.

Место работы: ¹ГОУ ДПО РМАПО Минздрава России, Москва; ²ФГБУ «НИИ урологии» Минздрава России, Москва; ³ФГБУ «Медико-генетический центр РАМН», Москва

Эл. почта: e.ivkin@hotmail.com

Введение: Герминогенная опухоль яичка (ГОЯ) является мультифакториальным заболеванием с выраженным наследственным компонентом. К клиническим факторам риска развития ГОЯ относятся крипторхизм и тестикулярный микролитиаз, а также мужское бесплодие, ассоциированное с делецией AZF-с района на Y-хромосоме, известного также, как *gr/gr* делеция.

В последнее время, благодаря полногеномным исследованиям, удалось идентифицировать гены KITLG, SPRY4 и BAK1, которые контролируют дифференцировку и миграцию эмбриональных половых клеток и участвуют в нормальном развитии ткани яичек и сперматогенезе. Сегодня известны однонуклеотидные замены в ДНК этих генов, которые могут оказывать влияние на эти процессы, приводя к их нарушению, развитию азооспермии или патоспермии, а затем и опухоли яичка.

Цель исследования: Определение аллелей и генотипов высокого риска у пациентов с мужским бесплодием для

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

формирования группы риска развития ГОЯ и клинического мониторинга.

Материалы и методы: Нами модифицирована система детекции аллелей и проведено исследование генотипов высокого риска в генах SPRY4 (rs4624820, rs6897876), KITLG (rs995030, rs1508595) и BAK1 (rs210138), у 80 фертильных мужчин в возрасте 25–45 лет и 65 пациентов, страдающих мужским бесплодием, генетически обусловленным делецией AZF-с на Y-хромосоме.

Делеция AZF-локуса подтверждена молекулярно-генетическими методами у 65 пациентов с клиническим бесплодием.

Результаты: Сочетание генотипов пяти генотипов высокого риска по всем трем генам выявлено у 4 из 80 нормальных фертильных мужчин, 9 из 65 пациентов с мужским бесплодием, обусловленным делецией AZF-с. Нам не удалось выявить достоверного повышения частоты сочетания генотипов высокого риска среди пациентов с мужским бесплодием по сравнению с нормальными фертильными мужчинами ($p=0,075$), что, вероятно, связано с небольшим количеством обследованных.

Заключение: Выявленные нами пациенты с мужским бесплодием, имеющие сочетание генотипов высокого риска по всем генам KITLG, SPRY4 и BAK1, имеют повышенный риск развития ГОЯ, что должно учитываться при их консультировании и дальнейшем обследовании. Генотипирование пациентов из клинических групп высокого риска (бесплодие, наличие крипторхизма и тестикулярного микролитиаза) может являться дополнительным фактором индивидуального прогноза для пациента.

Оценка степени гетерогенности уровня экспрессии генов TYMS, TYMP, DPYD, и UMPS при колоректальном раке

Бабенко А. С., Смирнов С. Ю., Дурейко Е. В., Смолякова Р. М.
Место работы: РНПЦ Онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь
Эл. почта: a.babenko@omr.med.by

Генетическая гетерогенность злокачественных новообразований является одной из основных причин химио- и иммунорезистентности как первичных опухолей, так и метастазов, а также фактором раннего рецидива и плохого прогноза. В контексте современных технологий и знаний в сфере молекулярной клинической диагностики весьма оправданным становится изучение степени генетической гетерогенности опухоли в каждом конкретном случае. К сожалению, возможность точной оценки до сих пор остаётся в перспективе, однако уже сегодня существуют возможности повышения вероятности точного определения профиля молекулярных маркеров опухоли, а значит и повышения качества терапии. Относительный уровень экспрессии генов TYMS, TYMP, DPYD и UMPS широко используется в клинической практике при выборе схемы терапевтического вмешательства при колоректальном раке. Как показывают многочисленные исследования на примере TYMS, эффективность терапии во многом зависит от генетической гетерогенности, т.е. наличия восприимчивых и невосприимчивых клонов внутри конкретной опухоли.

Целью настоящей работы является оценка степени генетической гетерогенности уровня экспрессии генов TYMS, TYMP, DPYD и UMPS в образцах опухолевой ткани толстой кишки и минимального количества срезов образца опухолевой ткани для клинического анализа.

Материалы и методы: Материалом исследования послужили клинические данные о пациентах получивших лечение в РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова в 2013–2014 гг. В исследование включены 13 пациентов, страдающих колоректальным раком. Диагноз установлен на основании классификации ВОЗ и подтверждён двумя патологами РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова. Ни один из пациентов не получал лучевую терапию или химиотерапию до операции. Непосредственно после операции и осмотра патологом, образцы опухолевой ткани помещались в жидкий азот. Все образцы хранили не более 6 месяцев в низкотемпературном морозильном шкафу при -70°C . Для анализа использовали 6 случайных срезов каждого образца опухолевой ткани и 2 случайных среза образцов морфологически неизменённой ткани. Масса среза не превышала 20 мг. Взвешивание образцов ткани осуществляли на льду, непосредственно перед помещением в буферный раствор для лизиса «RNAqueous—4PCR kit» (Амбион, США). Общую фракцию РНК выделяли с помощью набора реагентов «RNAqueous-4PCR kit» (Амбион, США), согласно протоколу производителя. Концентрацию и степень очистки общей фракции РНК оценивали с помощью спектрофотометра Cary 50 (Varian, США). Целостность РНК оценивали с помощью агарозного гель-электрофореза. Обратную транскрипцию проводили с использованием набора реагентов High Capacity cDNA Reverse Transcription Kit (Applied Biosystems, США) согласно протоколу производителя. На одну реакцию использовали 1 мкг общей фракции РНК. Все наборы специфических олигонуклеотидных праймеров и флуоресцентно-меченых зондов для ПЦР в режиме реального времени сконструированы с использованием бесплатных онлайн приложений (primer 3.0, mfold, rnafold) и базы данных NCBI Gene. ПЦР в режиме реального времени проводили с помощью амплификатора iQ5 (Bio-Rad, США) и набора реагентов Maxima Hot Start Taq DNA Polymerase (Fermentas, Литва). Объём реакционной смеси составил 25 мкл. Состав реакционной смеси: 50 нг кДНК; 0,5 мкМ каждого олигонуклеотида, включая TaqMan зонд для ПЦР; 0,2 мМ каждого dNTP; 50 мМ KCl; 25 мМ Трис-HCl; 2 мМ MgCl₂ и 1,25 ME Hot Start Taq ДНК-полимеразы. Условия циклирования: 50°C 2 мин, $+95^{\circ}\text{C}$ 5 мин и 45 циклов: $+95^{\circ}\text{C}$ 10 с, $+60^{\circ}\text{C}$ 60 с. Измерение флуоресценции образца проводилось в конце каждого цикла амплификации по каналу FAM. Для получения значений Ср использовали метод максимума второй производной кривых флуоресценции образцов. Для нормализации количественных данных ПЦР использовали RNU12 и SCARNA5. Для оценки относительного уровня экспрессии генов-мишеней использовали метод. Эффективность реакций для каждой мишени варьировала в пределах 5%. В качестве значений нормы использовали среднее арифметическое по всем 13 образцам в дублях.

Результаты: При анализе уровня экспрессии гена TYMS повышенная экспрессия выявлена в 9 случаях (69%), при этом ни в одном случае не выявлена во всех 6 срезах. Повышенный уровень экспрессии гена TYMP, в свою очередь, установлен в 10 случаях (76%), также ни в одном случае не

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

выявлен во всех 6 срезах. Для генов DPYD и UMPS повышенный уровень выявлен в 10 и 9 случаях соответственно (76% и 69%), при этом в одном из случаев уровень UMPS повышен во всех 6 срезах. Для сравнения, по результатам 1 среза повышенный уровень экспрессии гена TYMS варьировал в диапазоне от 0 до 4 случаев (0–30%), в среднем 15,3%. Аналогично для TYMP — диапазон от 2 до 5 случаев (15–38%), в среднем 26,9%; для DPYD — диапазон от 2 до 6 случаев (15–46%), в среднем 30,7%; для UMPS — диапазон от 2 до 7 случаев (15–53%), в среднем 32,0%. С использованием гипергеометрического распределения установлено, что наименьшее число срезов для адекватной оценки относительного уровня экспрессии — 4. При этом вероятность выявить повышенный уровень экспрессии исследуемых генов в условиях конкретного эксперимента по одному срезу составляет порядка 40%, по 2 срезам — 84%, по 3 — 93% и по 4 — 97%.

Заключение: В рамках выполненной экспериментальной работы установлено, что оптимальное число срезов опухолевой ткани кишечника для анализа с учётом генетической гетерогенности составляет 4. Меньшее число срезов приводит к повышению вероятности получения ложноотрицательных результатов.

Изменение относительной копийности апоптоз — регулирующих генов при малигнизации тканей желудка

Кит О.И., Водолазский Д.И., Геворкян Ю.А., Кутилин Д.С., Малейко М.Л., Ильченко С.А., Гончаров И.В., Двадненко К.В., Енин Я.С., Гудуева Е.Н.

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

Эл.почта: dvodolazhsky@gmail.com

Рак желудка продолжает удерживать второе место в мире по показателю общей летальности от злокачественных новообразований. Раковые клетки получают возможность выживать в организме за счет изменений в апоптозных сигнальных путях, что обеспечивает приобретение ими такого свойства как иммортализация. Копийность генов или вариация числа копий генов — вид генетического полиморфизма, результатом которого может явиться снижение или повышение числа копий определенного гена с соответствующими активирующими или супрессивными последствиями для работы соответствующего гена или всего сигнального пути. Идентификация генов, которые как амплифицируются, так и делетируются очень важна, потому что эти гены могут представлять инициаторную точку генетических изменений при онкологических заболеваниях. Поэтому целью нашего исследования стало исследование изменения относительной копийности генетических локусов, ответственных за апоптоз с целью разработки соответствующих онкомаркеров.

Материалы и методы: Клиническим материалом для исследования послужили ткани 29 пациентов Юга России с гистологически подтвержденным диагнозом рак желудка: аденокарциномой G1-G2 и G3, перстневидноклеточным и смешанным раком. Определение относительной копийности 7 генетических локусов (BAX, CASP3, CASP8, BCL2, CASP8/FADD, P53, CASP9) проводили методом Real-Time qPCR (RT-qPCR). Прямые и обратные праймеры

были разработаны с использованием референтных последовательностей ДНК NCBI GenBank. Количественная RT-PCR амплификация проводилась с использованием термоциклера Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, USA) в соответствии с инструкциями производителя. Генетический локус B2M использовали в качестве референтного для нормализации полученных показателей количественной RT-qPCR.

Результаты: У пациентов с аденокарциномой желудка (стадия G3) в рамках настоящего исследования обнаружены статистически достоверные снижения копийности 5 генетических локусов в опухолевой ткани желудка по сравнению с нормальной тканью. Относительная копийность была статистически достоверно снижена для порогового уровня $p < 0.05$ для генов: BAX на 85.5%, CASP3 на 59.7%, CASP8 на 70.6%, BCL2 на 87.1% и CASP9 на 68.8%. У пациентов со смешанным типом рака (аденокарцинома G3 + перстневидноклеточный рак) обнаружено статистически достоверное для порогового уровня ($p < 0.05$) снижение копийности генов BAX на 24%, CASP8 на 22% и CASP9 на 19%. У пациентов с перстневидноклеточным типом рака желудка обнаружено статистически достоверное снижение относительной копийности гена P53 на 46% ($p < 0.01$) по сравнению с прилегающей нормальной тканью. При этом относительная копийность гена BCL2 статистически достоверно увеличилась на 90% ($p < 0.05$). Достоверного изменения копийности генетических локусов регуляции апоптоза в тканях пациентов с аденокарциномой желудка стадий G1–2 в ходе данного исследования мы не обнаружили.

Заключение: Таким образом, полученные данные свидетельствуют о важной роли изменения копийности апоптоз-регулирующих генов BAX, CASP3, CASP8, BCL2, P53 и CASP9 в малигнизации тканей желудка и возможном использовании их относительной копийности в качестве онкомаркеров.

Возможности лечения специфических плевритов в амбулаторных условиях

Павлишинец В.М., Суходольская Ю.В., Петрова В.Д., Лазарев А.Ф.

Место работы: КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Алтайский филиал РОНЦ им.Н.Н. Блохина
Эл.почта: aoc@ab.ru

Актуальность: Опухолевый плеврит частое осложнение злокачественных новообразований, так, при раке яичников он встречается у 10% больных, при раке молочной железы, легкого у 24–50%, что значительно ухудшает качество жизни этой категории больных (М.Б. Бычков, 2010). Однако, вследствие дефицита кадров на местах и потере терапевтического интереса к онкологическим больным, нуждающимся в паллиативной помощи, последняя сводится к лечению только хронического болевого синдрома. **Цель:** Изучить возможность оказания паллиативной медицинской помощи онкологическим больным со специфическим плевритом в амбулаторных условиях.

Материалы и методы: В 2013 г. нами было пролечено 34 пациента (12 мужчин и 22 женщины) со специфическим плевритом в амбулаторных условиях. По локализации первичной опухоли больные распределялись следующим образом: рак легкого — 9 (26,5%) человек, мезотелиома плевры — 4 (11,8%), рак молочной желе-

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

зы — 14 (41,2%), рак желудка — 1 (2,9%), рак пищевода — 1 (2,9%), рак почки — 2 (5,8%), рак яичников — 3 (8,7%). У 2 больных с раком легкого (5,8%) специфический плеврит диагностирован впервые (III и IV ст), у остальных пациентов (94,2%) отмечалось прогрессирование основного процесса. Диагноз у всех больных был морфологически верифицирован. Оценка по ECOG-WHO составляла от 0 до 2 баллов. Показанием для плевральных пункций и внутривидеальной химиотерапии служили: неэффективность системной химиотерапии, наличие выпота в плевральной полости выше уровня II — III ребра, выраженной одышки с явлениями легочной или легочно-сердечной недостаточности, при ожидаемой продолжительности жизни более 2 недель. Для введения использовались препараты платины и 5-фторурацила в стандартных дозах после эвакуации жидкости. Схема внутривидеальной химиотерапии: карбоплатин 450 мг в 1 день, 5-фторурацил 500 мг — 3,5,7 день с интервалом между курсами 3 недели. 4 курса получили 3 (8,8%) человека, 3 курса — 11 (32,4%) человек, 2 курса — 14 (41,2%), 1 курс — 6 (17,6%) человек.

