ISSN 2224-5057

Международный ежеквартальный научно-практический журнал по онкологии.
Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (2015 г.).
Основан в августе 2010 г.

№ 4, спецвыпуск 1 – 2016 (21)
Русскоязычное издание

ЖУРНАЛ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ
MALIGNANT TUMOURS

Официальный печатный орган Российского общества клинической онкологии

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ
Благотворительный фонд содействия профилактике, диагностике и лечению онкологических заболеваний «Онкопрогресс» (Фонд «Онкопрогресс»)

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Бяхов М. Ю., д.м.н., профессор, ГБУЗ МКНЦ Департамента здравоохранения, г. Москва

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР
Носов Д. А., д.м.н., ФГБНУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, г. Москва

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА
Тюриков В. Г.
Руснак О. К.
Борисова Е. Н.
Хисамов А. А.

119021, Москва, а/я 1
тел. +7 499 686 02 37
+7 909 974-21-21

E-mail: info@oncoprogress.ru
www.malignanttumours.org

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций

СВИДЕТЕЛЬСТВО
ПИ № ФС77–57379 от 24.03.2014 г.
Распространяется среди членов Российского общества клинической онкологии бесплатно
Редакция не несет ответственности за достоверность информации, содержащейся в рекламных материалах
Выходит 4 раза в год
Формат 60x84/8 (42,75 п.л.)
Тираж 3000 экз.

© Фонд «Онкопрогресс»
При перепечатке материалов цитирование журнала обязательно

ОНКО ПРОГРЕСС

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ!

Представляем вам номер журнала «Злокачественные опухоли», который является сборником обзорных статей, тезисов и постеров по темам докладов участников XX Российского онкологического конгресса

Москва, 15-17 ноября 2016 г.

Материалы публикуются в редакции авторов

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ • EDITORIAL COUNCIL

С. А. Тюляндин, д.м.н., профессор, председатель редакционного совета
Л. В. Болотина, д.м.н.
О. А. Гладков, д.м.н., профессор
В. А. Горбунова, д.м.н., профессор
Н. В. Жуков, к.м.н.
Е. Н. Имянитов, д.м.н., профессор
М. В. Копп, д.м.н., профессор
В. М. Моисеенко, д.м.н., профессор
Д. А. Носов, д.м.н.
Р. В. Орлова, д.м.н., профессор
И. В. Поддубная, д.м.н., профессор
В. В. Птушкин, д.м.н., профессор
А. Г. Румянцев, д.м.н., профессор
Д. Л. Строяковский, к.м.н.
И. В. Тимофеев, к.м.н.
И. Е. Хатьков, д.м.н., профессор

S. A. Tjulandin, MD, PhD, DSc, Professor, Chairman of Editorial Board
I. M. Bolotina, MD, PhD, DSc
O. A. Gladkov, MD, PhD, DSc, Professor
V. A. Gorbounova, MD, PhD, DSc, Professor
N. V. Zhukov, MD, PhD
E. N. Imyanitov, MD, PhD, DSc, Professor
M. V. Kopp, MD, PhD, DSc, Professor
V. M. Moiseyenko, MD, PhD, DSc, Professor
D. A. Nosov, MD, PhD, DSc
R. V. Orlova, MD, PhD, DSc, Professor
I. V. Poddubnaya, MD, PhD, DSc, Professor
V. V. Ptushkin, MD, PhD, DSc, Professor
A. G. Rumyantsev, MD, PhD, DSc, Professor
D. L. Stroyakovskiy, MD, PhD
I. V. Timofeev, MD, PhD
I. E. Khatkov, MD, PhD, DSc, Professor

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ • EDITORIAL BOARD

Н. С. Бесова, к.м.н.
В. В. Бредер, к.м.н.
Н. В. Деньгина, к.м.н.
М. Г. Ефанов, д.м.н.
В. Г. Иванов, к.м.н.
Р. Е. Израилов, д.м.н., профессор
Л. М. Когония, д.м.н., профессор
А. Э. Протасова, д.м.н, профессор
Г. А. Раскин, к.м.н.
Д. Л. Ротин, д.м.н.
И. В. Рыков, к.м.н.
А. В. Снеговой, к.м.н.
К. В. Шишин, д.м.н.

N. S. Besova, MD, PhD
V. V. Breder, MD, PhD
N. V. Dengina, MD, PhD
M. G. Efanov, MD, PhD, DSc
V. G. Ivanov, MD, PhD
R. E. Izrailov, MD, PhD, DSc, Professor
L. M. Kogoniya, MD, PhD, DSc, Professor
A. E. Protasova, MD, PhD, DSc, Professor
G. A. Raskin, MD, PhD
D. L. Rotin, MD, PhD, DSc
I. V. Rykov, MD, PhD
A. V. Snegovoj, MD, PhD
K. V. Shishin, MD, PhD, DSc

ISSN 2224-5057

Международный ежеквартальный научно-практический журнал по онкологии.
Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (2015 г.).
Основан в августе 2010 г.