Результаты: 33 (97,0%) пациента отметили субъективное улучшение самочувствия: уменьшение одышки, боли, явлений сердечно-легочной недостаточности; повышение двигательной активности, аппетита. Объективная оценка внутривидеальной химиотерапии: полный эффект достигнут у 4 (11,7%) пациентов (причем, у 1 пациента прекращение экссудации в плевральной полости достигнуто в процессе 1 курса х/терапии). Частичный эффект достигнут у 14 (41,2%), стабилизация — у 11 (32,4%), прогрессирование — у 5 (14,7%). Прогрессирование, приведшее к прерыванию внутривидеальной химиотерапии, связано у 2 (5,8%) пациентов с нарастающими явлениями сердечно-легочной недостаточности, у 3 (8,8%) — с нарастанием болевого синдрома, повлекшего за собой назначение анальгетиков II списка. У 18 (52,9%) человек достигнута цитологическая ремиссия. У 9 (26,4%) человек зарегистрирована гастроинтестинальная токсичность 1–2 степени, которая купировалась назначением обычных антиэметиков, ферментов, препаратов, улучшающих моторику ЖКТ. Гематологической токсичности зафиксировано не было.

Вывод: Таким образом, для улучшения качества жизни онкологическим больным со специфическим плевритом при неэффективности системной химиотерапии возможно проведение внутривидеальной паллиативной химиотерапии в амбулаторных условиях.

Потребность онкологических больных в паллиативной медицинской помощи, рассчитанная по объему фактически оказанной помощи в условиях стационара в последний год жизни

Введенская Е. С.

Место работы: ГБУЗНО «НОЦ СПИД»

Эл. почта: evveden@yandex.ru

Государственная программа развития здравоохранения в Российской Федерации содержит раздел «паллиативная медицинская помощь» (ПМП), на основе чего сегодня в регионах создается инфраструктура для оказания ПМП

инкурабельным больным вне зависимости от их диагноза. Сама идея развития ПМП возникла в онкологии в связи с необходимостью облегчения страданий инкурабельных больных.

Целью исследования было определение потребности больных ЗНО 4 клинической группы в стационарной ПМП в последний год жизни по фактическому использованию служб здравоохранения.

Материалы и методы: Была произведена выкопировка данных о госпитализациях в последний год жизни (в том числе в последний месяц жизни) больных, умерших от ЗНО на дому, из 268 амбулаторных карт (Форма № 025/у-04), находившихся под наблюдением участковых врачей-терапевтов. Исследуемую группу больных составили пациенты 18 лет и старше с диагнозом ЗНО 4 клинической группы, с равным соотношением мужчин и женщин. Метастазы имели место у 43,75%±3,1 больных.

Результаты: Больные, умершие от ЗНО на дому, в последний год жизни получали стационарную медицинскую помощь (69,5 госпитализаций на 100 больных в течение года) преимущественно в стационарах по месту жительства (79,77 от всех госпитализаций, (ДИ 78,9%-80,6%)), и 20,23±3,0% в областном онкологическом диспансере. Все больные в течение года использовали 75011,33 койко-дня или 220,62 койки. 220 коек можно расценивать как минимальную потребность больных ЗНО в ПМП, в том числе в условиях специализированного стационара (33,54 койки).

Заключение: Таким образом, впервые в результате научного исследования определена минимальная потребность больных ЗНО в стационарной ПМП на основе фактического использования стационаров (один из подходов оценки потребности населения в ПМП). Изучение объема фактически оказываемой стационарной помощи инкурабельным больным ЗНО в последний год жизни дает нам информацию, которую необходимо учесть при планировании и организации ПМП в регионе.

Исходя из того, что оказание специализированной ПМП требуется больным ЗНО не только в последний год жизни, полученное нами расчетное число следует считать минимальным. Необходимое число коек будет в значительной степени определяться эффективностью оказания ПМП на уровне первичного звена, для чего необходимо проведение существенных преобразований в работе амбулаторно-поликлинической службы. Определенный объем фактически оказанной стационарной помощи больным, умершим от ЗНО, в течение года составил 80,12% от объема, рассчитанного по нормативу, рекомендованному Государственной программой развития здравоохранения Российской Федерации до 2020 года (Подпрограмма 6). То есть надо иметь в виду, что до 80% от числа развернутых коек ПМП в современных условиях должно быть выделено для больных ЗНО, и лишь около 20% — для оказания специализированной ПМП больным с другими нозологическими формами заболеваний. Очевидно, что существует группа онкологических больных с серьезными медицинскими проблемами, нуждающихся в специализированной ПМП, которая может быть им предоставлена на базе онкологических диспансеров (вполне оправдано создание отделения специализированной ПМП в структуре ООД) или в отделениях специализированной ПМП при обязательном участии специалистов-онкологов.

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Комплексная реабилитация больных раком молочной железы

Ткаченко Г. А., Воротников И. К.

Место работы: ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

Эл. почта: mitg71@mail.ru

Рак молочной железы (РМЖ) является самым распространенным онкологическим заболеванием у женщин. Современные комплексные методы лечения позволяют значительно продлевать жизнь пациенткам, но лечение этого заболевания в ряде случаев требует выполнения оперативных вмешательств, приводящих к выраженному косметическому дефекту, анатомо-функциональным нарушениям, серьезным психологическим проблемам — формируется постмастэктомический синдром. По данным Российской статистики инвалидность по заболеванию, основной причиной которой являются осложнения радикального лечения РМЖ, получают около 42% женщин. Рост числа инвалидов — одна из актуальных государственных проблем. Ее решение требует повышения профессионального уровня всех специалистов, участвующих в лечении, профилактике и реабилитации. Выявление злокачественной опухоли в молочной железе сопровождается двойным психогенным стрессом, в основе которого лежит не только страх перед смертельно опасным заболеванием, но и страх перед утратой молочной железы, органа, ассоциируемого с женской идентификацией. Это приводит к определенной перестройке психики и поведения, порождая сложную систему переживаний, ведущих к нарушению привычного жизненного стереотипа, затруднению адаптации. Эти психологические сдвиги носят довольно затяжной характер: от нескольких недель до двух — трех лет. При отсутствии своевременной психологической помощи происходит трансформация отдельных признаков неблагополучия (личностных реакций) в устойчивые психические состояния, которые в дальнейшем приводят не только к существенному ухудшению психического состояния, но и накладывают отпечаток на всю систему жизнедеятельности. Кроме того, страх перед болезнью часто вызывает полный отказ от прежнего жизненного стереотипа или значительно изменяет его, что приводит к реконструкции личности инвалида. Поэтому на наш взгляд, лечение больных РМЖ обязательно должно сопровождаться психологической реабилитацией, направленной на максимальное восстановление психологического и социального благополучия. Задача комплексной реабилитации онкологического больного состоит в том, чтобы способствовать максимально быстрому и качественному преодолению отрицательных поведенческих и эмоциональных последствий болезни. Огромное значение для оказания своевременной и качественной медико-психологической помощи лицам, имеющим ограниченные возможности жизнедеятельности, имеет правильный подбор необходимых методов и способов диагностики их психического статуса, личностных особенностей. Это во многом определяет исход и направленность лечебных и реабилитационных мероприятий. Современные подходы к реабилитации больных РМЖ включают три аспекта: медицинский, социальный и психологический. Для медицинской реабилитации больных основные усилия направлены на профилактику и лечение лимфатического отека, предупреждение и лечение кон-

трактуры плечевого сустава, ликвидацию явлений пареза плечевого нервного сплетения на оперированной стороне, устранение косметического дефекта. Для некоторых женщин привыкнуть к новым контурам тела не просто сложно, а невозможно, поэтому косметическое замещение возникшего дефекта может восполняться с помощью реконструктивно-пластических операций.

Социальная реабилитация включает профессиональную, социально-бытовую и социально-средовую адаптацию. Одним из существенных показателей социальной активности является восстановление трудоспособности после проведенного радикального лечения РМЖ. Снижение физической, а нередко и умственной активности, как следствие комбинированного или комплексного воздействия на злокачественный процесс, отрицательно сказывается на психологическом состоянии женщины и подчеркивает ее неполноценность. Активизация деятельности, участие в решении общественно полезных задач благотворно влияют на психику, отвлекают сосредоточенное внимание на своем самочувствии, снижают ощущение бесперспективности. Основной задачей психологической реабилитации является коррекция психоэмоционального состояния. Психологическая коррекция позволяет преодолеть негативные переживания, страх, боль, тревогу, связанные с болезнью, изменить нерациональные установки, дезадаптивные способы поведения, выделить важные цели, мобилизовать внутренние силы организма, создать новые перспективные модели восприятия и поведения.

Таким образом, комплексный подход, оказывает решающее воздействие в адекватном восстановлении психологического здоровья больных раком молочной железы.

Сопровождающая терапия у пациентов с высоким риском развития осложнений системной химиотерапии

Дрогомирецкая Е. И., Топузов Э. Э., Топузов Э. Г., Балашов В. К., Ерохина Е. А., Бобраков М. А., Круглов А. Н., Захарова П. А., Бараков Я. Д., Манджаева С. У., Некрасов Р. А., Слюсарев А. В.

Место работы: ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова Минздрава России», Санкт-Петербург

Эл. почта: drogomir@yandex.ru

Цель: Обобщить 10-летний опыт проведения сопровождающей терапии у пациентов раком органов брюшной полости, получавших комбинированное лечение — хирургическое вмешательство в сочетании с различными режимами системной противоопухолевой химиотерапии (ХТ), и имеющих высокий риск развития осложнений ХТ. **Материалы и методы:** За период с 2003 по 2014 гг. в онкологическом отделении больницы Петра Великого (клиника госпитальной хирургии им. В. А. Опделя) проводилось комбинированное лечение 180 пациентов с высоким риском осложнений периоперационного периода и лекарственного противоопухолевого лечения. Все больные страдали злокачественными опухолями органов брюшной полости различной локализации: ободочной кишки — 63, желудка и гастроэзофагеального перехода — 42, поджелудочной железы — 48, рак других органов —

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

27 пациентов. Все больные оперированы. Радикальные вмешательства выполнены — 30, циторедуктивные вмешательства — 56, паллиативные вмешательства — 94 пациентам. У 22 больных за период лечения выполнены реконструктивно-восстановительные операции. Повторные циторедуктивные вмешательства выполнены 22 пациентам (в том числе, неоднократные 13). Операции по поводу рака другой локализации выполнены 6 пациентам. У 123 больных имелись отдаленные метастазы (в один орган — 41, в два и более — 82), как измеряемые, так и неизмеряемые при компьютерной томографии. У 143 пациентов имелась цитологическая и гистологическая верификация опухоли, у 37 пациентов раком поджелудочной железы — только цитологическая. Все пациенты имели факторы риска развития осложнений системной химиотерапии. Монохимиотерапия (МХТ) проведена 114 пациентам, полихимиотерапия (ПХТ) 206, в комбинации с таргетными препаратами — 22. ХТ 1-й линии проведена 69 пациентам, две линии ХТ — 93, 3 и более линии — 18. Все пациенты получали сопровождающую терапию, у 143 из них основу ее составили метаболические препараты.

Результаты: Все 180 больных, включенных в исследование, имели 3 и более фактора риска развития осложнений противоопухолевой ХТ: ECOG 2 на день начала противоопухолевого лечения и/или ECOG 3 (в анамнезе, до начала ХТ) — 131 пациент; наличие сопутствующих заболеваний и послеоперационных расстройств, в совокупности затрагивающих более трех систем организма — 139 пациентов; наличие в анамнезе эпизода декомпенсации одного и более сопутствующего заболевания или послеоперационного расстройства — 48 пациентов; возраст 70 лет и старше — 63 пациента; изменение гематологических показателей на уровне G1 по CTC NCIC, изменение уровня печеночных ферментов и метаболические нарушения, соответствующие уровню G1 или 2 по CTC NCIC, изменение клиренса креатинина в анамнезе или до начала ХТ — 161 пациент; предшествующая ХТ и лучевая терапия — 117 пациентов. Пациенты распределялись в группы с различной сопровождающей терапией: 1-я группа — больные, получавшие «базовую» терапию (37); 2-я группа — 143 пациента, получавшие дополнительно метаболическую терапию на основе препаратов янтарной кислоты. Группа 2 состояла из трех подгрупп: 45 пациентов, получивших Реамберин в дозе 400 мл/сутки, Цитофлавин (79 пациентов) в дозе 10 или 20 мл/сутки и 19 пациентов, в терапии которых использовали Ремаксол 400 мл/сутки. В качестве базовой терапии в состав смесей входили глюкокортикоиды, блокаторы H2 гистаминовых рецепторов, метоклопрамид, препараты калия и магния, антигистаминные препараты и некоторые другие. Смесей вводились в виде внутривенной инфузии, в день инфузии системного химиопрепарата. Ондансетрон применяли только при высокой эметогенности химиопрепарата. Дополнительно все пациенты получали противоязвенную терапию курсами, нутриционную поддержку и ферментные препараты. Нутриционная поддержка начиналась на дооперационном этапе у 102 пациентов, корректировалась в зависимости от трофологического статуса пациента, клинико-лабораторных показателей и данных биоимпедансного исследования в динамике, продолжалась весь период ХТ только у 79 пациентов. Коррекция сопутствующих заболеваний выполнялась на дооперационном этапе и в динамике совместно с профильными спе-

циалистами, имеющими опыт работы с онкологическими пациентами. Обезболивающая терапия не отличалась от общепринятой: при легкой боли пациенты принимали парацетамол и НПВС, при слабых и умеренных болях — трамадол в комбинации с НПВС, при умеренной и значительной боли — морфин или фентанил. Предпочтение отдавали таблетированным формам и трансдермальным системам. Отмечено некоторое снижение потребности в анальгетиках в группе получавших Цитофлавин, что требует дальнейшего изучения. Проведение ХТ сопровождалось развитием побочных реакций у 100% пациентов на второй и третьей линиях. Однако, частота возникновения различных видов токсичности неодинакова: в 1й группе наиболее часто встречались гастроинтестинальная (30 пациентов) и гематологическая (29 пациентов) токсичность, в том числе 2 случая фебрильной нейтропении. Несколько реже (у 14 пациентов) выявлена гепато- и нефротоксичность. Кардиоваскулярная токсичность G2 по CTC NCIC у 1, поражение нервной и респираторной систем — у 4 пациентов. В группе пациентов, получавших Реамберин с МХТ отмечалась аллопеция G1 по CTC NCIC у 12 и анемия G1 по CTC NCIC у 9 больных. При проведении ПХТ в этой же группе отмечена гастроинтестинальная токсичность (13 пациентов), преимущественно G 1–2 по CTC NCIC, (18 пациентов), гематологическая токсичность, в том числе 2 случая фебрильной нейтропении, гепато- и нефротоксичность (14), кардиоваскулярная и респираторная токсичность не отмечены. У 3 пациентов развилась периферическая нейропатия до уровня G2 по CTC NCIC. В группе пациентов, получавших Цитофлавин у 14 с МХТ осложнений не отмечено. При проведении ПХТ у 18 пациентов этой группы спектр гастроинтестинальной токсичности сместился в сторону легкого стоматита и диареи, корректируемых без отмены или уменьшения доз цитостатиков. Гематологическая токсичность в группе с Цитофлавином наступала значительно позже, чем в других группах, фебрильной нейтропении не отмечено. В группе с Ремаксолом все больные имели метастатическое поражение печени с высоким уровнем ферментемии. Применение Ремаксолола позволило провести ПХТ без снижения доз цитостатиков всем пациентам, сроки восстановления функции печени между циклами также уменьшились на 32%.

Заключение: Применение препаратов янтарной кислоты в составе сопровождающей терапии значительно снизило как количество осложнений системной химиотерапии, так и их тяжесть. Это, в свою очередь, позволило сохранить необходимые разовые и курсовые дозы химиопрепаратов без изменений у большего числа пациентов. Использование реамберина, в нашем представлении, наиболее целесообразно у больных, получающих МХТ, в составе премедикации, с целью коррекции водно-электролитного баланса и «легкой» цитопротекции. Цитофлавин зарекомендовал себя, как препарат выбора сопровождающей терапии, обеспечивающий стабильную цитопротекцию при любом режиме ПХТ, а наличие его таблетированных форм значительно расширило возможности пролонгированной цитопротекции на весь период ПХТ. Использование Ремаксолола, по нашим данным, наиболее целесообразно у пациентов с множественным метастатическим поражением печени, гепатоцеллюлярной карциномой, так как приводит к снижению риска печеночной токсичности.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Возможности лечения злокачественных новообразований коркового и мозгового вещества надпочечниковПучинская М.В.¹, Масанский И.Л.²*Место работы: ¹Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», ²УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер», Минск, Республика Беларусь**Эл. почта: puchinskaya_m@mail.ru*

Первичные (нематастатические) злокачественные опухоли надпочечников (ПЗОН) являются редкой онкологической патологией. В связи с длительным бессимптомным течением они часто выявляются лишь на поздних стадиях, что ведёт к плохим результатам лечения и высокой смертности пациентов. Основными видами ПЗОН, в соответствии с делением надпочечников на корковое и мозговое вещество, являются адренокортикальный рак (АКР) и злокачественная феохромоцитомы (ЗФХЦ). Их клинические проявления часто бывают схожи и для установления диагноза необходимо морфологическое исследование опухоли. В то же время в силу различий в источнике и биологических характеристиках опухолей (так, в АКР и ЗФХЦ выявлены нарушения разных сигнальных путей и внутриклеточных процессов, мутации разных генов) они могут протекать по-разному, в том числе после стандартных методов лечения. В связи с редкостью данной патологии мы считаем необходимым представить опыт нашего центра по лечению пациентов с ПЗОН, а также некоторые различия между АКР и ЗФХЦ.

Цель исследования: оценить и сравнить возможности лечения АКР и ЗФХЦ на базе Минского городского клинического онкологического диспансера (МГКОД).

Материалы и методы: В базе данных пациентов МГКОД был проведён автоматизированный поиск пациентов с ПЗОН (код по МКБ-10 C74.0, C74.1, C74.9), проходивших лечение в 2001–2011 годах. Пациенты с доброкачественными новообразованиями надпочечников в данное исследование не включались. Далее на основании амбулаторных карт и выписок из историй болезни проводился отбор пациентов с АКР и ЗФХЦ. Критерием включения пациентов в одну из указанных групп была гистологическая верификация диагноза. На этом этапе из исследования исключались пациенты с ПЗОН, верифицированными иными кроме гистологического методами (в силу невозможности однозначной оценки природы опухоли), а также несколько пациентов, при гистологическом исследовании опухолей у которых выявлялись другие варианты строения. Данные о пациентах с АКР и ЗФХЦ анализировались в программах Microsoft Excel и Statistica 6.0 (StatSoft.Inc) с использованием методов описательной и непараметрической статистики.

Результаты: За указанный период в МГКОД были взяты на учёт по поводу ПЗОН 84 пациента, в том числе 12 (14,29%) посмертно. Для подробного анализа были доступны данные 47 пациентов, лечившихся или наблюдавшихся в МГКОД. Среди них было 12 пациентов с АКР и 9 — с ЗФХЦ (отношение 1,33:1). Достоверных различий в возрасте пациентов с АКР и ЗФХЦ обнаружено не было (тест Манна-Уитни, $p > 0,05$), хотя ЗФХЦ несколько чаще

встречалась в более молодом возрасте. Следует также отметить, что среди пациентов с АКР преобладали мужчины, а с ЗФХЦ — женщины.

Хирургическое лечение было возможно у 16 пациентов, в том числе у 10 с АКР (83,3% пациентов с таким диагнозом) и 6 (66,7%) с ЗФХЦ. В большинстве случаев выполнялась адреналэктомия (АЭ), у 1 пациента с ЗФХЦ выполнена нефрадреналэктомия с лимфаденэктомией (ЛАЭ), у 1 с АКР — АЭ с ЛАЭ. 5 пациентам (2 с АКР и 3 с ЗФХЦ) в связи с большой распространённостью опухоли на момент установления диагноза проводилось только симптоматическое лечение. Лучевая терапия применялась у 2 пациентов (1 АКР, 1 ЗФХЦ) при прогрессировании болезни. Химиотерапия использовалась в 5 случаях (3 АКР и 2 ЗФХЦ), также преимущественно после прогрессирования.

Прогрессирование заболевания после хирургического лечения отмечалось у 5 пациентов (2 (16,7%) АКР и 3 (33,3%) ЗФХЦ), причём в 1 случае был отмечен рецидив, в остальных — метастазы опухоли в печень, лёгкие, бедренную кость.

На момент проведения анализа умерло 12 (57,14%) пациентов, 5 с АКР (41,7% пациентов с АКР) и 7 с ЗФХЦ (77,8% пациентов с ЗФХЦ). Смерть пациентов с АКР наступала в сроки от 9 до 148 месяцев после установления диагноза, а с ЗФХЦ — от 1 до 82. Как видно, пациенты с АКР умирали реже и через более длительный срок от начала заболевания, но тем не менее статистически достоверных различий в выживаемости пациентов с этими типами опухолей обнаружено не было (лог-ранговый тест, $p > 0,05$), что может быть связано с малым объёмом выборки.

Заключение: По данным нашего исследования отмечалось несколько худшее течение ЗФХЦ (относительно более частое прогрессирование и смерть пациентов), однако в связи с малым числом пациентов различия не были достоверны. Кроме того, у многих пациентов с распространёнными опухолями гистологическая верификация диагноза не проводилась, а при цитологическом исследовании опухоли коркового и мозгового вещества чаще всего не дифференцировались, что не позволяло отнести их к АКР или ЗФХЦ и ограничивало данное исследование преимущественно случаями ограниченных опухолей, когда было возможно радикальное хирургическое лечение, поэтому нужно помнить, что в целом частота радикально оперированных пациентов с ПЗОН существенно ниже приведённой в данной работе.

Следует отметить, что ПЗОН встречаются в практике даже специализированных онкологических учреждений достаточно редко, поэтому для получения более точных сведений о возможностях лечения данной патологии необходимо объединение информации большого числа центров. В то же время врачам нужно помнить о возможности выявления таких новообразований и знать тактику их лечения и дальнейшего наблюдения пациентов.

Оценка эффективности моноклональных антител в сочетании с химиотерапией в лечении больных диссеминированным колоректальным раком*Соколова Е.И., клинический ординатор, Тихонова Е.К., клинический ординатор*

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Место работы: Санкт-Петербургский Государственный Университет, медицинский факультет, кафедра онкологии, г. Санкт-Петербург

Эл.почта: ek_sokolova@inbox.ru

Ежегодно регистрируется около 800 000 новых случаев колоректального рака и 440 000 смертей от этого заболевания. В России на 100 вновь выявленных случаев КРР приходится более 70 умерших от этого заболевания. Причинами этого являются высокая заболеваемость, несвоевременная диагностика, и как следствие, поздняя выявляемость. Пациенты нуждаются в системной лекарственной терапии, а в связи с низкой чувствительностью к препаратам возникает необходимость в поиске новых алгоритмов лечения.

Цель работы: улучшение показателей выживаемости пациентов с диссеминированным колоректальным раком.

Материалы и методы: Исследование проводилось на базе архивного материала СПб ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер». В исследовании использовались истории болезней 35 больных, получавших стационарное и амбулаторное лечение с 2005 года до марта 2013 года.

Пациенты были поделены на 2 группы: группа А (N=22), включающая пациентов, получавших схемы химиотерапии с добавлением МАТ к EGFR, группа В (N=13), включающая пациентов, получавших схемы химиотерапии с добавлением МАТ к VEGFR.

Все пациенты имели гистологическое и иммуногистохимическое подтверждение диагноза. Пациентам из группы А выполнялось молекулярно-генетическое тестирование для определения статуса гена KRAS. Пациенты получали стандартные режимы полихимиотерапии (FOLFOX, FOLFIRI) в сочетании с таргетными препаратами (МАТ к EGFR — цетуксимаб, панитумумаб; МАТ к VEGFR — бевацизумаб).

Для оценки общего состояния больных использовалась шкала ECOG. Для оценки эффекта лечения использовались следующие инструментальные методы: ультразвуковое исследование органов брюшной полости и органов малого таза, компьютерная томография, магнитно-резонансная томография. Динамика размеров опухоли определялась согласно критериям RECIST, также оценивались такие показатели как время до прогрессирования и общая выживаемость. Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием программы Statistica 6.0.

Результаты: В группе А полного регресса опухолевых очагов не наблюдалось ни у одного из пациентов, частичный регресс был зафиксирован у 1 пациента, что соответствует 4,5%. Учитывая, что только в случае регистрации полного или частичного регресса можно говорить о достижении объективного ответа, таким образом, частота объективного ответа на лечение в группе А составила 4,5%.

Наиболее частым ответом на схемы с добавлением моноклональных антител являлась стабилизация процесса, которая отмечалась у 14 пациентов, что соответствует 63,6%. Прогрессирование заболевания регистрировалось у 7 пациентов (31,9%). Суммарный контроль заболевания наблюдался в 68,1% случаев. У всех пациентов с прогрессированием процесса средний возраст составил более 61,5 лет и количество метастатически пораженных органов превышало 2. Т.о. очевидно, что к факторам, ока-

зывающим максимальное влияние на динамику процесса (регресс, стабилизация и прогрессирование), относится возраст пациентов и характер метастазирования, а именно, количество пораженных органов.

В группе А среднее значение времени до прогрессирования составило 6,5 месяцев, а медиана времени до прогрессирования составила 5,5 месяцев. Разброс между максимальным и минимальным значением данного показателя обусловлен очередностью линии с добавлением исследуемого препарата. При этом самые высокие значения ВДП наблюдались у тех пациентов, которые получали схемы с МАТ к EGFR в 1ой или 2ой линиях, что в целом, совпадает с результатами многоцентровых исследований. Пациенты, получающие цетуксимаб в более поздних линиях, ожидаемо, имели более низкие значения данного показателя.

Среднее значение общей выживаемости среди пациентов из группы А составило 30,4 месяца, при этом медиана общей выживаемости составила 27 месяцев. При более детальном изучении общей выживаемости было выявлено, что определяющим фактором является количество и локализация метастатических очагов, что подтверждается максимальными значениями данного параметра, наблюдавшимися в подгруппе пациентов с изолированным поражением печени и поражением не более 1 группы ЛУ.

Так, по окончании анализа, появились предпосылки для выделения более благоприятной группы для лечения схемами с МАТ к EGFR, однако, для формирования практически применимых рекомендаций необходимо увеличение количества пациентов в исследованной группе.

В группе В, также как и в группе А, не было зарегистрировано ни одного случая полного регресса, однако частичный регресс наблюдался у 2 больных. Стабилизация заболевания фиксировалась у 6 пациентов (46,2%), а у 5 больных фиксировалось прогрессирование процесса (38,4%). Частота объективного ответа на лечение в группе В составила 15,4%. Прогрессирование фиксировалось у тех пациентов, у которых метастатические очаги располагались более чем в 2 висцеральных органах. Полученные данные свидетельствуют о том, что максимальной эффективности от таргетного анти-VEGFR препарата следует ожидать при применении в первой линии лечения.

Среднее значение времени до прогрессирования у пациентов из группы получавших лечение с добавлением бевацизумаба составило 10,9 месяцев, медиана — 10 месяцев. Минимальное значение регистрировалось у пациента, который получал препарат в 5ой линии. Максимальные значения ВДП отмечались в группе пациентов, получавших схемы с МАТ к VEGFR в первых трех линиях. Возможно, к моменту проведения более поздних линий (с 4ой очереди) сосудистая сеть опухоли достигает таких размеров и конфигурации, что антиангиогенный препарат бевацизумаб практически не оказывает на нее никакого губительного действия.

При оценке общей выживаемости в группе В выявлено следующее: среднее значение общей выживаемости составило 31,9 месяцев, медиана общей выживаемости — 30 месяцев.

Показатель общей выживаемости варьировал от 14 до 50 месяцев, что вероятнее всего зависит от факторов прогноза у метастатических больных. В данном случае этим фактором оказался характер метастазирования. В ходе

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

анализа было выявлено, что наиболее благоприятной группой больных оказалась группа женщин с метастатическим поражением печени и яичников, при этом наименьшие значения наблюдались у пациентов с более чем двумя пораженными висцеральными органами и вовлечением в процесс более 2 групп лимфатических узлов.

Выводы: Схемы ПХТ с добавлением МАТ к EGFR рекомендована к применению в качестве первой линии. Наиболее чувствительной группой для применения ПХТ с МАТ к EGFR была признана группа пациентов с изолированным поражением печени и вовлечением в процесс не более 1 группы ЛУ.

Схемы ПХТ с добавлением МАТ к VEGFR рекомендована к применению в качестве второй линии. Наиболее чувствительной группой к схемам с добавлением МАТ к VEGFR оказалась группа женщин с метастатическим поражением печени и яичников.

Результаты сравнительного анализа динамики государственных закупок лекарственных средств для больных раком и онкоэпидемиологических показателей распространенности онкологических новообразований в Украине

Панфилова А.Л.

Место работы: Национальный фармацевтический университет, г. Харьков, Украина

Эл. почта: panf-al@ukr.net

По официальным данным Национального канцер-реестра (НКР) с каждым годом количество больных злокачественными патологиями в Украине планомерно увеличивается. Обеспечение онкологических больных лекарственными средствами (ЛС) осуществляется в Украине централизованно с 2002 в рамках выполнения государственных целевых программ (ГЦП) «Онкология». Несмотря на ежегодное увеличение сумм закупок ЛС по ГЦП, уровень удовлетворения потребности в высокоэффективных противоопухолевых препаратах (ПП) в стране остается на низком уровне. Важное значение в определении потребности онкологических больных в ЛС имеет анализ тендерных закупок препаратов с учетом различных внешних и внутренних факторов, например онкоэпидемиологических показателей распространенности онкологических новообразований (ОН) и т.д..

Целью исследований стал экономический анализ тендерных закупок ЛС по ГЦП «Онкология» за 2009–2013 гг. в динамике лет с учетом показателей распространенности ОН в Украине. В качестве материалов исследований были использованы данные годовых реестров государственных закупок ЛС, представленные на официальном сайте Министерства здравоохранения Украины, а также показатели распространенности ОН в Украине (НКР № 11–14). Для пересчета сумм тендерных закупок ЛС в условные денежные единицы (доллары США) использовались данные Национального банка Украины. В работе использовались ретроспективный, логический, сравнительный, системно-аналитический, а также методы математико-статистического анализа.

В результате исследований установлено, что тендерные закупки ЛС, которые осуществлялись в течении

2009–2013 гг. для больных раком в Украине по ГЦП «Онкология» характеризуются сложной динамикой. Так, в 2009 г. было закуплено ЛС, преимущественно антинеопластического действия на сумму 23144,9 тыс. долл. США, в 2010 г.— 24774,8 тыс. долл. США, 2011 г.— 28002,5 тыс. долл. США, 2012 г.— 28860,3 тыс. долл. США. По данным 2013 г. наблюдалось существенное снижение сумм тендерных закупок ЛС. Так, за государственные средства было закуплено препаратов на 20230,9 тыс. долл. США, что на 29% и 12,6% меньше, чем в 2012 г. (предыдущий год) и 2009 г. (базовый год в динамике лет) соответственно. Рассчитанные коэффициенты роста/снижения (цепные) составили: $k_{2010/2009}=1,07$; $k_{2011/2010}=1,13$; $k_{2012/2011}=1,03$; $k_{2013/2012}=0,71$. Как видим, максимальное увеличение сумм тендерных закупок ЛС для онкологических больных, по сравнению с предыдущим периодом наблюдалось в 2011 г. Интересным, на наш взгляд, является сравнение динамики показателей распространенности ОН в Украине за 2009–2013 гг. и сумм тендерных закупок ЛС по ГЦП «Онкология» за аналогичный период. В 2009 г. в Украине официально находилось на диспансерном учете 961183 онкологических больных, в 2010 г.— 10155928 человек (чел.), 2011 г.— 989637 чел., 2012 г.— 1052333 чел., а в 2013 г.— 1090147 чел.. Динамику изменений онкоэпидемиологических показателей описывают следующие коэффициенты роста/снижения (цепные): $k_{2010/2009}=1,06$; $k_{2011/2010}=0,97$; $k_{2012/2011}=1,06$; $k_{2013/2012}=1,04$. Как видим, именно в 2011 г., по сравнению с предыдущим периодом, отмечался наибольший прирост сумм закупленных ЛС (на 13%) на фоне снижения количества больных раком на 3%. В 2013 г. наблюдалась обратная тенденция, т.е. количество больных увеличилось на 4%, а сумма закупленных ЛС по ГЦП уменьшилась на 29%.

В заключении следует отметить, что результаты проведенных исследований могут быть использованы при разработке современных подходов в построении прозрачной, с нормативно-правовой точки зрения, модели проведения тендерных закупок ЛС по ГЦП в условиях тяжелейшего политического и социально-экономического кризиса в Украине.

Влияние экзогенных факторов на заболеваемость раком лёгкого в Алтайском крае

А. Ф. Лазарев, А. Г. Агеев, В. П. Нечунаев, А. А. Максименко, А. У. Панасьян, А. И. Ломакин, И. В. Дегтярѳ

Место работы: Алтайский филиал ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН», КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»

Эл. почта: alageev1@mail.ru

Нами проведен анализ заболеваемости раком лёгкого (РЛ) с учетом повышенного содержания различных микроэлементов в водах (поверхностных, подземных), в почве, а также показателей радиоактивности на территории Алтайского края. Уровень заболеваемости РЛ был статистически значимо выше в зоне с повышенным содержанием в поверхностных водах малых рек и озѳр свинца — в 1,32 раза, цинка — в 1,37 раза, меди — в 1,42 раза,

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

молибдена — в 1,14 раза, мышьяка — в 1,17 раза по сравнению с контрольной группой. В зонах с повышенным содержанием в подземных водах свинца заболеваемость РЛ была 1,35 раза выше, железа, марганца заболеваемость РЛ была выше, чем в контрольных группах, где этих факторов не было. Уровень заболеваемости РЛ в Алтайском крае статистически значимо выше в зоне с повышенным содержанием в почве суммы тяжелых металлов в 1,21 раза, в зоне с повышенным содержанием в почве никеля — в 1,07 раза, в зоне с повышенным содержанием в почве ванадия — в 1,09 раза, в зоне с повышенным содержанием в почве хрома — в 1,37 раза, чем в одноименных контрольных группах. В зоне с аномальной природной радиоактивностью заболеваемость РЛ выше в 1,06 раза, чем в контрольной группе, где этого фактора не было. В зонах с повышенным содержанием радионуклидов (Cs137, Sr90) в почве и продукции растениеводства в 1978–1990 г.г. заболеваемость РЛ в 1,16 раза выше, чем в контрольных группах. Различия показателей во всех группах были статистически значимыми. Не выявлено повышенной заболеваемости РЛ в зонах с повышенным содержанием в поверхностных водах фтора.

Динамика заболеваемости и смертности при злокачественных новообразованиях губы в Краснодарском крае

Уварова А.Г., Гайворонская Т.В., Тесленко Л.Г., Уваров И.Б.
Место работы: ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Краснодар, Россия

Эл. почта: uvarovivan@yandex.ru

Цель: Оценить распространенность злокачественных новообразований (ЗНО) губы в Краснодарском крае (КК) и динамику заболеваемости и смертности при данной патологии в период 2009–2013 годы.

Материалы и методы: Данные получены из базы данных Популяционного ракового регистра (ПРР) КК с населением 5330,2 тыс. человек за период 2009–2013 гг. Рассчитаны показатели заболеваемости, запущенности и одногодичной летальности, а также смертности населения КК при ЗНО губы.

Результаты: Заболеваемость ЗНО губы в КК снизилась с 3,1 в 2009 до 2,3 на 100 тыс. населения в 2013 г. (–25,8%), среди мужчин с 4,7 до 3,4 (–27,7%), среди женщин — с 1,7 до 1,3 (–23,5%). Аналогичная тенденция к снижению заболеваемости ЗНО губы характерна и в целом для Российской Федерации. В структуре всех ЗНО в КК в 2013 г. онкопатология губы составила 0,5%. В структуре заболеваемости ЗНО доля опухолей губы среди мужчин составила 0,8%, среди женщин — 0,3%. В 95% случаев ЗНО губы наблюдались у мужчин старше 50 лет, пик заболеваемости приходился на возрастную группу 70–74 года. Абсолютное число умерших от ЗНО губы в КК в 2013 г. составило 31 человек (0,58 на 100 тыс. населения). На протяжении анализируемого периода этот показатель колебался в интервале 0,4–1,1 на 100 тыс. населения. Двенадцатилетняя наблюдаемая выживаемость (НВ) в 2012 году составила 72,4% (для мужчин 71,5%, для женщин 75,2%). Характерно, что при всех стадиях ЗНО губы выживаемость

выше среди женщин — в среднем на 8,8%. Показатели скорректированной выживаемости (СВ), учитывающие только смертность от ЗНО, были выше показателей НВ в среднем на 5,6%. Показатели двенадцатилетней НВ и СВ больных ЗНО губы в КК в зависимости от стадии (НВ/СВ,%): все стадии — 72,4/80,8; I стадия — 76,7/84,8; II стадия — 77,1/83,0; III стадия — 72,2/77,8; IV стадия — 50,0/50,0. Одним из основных критериев оценки диагностического компонента помощи онкологическим больным в учреждениях общей лечебной сети является показатель запущенности (доля больных с III и IV стадиями для визуально обозримых локализаций). Показатель запущенности при ЗНО губы в 2009 г составил 2,6%, в 2013–2,5%. В то же время показатель одногодичной летальности, характеризующий долю умерших в течение первого года после установления диагноза, увеличился с 3,5 до 5,1%, что может свидетельствовать о занижении запущенности при диагностике стадии опухолевого процесса.

Заключение: В Краснодарском крае в период 2009–2013 гг отмечается тенденция к снижению заболеваемости ЗНО губы, что характерно и в целом для Российской Федерации. При этом показатели смертности и запущенности при данной патологии остаются приблизительно на одном уровне, а показатель одногодичной летальности имеет тенденцию к росту. Онкологическая настороженность врачей-стоматологов и врачей лечебной сети первого звена должны обеспечить выявление онкологических заболеваний полости рта и губы на ранних стадиях, что является важнейшим фактором улучшения результатов радикального лечения пациентов с данной патологией.

Заболеваемость меланомой в Республике Казахстан в зависимости от солнечной активности

Джамалдинов Д.Д., Тлеугабилова Г.А.

Место работы: Казахстан, Алматинский государственный институт усовершенствования врачей (АГИУВ), кафедра онкологии

Эл. почта: gulnar_tb@mail.ru

Актуальность темы: За последние годы все больше внимания уделяется изучению влияния солнечной активности на биологические процессы. Некоторые ученые отмечают выраженное влияние солнечной активности на гемопоэз. В годы наибольшей солнечной активности лейкоцитарный показатель снижается и наоборот, в годы спокойного солнца содержание лейкоцитов в периферической крови возрастает. Известно, что наиболее чувствительные к радиации молодые, слабо дифференцированные и интенсивно делящиеся клетки элемента (Закон Бергонье и Трибондо). Влиянием солнечной активности на малодифференцированные клетки костного мозга, тормозящим цитотоксические процессы, объясняется лейкопения в период повышенной активности солнца. И поэтому, надо думать, что подъем заболеваемости меланомой в годы спокойного солнца, есть результат отсутствия тормозящего действия солнечной активности на деление злокачественных клеток в ранней стадии развития, возникающихся от любой другой причины.

С солнечными пятнами (число Вольфа), с темпом их об-

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

разования и исчезновения, связаны вспышки. Они возникают очень быстро, в течение 10–30 секунд и носят характер взрыва. Вспышки — источники мощного потока солнечного вещества. Количество, размеры и длительность существования пятен на солнце подчиняются своеобразным циклическим закономерностям. Наибольшую известность имеет 11-летний цикл, хотя имеются и 7–10-летние циклы. С началом нового 11-летнего периода полярность в Северном и Южном полушариях солнца меняется на противоположную. Поэтому полный цикл солнечной активности составляет 22 года. Как известно, в этиопатогенезе заболеваемости меланомой кожи большое значение имеет степень пигментации кожи и интенсивность солнечной инсоляции.

В настоящее время в мировой литературе нет данных влияния солнечной активности на заболеваемость меланомой. **Цель исследования:** изучение новых возможностей этиопатогенеза меланомы кожи.

Материалы и методы: Нами были взяты данные об активности солнца (число Вольфа по данным Пулковской обсерватории с 1976 г. и заболеваемость меланомой в Республике Казахстан с 1982 г.). Показатели среднего числа Вольфа с 1976–1986 г.г. составляют: 12,6–1976 г.; 27,7–1977 г.; 92,5–1978 г.; 155,4–1979 г.; 154,66–1980 г.; 140,4–1981 г.; 115,9–1982 г.; 66,6–1983 г.; 45,5–1984 г.; 17,3–1985 г.; 13,0–1986 г. Общее число Вольфа за 11-летний период составил 841,5. Среднее число пятен за цикл составил 76,5. Средняя заболеваемость меланомой за этот период составил 1,3 на 100 тысяч жителей Республики Казахстан. Начиная с 1987 г. начинается новый цикл солнечной активности. Показатели среднего числа Вольфа с 1987–1996 г.г. составляют: 29–1987 г.; 100,2–1988 г.; 153,0–1989 г.; 143,0–1990 г.; 145,8–1991 г.; 94,5–1992 г.; 60,0–1993 г.; 29,9–1994 г.; 17,5–1995 г.; 8,0–1996 г. В этом цикле было 10 лет. Общее число Вольфа составило 780,9, а среднее число за год составило 71,0. Средняя заболеваемость за эти годы составила 1,5 на 100 тыс. населения. Показатели среднего числа Вольфа с 1997–2007 г.г. составляют: 21,5–1997 г.; 64,3–1998 г.; 93,3–1999 г.; 119,6–2000 г.; 110,6–2001 г.; 96,4–2002 г.; 63,5–2003 г.; 40,4–2004 г.; 29,7–2005 г.; 15,1–2006 г.; 7,5–2007 г. Общее число Вольфа составило за этот 11-летний цикл –661,9. Среднее число Вольфа за год — 60,17. Средняя годовая заболеваемость за эти годы составила — 1,7 на 100 тыс. населения.

Результаты и обсуждение: Среднее число Вольфа в первом цикле было 76,5, а заболеваемость — 1,3 на 100 тыс. населения, во втором цикле — 71,0 и 1,5 соответственно. Активность солнца снизилась на 7,7%, а заболеваемость возросла на 15,3%. Если сравнить второй цикл с третьим, то активность солнца во втором цикле –71,0, а заболеваемость –1,5, то в третьем цикле активность солнца была –60,1, а заболеваемость –1,7. Солнечная активность снизилась на 18,1%, а заболеваемость возросла на 13,3%. Если сравнить первый цикл с третьим, то активность солнца снизилась на 27,7%, а заболеваемость выросла на 30,6%.

Выводы: Солнечная активность задерживает заболеваемость меланомой кожи. Прослеживается четкая зависимость между числом Вольфа и количеством заболевших меланомой кожи в Республике Казахстан за три цикла солнечной активности.

Характеристика частот мутации BRCA1 5382insC в группах жительниц Краснодарского края с диагнозом рак яичника

Моляка Ю.К., Порханова Н.В., Стрыгина Е.А.

Место работы: ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1». Город Краснодар.

Эл. почта: yuri.moliaka@kkod.ru

Цель: Оценка частоты мутации BRCA1 5382insC у жительниц Краснодарского края с диагнозом рак яичника.

Материалы и методы: Выборка включает 56 женщин, находившихся на лечении в нашем учреждении, русских, с диагнозом рак яичника в возрасте при постановке диагноза от 25 до 75 лет. Средний возраст 50,2 г., 95% Д.И. 46,9–53,4 г., медиана 50,4. Изолированный рак яичника был у 47 женщин, из них в двух случаях выявлена семейная форма рака. У девяти пациенток выявлено более одной локализации рака (ПМЗН). В восьми случаях вторая опухоль локализовалась в молочной железе, в одном случае была поражена щитовидная железа. В двух случаях у пациенток было более двух первичных новообразований: у одной пациентки кроме яичника были опухоли обеих молочных желез, у второй — рак толстой кишки. Семейная форма рака была у двух пациенток с ПМЗН.

Образцы крови собирали в вакутейтеры с добавлением в качестве антикоагулянта ЭДТА-K2, ДНК выделяли из 200 микролитров крови методом сорбции на колонках. Определение носительства мутации проводили методом аллель-специфичной ПЦР на аппарате CFX96, Bio-Rad, США, с использованием наборов производства компании Биолинк, Россия, согласно инструкции производителя. Статистическую обработку проводили стандартными методами.

Результаты: Из 56 пациенток у десяти обнаружено гетерозиготное носительство мутации BRCA1 5382 insC, у 46 — мутация не обнаружена. Частота мутаций в общей выборке составила 17,9%, 95% Д.И. 10,0%–29,8%. В группе носительниц средний возраст составил 48,6 лет, медиана 45,8; средний возраст в группе без мутации составил 51,1 года, медиана 51,6 года. Различия по возрасту между группами статистически незначимы: Mann-Whitney Test, $Z=1,26$, $p=0,206$. Из 47 женщин с единственной опухолью с локализацией в яичнике, включая двух пациенток с семейной формой, мутация обнаружена у 5, выборочное значение частоты 10,6%, 95% Д.И. 4,6% — 22,6%, а у женщин со sporadической формой рака яичника мутация обнаружена только у 3 из 45, или в 6,7%, Д.И. 2,3% — 17,9%. Мутация обнаружена в трех из четырех случаев sporadических форм ПМЗН и в двух из пяти случаев ПМЗН с семейным анамнезом. В виду малых размеров обе группы были объединены в одну группу ПМЗН. В этой группе мутация обнаружена у 5 из 9 пациенток или в 55,6% случаев, 95% Д.И. 26,7% — 81,1% — значительно чаще, чем у женщин с единственной опухолью с локализацией в яичнике.

Заключение: Полученные частоты мутации BRCA1 5382insC у жительниц Краснодарского края с диагнозом рак яичника согласуются с результатами аналогичных исследований, проводившихся в других регионах Российской Федерации и могут быть использованы в будущем при планировании просеивающих программ для выявления пациенток с диагнозом рак яичника, чувствительных к лечению противоопухолевыми препаратами нового поколения.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Перспективное наблюдательное исследование OVATAR по изучению лечебной тактики у больных с впервые выявленным раком яичников (РЯ), раком маточной трубы (РМТ) и раком брюшины (РБ) и эпидемиологии мутаций генов BRCA в России

Тюляндина А.С.¹, Горбунова В.А.², Имянитов Е.Н.³, Кекеева Т.В.⁴, Коломиец Л.А.⁵, Карасева В.В.^{6,7}

Место работы: ^{1,2} РОНЦ им. Н. Н. Блохина, Москва; ³ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург; ⁴ Медико-генетический научный центр РАМН, Москва; ⁵ НИИ онкологии СО РАМН, Томск; ⁶ АстраЗенека Россия, Москва; ⁷ РНИМУ им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Москва

Эл. почта: olga.vedrova@astrazeneca.com

Цель: РЯ является широко распространенным заболеванием во всем мире. В России эта патология занимает 7-е место в структуре общей онкологической заболеваемости и 3 место среди всех онкогинекологических заболеваний. За последние годы отмечается тенденция к росту заболеваемости РЯ в России. При этом смертность от РЯ в России выходит на 1-е место в онкогинекологии. В связи с этим актуальна информация о терапевтических подходах в лечении российских больных РЯ. Данное исследование призвано получить данные относительно терапии 1-й линии РЯ в России, а также позволит получить данные о частоте и характерных особенностях BRCA-ассоциированного РЯ в российской популяции. По данным мировой литературы, развитие эпителиальных опухолей яичников в 10–15% случаев обусловлено наследственной предрасположенностью, связанной с мутациями генов BRCA 1/2 (около 90% случаев). Наследственно-обусловленный рак яичников встречается в большинстве случаев при серозном гистологическом варианте аденокарциномы и примерно в 20% случаев при эндометриоидной аденокарциноме. В российской популяции больных РЯ нет четких данных по частоте BRCA-ассоциированного РЯ (по данным отдельных публикаций цифры варьируют от 4 до 17%). Выявление носительниц мутаций генов BRCA делает возможным надлежащее генетическое консультирование этих женщин и их семей для улучшения медицинской помощи и тщательного профилактического наблюдения. Другая возможность связана с вероятным улучшением прогноза данного заболевания с появлением новых препаратов направленного действия, имеющих наибольшую эффективность у больных наследственным РЯ.

Методы: Исследование OVATAR — это проспективное наблюдательное исследование по изучению подходов к терапии пациенток с впервые выявленным РЯ, РМТ, РБ, и распространенности BRCA-ассоциированного РЯ в России. В ходе данного исследования будет получена информация о подходах к первой линии терапии у больных РЯ, РМТ, РБ, а также определена доля наследственных форм у российских пациенток. В исследовании примут участие 300 пациенток из 30 центров на территории России. В анализ могут быть включены пациентки старше 18 лет с подтвержденным серозным и/или эндометриоидным РЯ, РМТ, РБ, диагностированным в течение 3-х мес. до включения в исследование, и получающие по этому поводу специфическое лечение. Будут собраны данные, позволяющие описать подходы к лечению больных РЯ, РМТ, РБ (данные о химиотерапии первой линии, хирургическом лечении, другой

используемой терапии). Помимо сбора демографических данных, данных о семейном анамнезе, этнической принадлежности, информации о заболевании, диагностике и тактике лечения пациенток планируется проведение молекулярно-генетического исследования (кровь, опухолевая ткань) с целью определения мутаций генов BRCA1/2. У больных с выявленной мутацией BRCA, планируется наблюдение в течение 2-х лет для анализа проведенного лечения и отдаленных результатов.

Регистрационный номер исследования: NCT02122588.

Характеристика первично-множественных злокачественных новообразований, одним из которых является рак легкого в Алтайском крае

Лазарев А.Ф., Петрова В.Д., Павлишинец В.М., Секержинская Е.Л.

Место работы: Алтайский филиал РОНЦ им.Н.Н. Блохина, КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Эл. почта: aoc@ab.ru

Актуальность: Несмотря на успехи современной онкологии, сохраняется высокий уровень заболеваемости как солитарными, так и первично-множественными злокачественными новообразованиями (ПМЗН). Показатель заболеваемости ПМЗН в Алтайском крае (АК) составил 44,6 на 100 тыс. населения (РФ 2013 г. — 22,9). В структуре заболеваемости и смертности от солитарных опухолей лидирующие позиции занимает рак легкого.

Цель: Изучить эпидемиологические характеристики ПМЗН, одним из которых является рак легкого, в АК.

Материалы и методы: По данным популяционного канцеррегистра, содержащего сведения с 1995 по 2013гг. о 10365 пациентах с морфологически верифицированным диагнозом ПМЗН, у 1923 человек (18,5%) одним из злокачественных новообразований была опухоль легкого.

У 96,6% человек были диагностированы двойные опухоли, у 3,4% — тройные. Мужчин было 77,1%, женщин — 22,9%. В городе проживало 55,6% пациентов с ПМЗН, в селе — 44,4%.

Результаты: В структуре пациентов с ПМЗН в 23,7% случаев рак легкого (РЛ) был первой локализацией, в 72,9% — второй локализацией, в 3,4% — третьей.

В возрасте до 29 лет РЛ был первой локализацией в 0,44% случаев, в возрасте 50–59 лет — в 31,3% случаев, в возрасте 60–69 лет — в 41,0% случаев. В возрасте до 29 лет РЛ был второй локализацией в 0,14% случаев, в возрасте 60–69 лет — в 33,9% случаев, в возрасте 70–79 лет — 30,6% случаев.

В случае, когда РЛ был первой локализацией, процент ранних стадий составил 55,3%, против 40,5%, когда РЛ был второй опухолью. Обращает на себя внимание более высокий процент (20,5% против 7,9%) запущенных стадий при второй локализации опухоли в легком, хотя диспансерное наблюдение за радикально излеченными больными предусматривает регулярное рентгенологическое обследование органов грудной клетки.

Гендерный анализ структуры злокачественных новообразований у мужчин с двойными ПМЗН показал, что если РЛ был первой локализацией, то чаще всего он сочетался с раком кожи (1,5%), губы (1,1%), мочевого пузыря (0,7%), предстательной железы (0,7%), почки (0,6%); у женщин — с раком кожи (0,3%), молочной железы (0,2%), ободочной кишки (0,17%), желудка

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

(0,11%), щитовидной железы (0,1%). Если РЛ был второй локализацией, то ему предшествовал у мужчин — рак кожи (6,9%), губы (4,2%), гортани (1,8%), желудка (1,4%), ободочной кишки (0,9%); у женщин — рак молочной железы (1,5%), кожи (1,3%), шейки матки (0,9%), тела матки (0,5%), ободочной кишки (0,4%). У 64 человек РЛ был третьей опухолью. Чаще всего он также сочетался с раком кожи (54,6), губы (29,7%), почки (14,0%), щитовидной железы (10,9%), молочной железы (7,8%).

Вывод: Таким образом, ПМЗН, одним из которых является рак легкого, встречались в 18,5% случаев. В 72,9% рак легкого являлся второй локализацией. Как в случае первой локализации в легком, так и в случае второй локализации, рак диагностируется чаще в возрасте 60–69 лет. Процент выявления опухолей на ранних стадиях был выше в случаях, когда рак легкого был первой локализацией. Чаще всего рак легкого сочетался с раком кожи, губы, гортани. Полученные данные могут служить базовым материалом для формирования групп риска и мероприятий, направленных на профилактику и более раннюю выявляемость второй опухоли в легких.

Преvalентность злокачественных новообразований у пациентов с длительно протекающим тиреотоксикозом в анамнезе

Власьева О.В.¹, Черняков Р.А.², Глушаков Р.И.³, Тапильская Н.И.³

Место работы: ¹Ленинградский областной онкологический диспансер, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский клинический комплекс Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова МЗ РФ, Санкт-Петербург; ³Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет МЗ РФ, Санкт-Петербург.

Эл. почта: glushakovruslan@gmail.com

Недавно изученные негеномные эффекты тиреоидных гормонов, заключающиеся в воздействии на интегринный рецептор клеточной мембраны и проводящие к последующей активации фосфотидил-инозитол-3-киназы, митоген-активируемой протеин-киназы и серин-треониновой киназы, расширило представление теории дисгормонального канцерогенеза и определило перспективы возможной профилактики новообразований.

Цель исследования: Изучить распространенность злокачественных новообразований у пациентов с длительно протекающим тиреотоксикозом в анамнезе.

Материалы и методы: Проведено ретроспективное клиническое одномоментное аналитическое исследование типа «случай-контроль» заболеваемости среди женщин с тиреотоксикозом в анамнезе. Основную группу составили 506 больных (468 женщин, 38 мужчин) в возрасте от 40 до 56 лет (средний возраст 50,1) в момент госпитализации, проходивших комбинированное (хирургическое+лекарственное) лечение в Санкт-Петербургском клиническом комплексе Национального медико-хирургического Центра им. Н. И. Пирогова с 2000 по 2003 гг включительно по поводу тиреотоксикоза, обусловленным основным заболеванием (диффузный токсический зоб, n=209; узловой токсический зоб, n=281; диффузно-узловой токсический зоб, n=16), не отвечающего на тиреостатическую терапию. Продолжительность тиреотоксикоза на догоспитальном

периоде составила не менее 18 месяцев. В группу сравнения вошли 600 больных (541 женщина, 59 мужчин) в возрасте от 40 до 57 лет (средний возраст 50,6) момент госпитализации, находившиеся на лечении в кардиологических отделениях городских больниц в тот же календарный период по поводу сердечно-сосудистой патологии с исключенным гипертиреозом: без заболевания щитовидной железы (ЩЖ) или с аутоиммунным тиреоидитом в стадии эу- и гипотиреоза. Все пациенты не реже 1 раза в 2 года проходили диспансерное обследование. Возможность сравнения двух групп проверяли по нескольким признакам по критериям Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Онкологическую заболеваемость по данным на март 2014 года оценивали с помощью имеющихся баз данных статистического учета заболеваний, злокачественных новообразований и протоколов посмертного исследования, а также путем прямого общения с пациентом или родственниками (в случае смерти пациента) по телефону.

Результаты: У 46 (9,1%) пациентов основной группы установлен диагноз злокачественного новообразования: у 18 (39,1%) — рак молочной железы, у 8 (17,4%) рак ЩЖ, у 8 (17,4%) колоректальный рак, у 10 (26,1%) — опухоли других локализаций. В данной группе больных злокачественное новообразование было диагностировано через 4–8 лет после лечения заболевания ЩЖ, причем из 35 (76,1%) из 46 больных имели диагноз узлового токсического зоба. В группе сравнения общее количество пациентов с выявленными злокачественными новообразованиями составило 21 (4,6%). Таким образом, на основании статистического сравнения групп эпидемиологического исследования длительно протекающий тиреотоксикоз у пациентов в среднем в 1,98 раз (при 95% ДИ 1,21–3,94; 0,01 < p < 0,03) повышает риск развития злокачественного новообразования.

Выводы: Наше исследование может являться эпидемиологическим обоснованием необходимости индивидуализации вторичной профилактики злокачественных новообразований у больных с длительно протекающим гипертиреозом в анамнезе.

Заболеваемость и смертность от рака молочной железы в Омской области за 2003–2012 гг.

Ширлина Н.Г.

Место работы: ГБОУ ВПО ОмГМА Минздрава России

Эл. почта: shirlina.n@yandex.ru

Цель исследования: оценить основные эпидемиологические проявления рака молочной железы в Омской области за период 2003–2012 гг.

Материалы и методы: проведен эпидемиологический анализ данных статистических отчетов (форма № 7) органов здравоохранения Омской области за период 2003–2012 гг. Показатели заболеваемости раком молочной железы на 100000 женщин по Омской области рассчитывались с использованием метода прямой стандартизации относительно мирового стандарта. Количественные данные представлены в виде средних величин (средняя арифметическая, медиана). Для проверки статистических гипотез использовались t-критерий, критерии χ^2 , ϕ Фишера при 5% критическом уровне значимости нулевой гипотезы. Обработка данных проводилась с использованием возможностей Microsoft Excel и Statistica 6.0.

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты: За период 2003–2012 гг. в Омской области среди женского населения было зарегистрировано 30470 случаев злокачественных новообразований, из них рак молочной железы (РМЖ) был диагностирован у 5518 человек, что составило 18,1% (федеральный показатель — 17,8%) [Состояние онкологической помощи населению России в 2012 году / Под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой.— Москва, 2013.— С. 5–231].

«Грубый» показатель заболеваемости женского населения раком молочной железы за последние 10 лет по Омской области в среднем составил 65,50/0000 [95% ДИ = 64,7–66,3], в г. Омске — 79,30/0000 [95% ДИ = 78,2–80,4], в сельских районах — 47,00/0000 [95% ДИ = 46,0–48,0]. Средний стандартизованный показатель заболеваемости РМЖ за 10 лет по Омской области среди населения составил 42,20/0000 [95% ДИ = 40,3–44,1] и имел различия в популяциях городского и сельского населения — 50,10/0000 [95% ДИ = 47,3–52,9] и 32,30/0000 [95% ДИ = 29,7–34,9] соответственно.

В многолетней динамике заболеваемости РМЖ в Омской области в период с 2003 по 2012 гг. имела тенденция в сторону стабильного роста (Тпр. = 3,07%).

По сравнению с 2003 годом заболеваемость РМЖ у женского населения Омской области выросла с 42,30/0000 [95% ДИ = 40,3–44,3] до 80,70/0000 [95% ДИ = 78,1–83,3] в 2012 году. Стандартизованные показатели заболеваемости РМЖ составили 28,30/0000 в 2003 году [95% ДИ = 26,7–29,9] и 49,80/0000 в 2012 году [95% ДИ = 47,6–52,0].

У женского населения города Омска по сравнению с 2003 годом заболеваемость РМЖ выросла с 53,70/0000 [95% ДИ = 50,8–56,6] до 94,30/0000 [95% ДИ = 90,4–98,2], (Тпр. = 2,6%). Та же тенденция прослеживалась и для стандартизованных показателей заболеваемости РМЖ. В 2003 году стандартизованный показатель заболеваемости РМЖ женского населения г. Омска составлял 34,90/0000 [95% ДИ = 32,5–37,3], а в 2012 году уже 58,10/0000 [95% ДИ = 55,1–61,1].

Заболеваемость РМЖ у женщин, проживающих в сельской местности («грубый» показатель), также имела тенденцию к росту (Тпр. = 3,98%). В 2003 году заболеваемость РМЖ составила 27,70/0000 [95% ДИ = 25,3–30,1], а к 2012 году увеличилась до 60,90/0000 [95% ДИ = 57,1–64,7]. Стандартизованные показатели заболеваемости раком молочной железы также имели достоверные различия: в 2003 году 20,10/0000 [95% ДИ = 18,0–22,2], в 2012 году — 37,20/0000 [95% ДИ = 34,3–40,1].

В Омской области в 2003 г. среди женского населения было зарегистрировано 3447 новых случаев ЗНО, из них РМЖ был диагностирован у 460 человек (42,30/0000). В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями рак молочной железы у женщин занимал первое ранговое место (13,34%), после него следовали: рак желудка (27,130/0000, 8,6%), рак тела матки (21,30/0000, 6,7%) и рак шейки матки (20,00/0000, 6,3%).

В 2012 г. было зарегистрировано уже 4122 новых случая ЗНО у женщин, из них 858 представлены раком молочной железы (80,740/0000). Таким образом, за 10 лет произошел прирост абсолютного числа заболевших раком молочной железы на 46,4% (в среднем по России — 22,32%). В структуре заболеваемости женского населения Омской области злокачественными новообразованиями РМЖ в 2012 году также занял первое ранговое место (20,82%), опережая рак тела матки (19,960/0000, 5,14%), рак шей-

ки матки (17,510/0000, 4,51%) и рак кроветворной ткани (16,290/0000, 4,20%).

В 2003 году в Омской области были зарегистрированы 428 случаев смерти от РМЖ (39,40/0000). Годичная летальность в 2012 году составила 4,7% и по сравнению с 2003 годом снизилась на 21,6% (2003 г. — 6,0%).

В Российской Федерации за 2012 году на 100 новых больных РМЖ приходилось 39,89 умерших, в то время как в Омской области — 39,93. Данный показатель снизился по сравнению с 2003 годом — 48,7 и 52,1 соответственно. В 2012 году от РМЖ в Омской области умерло 334 женщины, что на 84 человека меньше по сравнению с 2003 годом. «Грубые» показатели смертности от РМЖ в Омской области за период с 2003 по 2012 гг. снизились с 37,80/0000 [95% ДИ = 35,6–40,0] до 31,40/0000 [95% ДИ = 29,7–33,1], со среднегодовым снижением 1,69%.

Летальность на первом году жизни с момента постановки диагноза в 2012 году в РФ составила — 8,3%, в Омской области — 10,5%, что ниже по сравнению с 2003 годом — 11,5% и 10,6% соответственно.

Заключение: Заболеваемость раком молочной железы в Омской области за период 2003–2012 гг. имела тенденцию к росту (Тпр. = 3,07%). Смертность от РМЖ в Омской области за указанный период снизилась (Тпр. = –2,4%). Однако неблагоприятная тенденция в динамике заболеваемости женского населения Омской области раком молочной железы обуславливает необходимость анализа факторов формирования указанной патологии на территории региона, а также разработки новых эффективных и совершенствования существующих путей профилактики онкологической заболеваемости, в частности первичной профилактики.

Частота мутаций гена рецептора EGFR у больных аденокарциномой легкого Юго-Западного региона России

Владимирова Л.Ю., Кабанов С.Н., Водолажский Д.И., Сторожакова А.Э., Непомняща Е.М., Двадненко К.В., Антопец А.В.
Место работы: Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону, Россия.

Эл. почта: vlu@aanet.ru

Актуальность: При аденокарциноме легкого азиатское происхождение, женский пол и отрицательный статус курения ассоциируются с повышенной частотой мутаций в гене EGFR. В Европе эти мутации встречаются в 5–15% случаев аденокарцином, в Азии — в 40–50%, а в России — в 20%.

Цель: Изучить частоту встречаемости соматических мутаций гена рецептора EGFR у больных аденокарциномой легкого Юго-Западного региона России.

Материалы и методы: Проведен анализ 176 больных аденокарциномой легкого из разных регионов Юга России, участвующих в программе молекулярно-генетической диагностики RUSSCO. Мужчин было 106, женщин 70. Из них курящих — 59 и 4, куривших ранее — 38 и 4, некурящих — 9 и 62 соответственно. Для молекулярно-генетического исследования использовали образцы, содержащие не менее 20% опухолевых клеток. ДНК выделена из опухолевой ткани, заключенной в парафин. Процедуру экстракции ДНК из парафиновых срезов тканей проводили с использованием набора реагентов QIAamp® DNA FFPE Tissue Kit (QIAGEN, Германия) после стандартной депарафинизации орто-ксилолом. При помощи набора

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

реагентов «EGFR RGQ PCR Kit (QIAGEN, Германия) проводили детекцию 29 соматических мутаций в гене EGFR с использованием термоциклера Rotor-Gene Q (QIAGEN, Германия).

Результаты: По нашим данным на Юге России у больных с аденокарциномой легкого общая частота мутаций в 19–21 экзонах гена EGFR составила 22,3%. Среди женщин мутации обнаружены у 30 (42,9±1,4%), у мужчин — у 9 (8,5±0,9%) ($p < 0,01$). Из них курящих было 2 и 4, некурящих — 27 и 2, курили ранее 1 и 3 соответственно. Таким образом среди больных, имеющих мутацию в гене рецептора EGFR, было 29 некурящих (74,4±2,6%), куривших ранее — 4 (10,3±2,6%), курящих — 6 (15,4±2,6%) ($p < 0,01$) (T-test Student).

Заключение: Полученные данные подтверждают «промежуточную» частоту встречаемости мутаций в гене EGFR в России по сравнению с Европой и Азией и корреляцию со статусом курения. Разница по полу обусловлена, скорее, высоким процентом некурящих женщин и низким — мужчин.

Перспективное наблюдательное исследование PREVENT по изучению подходов к терапии местнораспространенного рака предстательной железы (высокого риска) после хирургического или лучевого лечения

Алексеев Б.Я.¹, Матвеев В.Б.², Ведрова О.В.³

Место работы: ¹МНИОИ им. П.А. Герцена, Москва; ²РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва; ³АстраЗенека Россия, Москва

Эл. почта: olga.vedrova@astrazeneca.com

Цель: Рак предстательной железы занимает второе место по распространенности среди злокачественных новообразований у мужчин и пятое место среди ведущих причин смерти от рака у мужчин (6,6% от всех летальных исходов у мужчин). В Российской Федерации в 2012 г. было диагностировано 27046 новых случаев рака предстательной железы: в 48,4% случаев в стадии I–II, в 31,8% случаев в стадии III и в 17,8% — в стадии IV. Широкое внедрение определения уровня простатического специфического антигена (ПСА) в крови в целях диагностики привело к повышению частоты выявления клинически локализованного РПЖ на 20%. Тем не менее, почти 1/3 случаев вновь выявленного РПЖ признается местнораспространенным на момент диагностики. Местнораспространенный РПЖ диагностируют, когда опухоль выходит за пределы капсулы железы, но отсутствуют поражение лимфатических узлов или отдаленные метастазы. Однако более чем в 50% случаев существует риск рецидива опухоли после первичной терапии, следовательно, важно применить соответствующую основную и/или адъювантную терапию. Местнораспространенный РПЖ с высоким (Т3а или 8–10 баллов по шкале Глисона или ПСА > 20 нг/мл) и очень высоким (Т3б–Т4) риском рецидива после хирургического лечения или лучевой терапии является показанием к проведению адъювантной антиандрогенной терапии. В настоящее время отсутствует четкое представление о лечебных подходах российских онкоурологов в отношении адъювантной антиандрогенной терапии (в том числе относительно решения «наблюдать/назначать лечение») у пациентов с местнораспространенным раком предстательной железы высокого или очень высокого риска рецидива после простатэктомии или лучевой терапии. Это исследование позволит полу-

чить информацию, необходимую для лучшего понимания существующих подходов при выборе адъювантной гормональной терапии в этой группе пациентов, а также оценить клинические исходы через год наблюдения.

Методы: PREVENT — это многоцентровое, неинтервенционное, проспективное наблюдательное когортное исследование, призванное собрать данные из реальной клинической практики о ведении пациентов после хирургического лечения или лучевой терапии при местнораспространенном раке предстательной железы с высоким и очень высоким риском рецидива. Для описания подходов к терапии при местнораспространенном раке предстательной железы высокого и очень высокого риска рецидива будут собраны, в первую очередь, данные об адъювантной гормональной терапии, в случае ее применения: лекарственные средства, схемы назначения и дозы, длительность проведения, а также демографические данные, семейный анамнез, сведения о заболевании, диагностике и тактике лечения. В исследование планируется включить 200 пациентов из 30 центров Российской Федерации. Анализируемая популяция будет состоять из мужчин старше 18 лет, с гистологически подтвержденным диагнозом аденокарциномы предстательной железы, которые были идентифицированы, как имеющие местнораспространенный РПЖ с высоким и очень высоким риском рецидива, включенных в исследование в течение не более 3-мес после проведенной простатэктомии или лучевой терапии. В ходе исследования состоятся 2 визита: исходный визит и визит последующего наблюдения (через 1 год), когда будут собраны данные медицинского обследования (в соответствии с обычной практикой для данного диагноза), в том числе результаты определения уровней ПСА до, после и через год после простатэктомии/лучевой терапии, выполненного в местных лабораториях. Повышение уровня ПСА после радикальной простатэктомии/лучевой терапии (ПСА после лечения) может свидетельствовать о местном рецидиве и/или метастазировании. Повышение уровня ПСА > 0,2 нг/мл после оперативного лечения и повышение на > 2 нг/мл от наименьшего значения после лучевого лечения будет определяться как биохимическая прогрессия. Регистрационный номер исследования: NCT02155998.

Состояние желудочного кислотообразования у больных предопухолевыми заболеваниями и раком желудка

Матвеева Л.В., Зверева С.И., Мишанина Л.С.

Место работы: ФГБОУ ВПО «МГУ им. Н.П. Огарева», Медицинский институт, г. Саранск

Эл. почта: MatveevaLjubov1@mail.ru

Цель исследования: определить состояние кислотообразующей и кислотонейтрализующей функций желудка у больных с предраковыми состояниями и раком желудка. **Материалы и методы:** Было проведено комплексное обследование (дыхательный уреазный тест, эзофагогастродуоденоскопия с биопсией, рН-метрия, иммунологическое исследование) 40 больных раком желудка и 204 пациентов лечебно-профилактических учреждений г. Саранска с предопухолевыми заболеваниями желудка, 40 клинически здоровых лиц при получении их информированного согласия. Эндоскопическую рН-метрию больным раком желудка и 2-часовую внутрижелудочную рН-метрию больным с хроническим гастритом, язвенной

ЭПИДЕМИОЛОГИЧЕСКИЕ, ПОПУЛЯЦИОННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

болезню желудка, полипами желудка, клинически здоровым добровольцам проводили на аппарате ацидогастрометр-03 (АГМ-03) (ЗАО НПП «Исток-Система», г. Фрязино, Россия). Состояние кислотообразующей функции тела желудка и кислотонейтрализующей функции антрального отдела у обследованных оценивали, сравнивая со стандартизированными значениями рН.

Результаты: Среди клинически здоровых лиц нормацидное состояние кислотообразования определялось у 87,5%: базальный уровень рН тела желудка колебался от 1,6 до 2,0, при стимуляции — от 1,2 до 2,0, кислотонейтрализующая функция антрального отдела была компенсирована. У 5% обследованных регистрировалась гипоацидность: повышение базального рН тела желудка до 2,2, при стимуляции — до 2,1, функция ощелачивания была компенсирована. У 7,5% людей отмечалось увеличение кислотообразования в теле желудка: базальный уровень рН снижался до 1,3, кислотонейтрализующая функция антрального отдела была компенсирована.

Больные хроническим гастритом в зависимости от стадии атрофии, выявленной морфологически, были разделены на группы: 1-я группа — 42 пациента с хроническим неатрофическим гастритом, 2-я группа — 40 больных очагово-атрофическим гастритом, 3-я группа — 40 пациентов с распространенным атрофическим гастритом.

У 61,9% больных 1-й группы в базальных условиях регистрировалось нормацидное состояние желудка, кислотонейтрализующая функция антрального отдела желудка компенсировала увеличение кислотообразования. У 23,8% больных отмечалось повышение продукции соляной кислоты на фоне снижения ощелачивающей функции желудка. У 14,3% больных наблюдалось угнетение кислотообразующей (рН тела желудка 4,0–2,1) и кислотонейтрализующей (рН антрального отдела 4,8–2,2) функций желудка. Нормацидность желудка у больных поверхностным гастритом регистрировалась на 25,6% реже, чем у клинически здоровых лиц, снижение кислотообразования — на 9,3% чаще, тогда как его повышение наблюдалось чаще на 16,3%.

У 35% больных 2-й группы в базальных условиях регистрировалось нормацидное состояние желудка, кислотонейтрализующая функция антрального отдела желудка была компенсирована. У 65% больных наблюдалось угнетение кислотообразования: у 45% — гипоацидность, у 12,5% — субанацидность, у 7,5% — анацидность. Кислотонейтрализующая функция желудка была снижена (рН антрального отдела 4,9–4,0). Нормацидность желудка у больных очагово-атрофическим гастритом регистрировалась в 2,5 раза реже, чем у клинически здоровых лиц, тогда как снижение кислотообразования — в 13 раз чаще. У всех больных 3-й группы в базальных условиях наблюдалось угнетение кислотообразующей и кислотонейтрализующей функций желудка. Гипоацидность желудка регистрировалась у 52,5% больного, субанацидность — у 17,5%, анацидность — у 30% обследованных пациентов. Нормацидное и гиперацидное состояния желудка у больных хроническим распространенным атрофическим гастритом не определялись.

У 50% больных язвенной болезнью желудка наблюдалось усиление кислотообразующей функции тела желудка, сочетающееся с ослаблением кислотонейтрализующей функции антрального отдела желудка. У 42,9% больных в базальных условиях отмечалось снижение кислотообразования: у 31% — гипоацидное, у 11,9% — субанацидное состояние, сохраняющееся при стимуляции, ощелачива-

ющая функция была суб- и декомпенсирована. У 7,14% регистрировалась нормацидность при снижении кислотонейтрализующей функции антрального отдела желудка. При сравнении состояния желудочной кислотопродукции у больных язвенной болезнью желудка и клинически здоровых лиц был выявлен ряд особенностей. Нормацидность желудка у больных регистрировалась в 12 раз реже, чем у здоровых, в то время как гиперацидность — в 7 раз чаще. Снижение кислотообразования наблюдалось в 9 раз чаще, что указывало на развитие атрофии СОЖ.

У 7,5% больных 5-й группы в базальных условиях регистрировалось нормацидное состояние желудка, кислотонейтрализующая функция антрального отдела желудка компенсировала увеличение кислотообразования. У 92,5% больных наблюдалось угнетение кислотообразующей функции желудка: у 47,5% — гипоацидность, у 17,5% — субанацидность, у 27,5% больных с кишечной метаплазией и дисплазией СОЖ — анацидное состояние. Кислотонейтрализующая функция снижалась у 27,5% больных с полипами антрального отдела желудка, у остальных была компенсирована. Нормацидность у больных полипозом желудка регистрировалась в 11,7 раз реже, чем у клинически здоровых лиц, тогда как снижение кислотообразования — в 18,5 раз чаще.

У 85% обследованных больных раком желудка определялось снижение кислотности желудка: у 45% больных — состояние гипоацидности, у 15% — субанацидности, у 25% — анацидности. Нормацидность отмечалась у 10% больных, что было реже в 8,8 раза, чем у клинически здоровых лиц, в 6,2 раза, чем при неатрофическом гастрите, в 3,5 раза, чем при очагово-атрофическом гастрите. Гиперацидность определялась у 5% пациентов, что было реже в 1,5 раза, чем у клинически здоровых лиц, в 4,8 раза, чем при неатрофическом гастрите, в 5 раз, чем при язвенной болезни желудка.

Таким образом, статистических отличий по состоянию кислотообразующей и кислотонейтрализующей функций у больных раком желудка, распространенным атрофическим гастритом, полипозом желудка не обнаружено, что свидетельствует об общих патогенетических механизмах и подтверждает важную роль атрофии слизистой оболочки желудка в генезе данных заболеваний.

Прогноз продолжительности жизни больных гепатоцеллюлярной карциномой

Абоян И. А., Морозов А. Н., Бухарбаев Р. М., Сапов А. В.
МБУЗ Клинико-диагностический центр «Здоровье», Ростов-на-Дону, Россия.

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) относится к наиболее часто встречаемым разновидностям рака в мире, и составляет 5–8% от всех опухолей. Заболеваемость ГЦК в мире находится у мужчин на 5 месте и составляет 13,06; у женщин — на 8-м — 5,25 на 100 000 человек. Необходимой составляющей лечения этих больных является прогнозирование продолжительности жизни.

Цель: Провести сравнительный анализ достоверности прогностических шкал Okuda, 1985 г. и CLIP, 1998 г. в оценке продолжительности жизни больных гепатоцеллюлярным раком.

Материалы и методы: была проведена ретроспективная сравнительная оценка по шкале К. Okuda и системе CLIP средней продолжительности жизни десяти больных

ДИАГНОСТИКА

первичным печеночно-клеточным раком, подвергнутых резекциям печени и циторедуктивным вмешательствам (радиочастотная абляция опухолей) в КДЦ «Здоровье» с 2009 по 2013 гг. Средний возраст составил 54 ± 8 лет. По полу соотношение мужчин и женщин распределилось как 40 и 60% — соответственно. Выбор тактики лечения зависел от распространенности процесса. Так у четверых больных с поражением солидными очагами одной доли размером до 4 см в количестве не более двух выполнялась сегментарная резекция печени. Радиочастотная абляция выполнялась остальным шести пациентам у которых имело место билобарное поражение печени, но не более 4 очагов, размерами до 3 см. После хирургического лечения всем пациентам проводилась адъювантная системная химиотерапия.

Результаты: По шкале Okuda все десять больных были отнесены к I стадии гепатоцеллюлярной карциномы, прогнозируемая выживаемость для этих больных при отсутствии лечения должна была составить 8 месяцев, что совпало с фактической средней выживаемостью — $8,3 \pm 2,4$ месяцев. По системе CLIP из десяти пациентов для шести прогнозируемая выживаемость составила 16,5 мес. и для четырех — 7,5 месяцев. При изучении фактической выживаемости оперированных больных выявлено, что средняя продолжительность жизни составила в первой группе — 8,6 мес., а во второй — 4,6 мес., что существенно ниже прогноза по данной шкале.

Выводы: таким образом, по нашим данным большей прогностической информативностью и достоверностью обладает шкала Okuda. Кроме того, она является и более простой для реализации. Вместе с тем, следует отметить, что ни одна из существующих в настоящее время прогностических шкал не может претендовать на абсолютную точность вследствие чрезвычайного разнообразия проявлений злокачественных поражений печени и значительной функциональной «прочности» организма человека.

Ультразвуковые особенности трофобластической опухоли плацентарного ложа

Чекалова М. А., Мартусова Ю. С.

Место работы: Российский Онкологический Научный центр им. Н. Н. Блохина, Москва.

Эл. почта: jmartusova@gmail.com

Цель: Опухоль плацентарного ложа (ОПЛ) — редкий вариант трофобластических опухолей (ТО), характеризующийся достаточно медленным ростом, однако часто имеющий неблагоприятный прогноз вследствие резистентности к химиопрепаратам. Кроме того, опухолевый узел при этом заболевании часто достигает больших размеров, с разрушением всех оболочек стенки матки, что создает угрозу массивного внутрибрюшного кровотечения. Опухоль состоит из клеток промежуточного трофобласта, секретирующий маркер этого заболевания — плацентарный лактоген. Особенности развития, течения и, тем более, ультразвуковой картины ОПЛ изучены недостаточно. В то же время знание каких-либо отличительных сонографических характеристик данной опухоли могло бы помочь клиницистам своевременно определиться с правильным выбором тактики лечения таких

больных. Нами проведена первая попытка проанализировать данные ультразвуковых исследований пациенток с этой крайне редкой гистологической формой трофобластической болезни.

Материалы и методы: В настоящее исследование были включены 7 пациенток с верифицированной ОПЛ, наблюдавшиеся в РОНЦ за последние 10 лет. В одном из случаев опухоль была диагностирована через 2 мес после эвакуации пузырного заноса, у другой женщины — через 5 мес после срочных родов. В остальных случаях интервал между последней беременностью и манифестацией заболевания составлял от 2 до 5 лет. У всех больных в сыворотке крови определяли повышенный уровень плацентарного лактогена и нормальный либо невысокий уровень в-ХГЧ. 6 пациенткам после обследования была произведена экстирпация матки. В одном случае женщина поступила в РОНЦ с метастазами ТО в культе влагилица, по брюшине, в легких, в печени (после гистерэктомии в анамнезе). При оперативном вмешательстве у всех пациенток в полости матки обнаруживали опухолевый узел рыхлой, мягкой консистенции, темно-красного или бурого цвета, размером от 1,5 до 7 см. Ультразвуковое исследование проводилось в В-режиме, режиме цветового доплеровского картирования и энергетической доплерографии с использованием микроконвексных эндовагинальных датчиков. При исследовании оценивались локализация опухолевого узла по отношению отделам матки, другим тазовым органам и тканям, к полости матки и ее оболочкам, уточнялись структура, форма и контуры узла, его размеры, а также характер васкуляризации.

Результаты: При ультразвуковой томографии солидное узловое образование определяли либо только в полости (у 2 женщин), либо в полости и стенке матки (в 3 случаях). У двух из этих женщин узлы больших размеров распространялись вплоть до серозной оболочки. В одном из наблюдений опухоль определялась в средней и нижней трети матки с переходом на шейку, распространяясь из полости на обе стенки.

Опухолевые образования у всех пациенток имели несколько повышенную эхоплотность, неоднородную структуру за счет единичных жидкостных включений (диаметром до 1 см). Размеры опухолевых узлов составили в 2 случаях до 3-х см, у двух женщин — до 4,5 см, еще в 2 случаях — до 6,5–7,8 см в диаметре. Контуров их нечеткие, но достаточно ровные, форма округлая. При ЦДК в 4-х случаях определяли умеренно выраженную периферическую и внутриузловую васкуляризацию, у двух пациенток — только периферический кровоток, внутри узла сосудистые локусы не визуализировались. При доплерометрии кровотоков в сосудах опухоли характеризовался высокой скоростью и сниженным сопротивлением (PI — 0,46–0,6; RI 0,2–0,5). У пациентки с гистерэктомией в анамнезе и рецидивом опухоли узловое образование размерами 3,5x2 см определялось в культе влагилица, при этом структура его характеризовалась выраженной неоднородностью и активным кровотоком. В прикультевой области и по брюшине малого таза у этой больной визуализировались несколько метастатических узлов аналогичной структуры. В паренхиме печени определялся единичный гипоэхогенный очаг.

Заключение: Как и в случае с другими формами трофобластических опухолей, среди методов визуализации на первом месте при первичном обследовании и динамическом наблюдении пациенток с ОПЛ находится ультразвуковая диагностика. Это наиболее доступный, недорогой, безопасный для организма пациентки, но, в то же время,

ДИАГНОСТИКА

высокоинформативный метод, на современном этапе дающий возможность не только выявить первичную опухоль размером от 0,4 см в диаметре, но и на основании разработанных ультразвуковых критериев предположить ее гистологический вариант. По нашим данным, узловое образование при ОПЛ визуализировалось в полости матки с признаками инвазии в миометрий. Во всех наблюдениях структура опухолевого узла при ОПЛ была гиперэхогенной, солидной, с единичными кистозными полостями небольших размеров. При ЦДК и доплерометрии в опухоли регистрировали в основном умеренно выраженный, смешанный либо только периферический кровоток со сниженными показателями сосудистого сопротивления. По многим параметрам (эхоструктура узла, характер васкуляризации) УЗ-картина при ОПЛ аналогична таковой при хориокарциноме. Однако одним из дифференциально-диагностических различий между этими опухолями может быть локализация узла при ОПЛ преимущественно в полости матки, в то время как при хориокарциноме опухоль визуализируется чаще всего в стенке матки. В настоящее время методом выбора при ОПЛ остается хирургическое лечение, но в последние годы клиницисты все чаще прибегают к органосохраняющим операциям (гистеротомия) у больных молодого возраста. В этой связи ультразвуковое исследование не только может позволить своевременно предположить морфологический вариант ТО, но и дать возможность оценить расположение опухолевого узла по отношению к оболочкам матки, особенности его кровоснабжения для оценки операционного риска при гистеротомии.

Опыт применения эластографии при диагностике миометральной инвазии при раке тела матки

Колпакова М. Н., Чекалова М. А.

Место работы: ФГБУ «РОНЦ им.Н.Н.Блохина» РАМН, г. Москва

Эл.почта: maria.kolpakova.80@mail.ru

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями женского населения России рак тела матки занимает третье место (7,1%) и первую позицию среди злокачественных опухолей женских гениталий. В 2008 г. заболеваемость раком этой локализации составила 15,1 на 100 000 женщин, и продолжает увеличиваться. У большинства женщин (75–80%) с постменопаузальным кровотечением заболевание диагностируется на ранней стадии, когда оно еще не вышло за пределы матки. Знания многих параметров опухолевого процесса уже на дооперационном этапе всецело определяют решение проблемы адекватного и эффективного лечения рака эндометрия. В отличие от полипов и гиперплазии эндометрия, рак эндометрия характеризуется высокой плотностью соскоба при отдельном диагностическом выскабливании. Именно эти плотностные параметры возможно оценивать с помощью соноэластографии (СЭГ). Изменения структуры ткани матки под влиянием ультразвукового сигнала при эластографии отражаются в виде цветовой шкалы и могут быть представлены в форме количественных показателей. Нами проанализированы возможности соноэластографии при исследовании больных РТМ. В 2013–2014 гг. в консультативно-диагностическом отделении РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН обследовано 33 больных раком тела матки стандартным ультразвуковым методом. Средний возраст пациенток составил $53,8 \pm 1,8$ года, в периоде

постменопаузы находились более 50% женщин. Исследования проводились на ультразвуковом аппарате фирмы «Хитачи» (Япония) HI Vison 900. Данный УЗтомограф оснащен набором датчиков с программным обеспечением для проведения СЭГ. Эластограммы оценивались по компьютеризированной цветовой шкале, где степень жесткости соответствовала определенному цвету (мягкие ткани — красный и зеленый цвет, жесткие — синий), а также по стандартной балльной шкале жесткости, которые разработаны применительно к исследованию матки.

Из 33 полностью обследованных нами пациенток признаки инвазии при морфологическом исследовании выявлены у 26 (78,8%) женщин. У 22 (66,7%) больных результаты гистологического и ультразвукового исследований совпали (истинноположительные наблюдения). При этом при морфологическом исследовании у 14 (42,4%) пациенток выявлена глубокая инвазия опухоли в миометрий ($>1/2$ его толщины) и у 8 (24,2%) пациенток — менее $1/2$ толщины миометрия. Идентичные результаты получены при УЗИ. У 4 (12,1%) больных при УЗТ не было выявлено признаков инвазии опухоли в миометрий или инвазия установлена неточно (ложноотрицательные наблюдения). В 2-х (6,0%) случаях не выявлена инвазия до $1/2$ толщины миометрия (при гистологическом исследовании инвазия составила 0,1–0,2 см), в 1 (3,0%) случае нами не обнаружены признаки инвазии $>1/2$ толщины миометрия, а при гистологическом исследовании определена глубокая инвазия до серозного слоя матки. Еще в 1 (3,0%) наблюдении мы предполагали поверхностную инвазию (менее $1/2$ толщины миометрия), тогда как при гистологическом исследовании определена глубокая инвазия (более $1/2$ толщины миометрия). У 7 (21,2%) из 33 пациенток инвазия по результатам гистологического исследования не выявлялась, при этом в 5 наблюдениях данные УЗИ были аналогичными.

Показатели информативности при диагностике инвазии рака эндометрия в миометрий составили: показатели информативности УЗТ при определении наличия инвазии рака эндометрия в миометрий составили: точность-81,8%, чувствительность-66,7%, специфичность-71,4% соответственно. Положительная и отрицательная прогностические значимости составили 96,0% и 65,6% соответственно.

При стандартном УЗИ зона предполагаемой инвазии визуализировалась в виде гипоехогенного ободка. При соноэластографии область переходной зоны, соответствующая визуальной границе эндометрий/миометрий (по ультразвуковой картине соответствующая области гипоехогенного ободка), картировалась сине-зеленым цветом (вероятнее всего, данная зона соответствовала зоне инвазии опухоли эндометрия в миометрий). Миометрий в наших наблюдениях окрашивался преимущественно синим цветом. Неоднозначность и неоднородность картирования структуры опухоли, вероятно, обусловлены неоднородностью структуры самой опухоли, поскольку имеются участки более высокой и низкой плотности, участки некроза и кровоизлияний. О разнице в плотности тканей, как в самой опухоли, так и по сравнению с прилежащими тканями, свидетельствовали показатели коэффициентов жесткости. Так, внутри структуры опухоли, коэффициент жесткости варьировал от 0,61 до 4,3 и средний показатель жесткости составил 1,015. В сравнении с неизменным миометрием коэффициент жесткости определялся на уровне 0,7–8,05, средний коэффициент составил 2,3, преимущественно не превышая

ДИАГНОСТИКА

идентичные показатели в структуре самой опухоли. То есть, по нашим данным, только лишь отдельные участки в опухоли показывают высокую плотность. На границе с миометрием коэффициент жесткости фиксировался на показателях от 0,82 до 15,89, а средний показатель жесткости составил 6,08. Таким образом, в наших наблюдениях очевидна разница показателей жесткости тканей как внутри опухоли, так и на границе опухоли с миометрием, что подтверждает наши предположения о неоднородной структуре тканей как в самой опухоли, так и в зоне инвазии опухоли в миометрий.

Таким образом, СЭГ матки может оказаться дополнительным диагностическим тестом при диагностике местного распространения рака тела матки.

Роль ультразвуковой диагностики в комплексной диагностике рака молочной железы в условиях специализированного диагностического центра

Ионас Е.А., Шивилов Е.В., Мануйлова О.О., Арсланов Х.С., Гурьянова М.Б.

Место работы: ГБУЗ «Диагностический центр (Клиника женского здоровья) ДЗМ», г. Москва

Эл. почта: shivilov@yandex.ru

Цель исследования: оценить возможности ультразвуковой диагностики в комплексной диагностике рака молочной железы в условиях специализированного диагностического центра.

Материалы и методы: работа проводилась на аппарате Лоджик — 3 GE мультисекторным датчиком 8–10 МГц, проанализирован 361 случай верифицированного рака молочной железы (РМЖ) за 2010–2012 г.

Результаты: несмотря на разъяснительную работу врачей о необходимости самообследования, профилактических осмотров у специалиста, проведении маммографии, в клинической практике довольно часто приходится сталкиваться с местнораспространенными формами РМЖ. В нашей практике за 2010–2012 г — это 41% РМЖ, имеющий метастазы в аксиллярные лимфатические узлы (ЛУ), и 4,4% случаев имели метастазы в надключичные и подключичные ЛУ. Опухоль до 1,0 см на доклинической стадии развития выявлена в 16,6%, от 1,0 до 2,0 см — в 32,4%, от 2,0 до 3,0 см — 18,8%, от 3,0 до 4,0 см — 5,8%, более 4,0 см — 6,6%, иногда занимающую квадрант и два квадранта молочной железы, вплоть до субтотального поражения. При размере опухоли до 1 см метастазы в аксиллярных ЛУ выявлены в 11,6%, от 1,0 до 2,0 см — в 27,3%, более 2,0 см — в 66,6% случаев соответственно. При многоузловой форме РМЖ в 35 случаях (17,1%) при УЗИ выявлялись несколько очагов, мелкие «отсевы» до 0,5–0,8 см. У 15 пациенток РМЖ выявлен при выраженной ФКМ, поликистозе, при отсутствии изменений на маммограммах и при пальпации. В нашей практике РМЖ диагностирован у 2 беременных женщин, у 1 кормящей, у 5 пациенток до 30 и у 2 женщин до 35 лет. За три года работы были выполнены 595 тонкоигольных аспирационных биопсий (ТАБ) под контролем УЗИ. При подозрении на РМЖ выполнено 125 ТАБ и при подозрении на метастазы в регионарные ЛУ — 38 ТАБ. Верификация получена во всех случаях.

Основные УЗ-признаки злокачественности выявленного образования:

- гипоехогенное образование;
- нечеткие неровные контуры, либо четкие неровные контуры;
- вертикальная ориентация;
- неоднородность структуры;
- наличие микрокальцинатов;
- конвергенция связок Купера;
- нарушение горизонтальной ориентации подкожного жирового слоя и переднего листка расщепленной фасции, связь с кожей;
- дистальные акустические эффекты в виде акустической тени, асимметричная боковая тень;
- повышение эхогенности окружающих тканей за счет лимфоидноклеточной инфильтрации;
- распространение образования ретромаммарно, связь с кожей;
- наличие патологических сосудов в образовании: высокорезистентных, турбулентных, неправильно ветвящихся, деформированных, расположенных центрально и на периферии.

Выводы: УЗИ необходимо проводить во всех случаях РМЖ, даже если клинически и рентгенологически нет сомнений, и даже если есть цитологическая верификация опухоли, т.к. только при этом можно определить распространенность процесса и выявить мультицентрический рост опухоли. УЗИ позволяет уточнить данные, полученные при РМГ. УЗД является единственным способом диагностики РМЖ у беременных, кормящих и у женщин до 35 лет. Цитологическая верификация под УЗ-визуальным контролем возможна при любом размере и локализации выявленной опухоли.

Возможности компрессионной соноэластографии в ранней дифференциальной диагностике сторожевых лимфатических узлов у пациентов с раком молочной железы

Сафронова М.А.¹, Соловьев В.И.¹, Борсуков А.В.²

Место работы: Кафедра онкологии¹; проблемная научно-исследовательская лаборатория «Ультразвуковые исследования и малоинвазивные технологии»² Смоленской государственной медицинской академии

Эл. почта: mariya-safronova-85@mail.ru

Цель: оценить диапазон возможностей применения компрессионной соноэластографии лимфатических узлов аксиллярной области в ранней дифференциальной диагностике у пациенток с раком молочных желез

Материалы и методы: в предоперационный диагностический алгоритм обследования больных с диагнозом рак молочной железы, находящихся на обследовании в Смоленском областном онкологическом диспансере, к стандартному комплексу обследования было включено проведение компрессионной соноэластографии лимфатических узлов аксиллярных областей. В исследуемую группу были включены 23 пациентки различной возрастной категории от 41 до 75 лет. Исследование проводилось на аппарате Hitachi Preirus датчиком 7,5–12,5 МГц. На первом этапе проводилось базовое ультразвуковое исследование аксиллярных зон в В-режиме при положении пациентки лежа на спине и на боку с отведенной рукой. В данном режиме определялось состояние парамаммарных лимфатических узлов, расположенных во втором и третьем зубцах зубчатой мышцы. Проводилась оценка лимфатических узлов по следующим характерным параметрам: выявление лимфоузлов только на стороне опу-

ДИАГНОСТИКА

холевого образования молочной железы; выявление множественных лимфоузлов; измененной (округлой) формы лимфоузлы; нарушение внутренней экоструктуры; неравномерное утолщение кортикального слоя.

Далее проводили исследования в дополнительных режимах: цветное доплеровское картирование и энергетический доплер. На заключительном этапе выполняли компрессионную соноэластографию аксиллярных областей и при наличии лимфатических узлов проводили их пункционную биопсию с последующим цитологическим исследованием.

Результаты: при оценке проведенных мероприятий в В-режиме наиболее значимыми определились УЗ-признаки: экоструктура, форма и контуры образований, соотношение медуллярного и кортикального слоя. При цветном доплеровском картировании и энергетическом доплере информативными были такие признаки: тип и интенсивность кровотока, степень деформации сосудов. В зависимости от соноэластограмм лимфатические узлы аксиллярной области при раке молочной железы были распределены по типам Streip классификации.

При проведении компрессионной соноэластографии лимфатических узлов аксиллярной области выявлено 5 случаев реактивного лимфоаденита, которому соответствовал 2 эластографический тип. В остальных случаях метастатическое поражение лимфатического узла было подтверждено гистологически в процессе дальнейшего исследования, и соответствовали 4 и 5 типу. При анализе 5 случаев вошедших в 3 тип, метастатическое поражение было в 2-х случаях.

В качестве дополнительной методики дифференциальной диагностики увеличенных лимфатических узлов аксиллярной области относительная количественная оценка (определение коэффициента жесткости) имело диагностическое значение.

Вывод: введение компрессионной соноэластографии лимфатических узлов в комплекс обследования больных с раком молочной железы позволит увеличить информативность данных комплексного ультразвукового исследования, позволит формировать более точный диагноз по системе TNM на догоспитальном этапе обследования.

Эндоскопическая диагностика рака желудка в амбулаторно-поликлинических условиях

Мальшико С.С., главный врач, Шишков А.С., к.м.н., врач-эндоскопист, Кулеша И.А., зав. эндоскопическим центром, Лесковская С.В., врач-эндоскопист, Матейун Т.А., врач-онколог, Беларусь, г. Минск, 2-я центральная районная поликлиника.

*Место работы: 2-я центральная районная поликлиника
Эл. почта: sanata.md@mail.ru*

Цель исследования: определение возможностей, анализ трудностей и ошибок эндоскопического метода диагностики рака желудка в амбулаторно-поликлинических условиях.

Материал и метод: изучены результаты эндоскопических исследований у 52 больных раком желудка с уточненной стадией процесса в специализированных учреждениях г. Минска. Для эндоскопического исследования использовались видеоэндоскопы фирмы Фуджинон. Биопсия осуществлялась классическими щипцами от 2 до 8 фрагментов, в зависимости от ситуации.

Результаты: из 52 больных мужчин было 31 (59,6%),

женщин — 21 (40,4%). По возрасту распределение было следующим: до 30 лет 1 (1,9%) больной; 31–40 лет — 2 (3,9%); 41–50 лет — 6 (11,5%); 51–60 лет — 11 (21,2%); 61–70 лет — 19 (36,5%) и 71 и более лет было 13 (25,0%) больных соответственно. Как следует из приведенных данных мужчин было больше, а в возрастном аспекте рак желудка чаще встречался в возрасте от 50 лет и выше (82,7%).

После консультации и лечения в специализированных учреждениях, 1 стадия рака желудка установлена у 17 (32,7%) больных, 2-я стадия у 4 (7,7%); 3-я стадия у 7 (13,5%); 4 стадия у 22 (42,3%) и стадия не определена у 2 (3,9%) больных соответственно.

Эндоскопически диагноз рака желудка был утвердительно установлен у 30 (57,6%) больных, установлен, но с сомнением у 14 (27,0%) больных и не установлен, но подтвержден морфологически у 8 (15,4%) больных. Если рассматривать результаты эндоскопического исследования в разрезе стадий, то диагноз рака при 1 стадии установлен у 6 больных, высказано сомнение у 5 больных и ошибка допущена в 6 случаях. При 2-й стадии сомнительный диагноз установлен у 2-х больных и ошибочно у 1 больного. При 3-й стадии диагноз установлен у 7 больных, сомнений и ошибок не было. При 4-й стадии диагноз установлен у 17 больных и в 5 случаях высказано сомнение. Ошибки и сомнения в постановке диагноза возникли при язвенных формах рака и лишь у 2-х больных при полиповидном раке.

Следует отметить, что из 52 больных самостоятельно обратились 43 (82,7%) и 9 больных были направлены из других диспансерных групп с целью онкопоиска. Таким образом ни один больной не находился на диспансерном учете. Не смотря на то, что все больные обратились самостоятельно, тем не менее 1-я стадия была выявлена у 17 больных. Очевидно это связано с тем, что у большинства больных с 1-й стадией была язвенная форма рака, которая, как правило, сопровождается выраженной диспепсией, что и побудило больных обратиться в поликлинику.

Выводы:

1. Рак желудка, в представленной выборке, чаще встречается у мужчин и в возрасте старше 50 –ти лет.
2. Трудности в визуальной интерпретации признаков рака желудка встречаются как при 1-й, так и при 4-й стадиях и зависят от размеров местного поражения и выраженности характерных для рака признаков.
3. Чаще всего трудности возникают и ошибки допускаются при визуальной оценке признаков язвенных форм рака желудка.
4. Существующая система выявления раннего рака желудка неэффективна и требует значительной доработки или кардинального изменения.