№ 4, спецвыпуск 1 – 2016 (21)
Русскоязычное издание

ЖУРНАЛ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ
MALIGNANT TUMOURS

СОДЕРЖАНИЕ

БИОПСИЯ СИГНАЛЬНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Криворотько П.В., Дашян Г.А., Палтуев Р.М., Зернов К.Ю., Бессонов А.А., Табагуа Т.Т., Комяхов А.В., Иванова О.А., Жильцова Е.К., Воротников В.В., Николаев К.С., Труфанова Е.С., Гиголаева Л.П., Хаджиматова Ш.М., Белобородова К.А., Артемьева А.С., Бусько Е.А., Новиков С.Н., Канаев С.В., Семиглазов В.Ф. 4

ТЕХНОЛОГИЯ БИОПСИИ СИГНАЛЬНОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ФЛУОРЕСЦЕНТНОЙ ЛИМФОГРАФИИ. ПРЕДВАРИТЕЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ
Портной С.М., Кузнецов А.В., Шакирова Н.М., Козлов Н.А., Масляев А.В., Карпов А.В., Кампова-Полевая Е.Б., Мистакопуло М.Г., Егоров Ю.С., Анурова О. А., Шендрикова Т.А. 9

МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ РАК АНАЛЬНОГО КАНАЛА: ВОЗМОЖНОСТИ ХИМИОТЕРАПИИ И ПЕРСПЕКТИВЫ
Федянин М.Ю 14

МЕСТО ХИМИОТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ ЛОКАЛИЗОВАННОГО РАКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Базин И.С., Покатаев И.А., Попова А.С., Базина И.В., Чихарева Я.Е. 20

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК, BCLC B: В ПОИСКАХ ОПТИМАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ. ИНТЕРВЕНЦИОННЫЕ РАДИОЛОГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ ГЦР
Виршке Э.Р., Косырев В.Ю., Долгушин Б.И. 26

ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫЙ РАК ПРОМЕЖУТОЧНОЙ СТАДИИ. BCLC B - ОФИЦИАЛЬНЫЕ РЕКОМЕНДАЦИИ, КАК СТРАТЕГИЯ БАЗИСНОГО ЛЕЧЕНИЯ И ТОЧКА ОТСЧЕТА В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НОВЫХ ПОДХОДОВ
Бредер В.В., Лактионов К.П. 29

К ВОПРОСУ О ТРАНСПЛАНТАЦИИ ПЕЧЕНИ У БОЛЬНЫХ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНОЙ КАРЦИНОМОЙ (КРАТКИЙ ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)
Новрузбеков М.С., Олисов О.Д. 36

МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ КЛИНИЧЕСКОГО ПРОГНОЗА ГЦР
Лазаревич Н.Л., Кривцова О.М., Сковородникова П.А. 40

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ ГЕПАТОЦЕЛЛЮЛЯРНЫМ РАКОМ BCLC B
Патютко Ю.И., Кудашкин Н.Е. 46

ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ИНФЕКЦИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ
Петухова И.Н., Дмитриева Н.В., Багирова Н.С., Григорьевская З.В., Шильникова И.И., Варлан Г.В., Терещенко И.В. 48

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ
Семиглазова Т.Ю., Ткаченко Г.А., Чулкова В.А. 54

ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ ПАЦИЕНТАМ С ОНКОПАТОЛОГИЕЙ И ИХ БЛИЗКИМ НА ЭТАПЕ ОКАЗАНИЯ СТАЦИОНАРНОЙ ПОМОЩИ
Костина Н.И., Кропачева О.С......59

СКРИНИНГОВЫЕ МЕРОПРИЯТИЯ ПО ПРОФИЛАКТИКЕ И РАННЕМУ ВЫЯВЛЕНИЮ РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ТАМБОВСКОЙ ОБЛАСТИ
Огнерубов Н.А., Милованов В.В., Иванников А.А.,Чанг В.Л., Коробова И.И., Белоусова Е.В. 64

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ ИЛИ ОБЛУЧЕНИЕ ВСЕГО ГОЛОВНОГО МОЗГА ПРИ МНОЖЕСТВЕННЫХ (>3 ОЧАГОВ) МЕТАСТАЗАХ: С ЧЕГО НАЧИНАТЬ ЛЕЧЕНИЕ?
Насхлеташвили Д.Р., Горбунова В.А., Бекяшев А.Х., Демидов Л.В., Харкевич Г.Ю., Банов С.М., Самойленко И.В., Барышников К.А., Орлова К.В., Утяшев И.А., Петенко Н.В., Маркина И.Г., Москвина Е.А., Медведев С.В......67

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ В СОЧЕТАНИИ С РАДИОХИРУРГИЕЙ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОЙ МОЗГ
Банов С.М., Смолин А.В., Насхлеташвили Д.Р., Бекяшев А.Х., Голанов А.В., Ветлова Е.Р......74

КОЛОКАНЦЕРОГЕНЕЗ: ОНКОИММУНОЛОГИЯ ЛОКАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ
Никипелова Е.А., Кит О.И., Шапошников А.В., Златник Е.Ю., Новикова И.А. 81

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ АНТИ –EGFR МОНОКЛОНАЛЬНЫМИ АНТИТЕЛАМИ В ЛЕЧЕНИИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА
Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А., Сторожакова А.Э. 87

ЭВОЛЮЦИЯ ЛЕЧЕНИЯ РАКА ТЕЛА МАТКИ
Нечушкина В.М., Мохов К.Ю., Кузнецов В.В......92

ИННОВАЦИОННЫЕ МЕТОДЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ОБЕСПЕЧЕНИЯ: СОГЛАШЕНИЯ О РАЗДЕЛЕНИИ РИСКОВ
Мельникова Л.С., Федяев Д.В., Герасимова К.В......99

ГИПЕРТЕРМИЧЕСКАЯ ИНТРАПЕРИТОНЕАЛЬНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ И БЕЗОПАСНОСТЬ СРЕДНЕГО МЕДИЦИНСКОГО ПЕРСОНАЛА
Залит Н.Н...... 103

ОСОБЕННОСТИ ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОГО ПЛОСКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ВЕРХНИХ ДЫХАТЕЛЬНЫХ
И ПИЩЕВАРИТЕЛЬНЫХ ПУТЕЙ
Агабекян Г.О., Азизян Р.И., Стельмах Д.К...... 104

БРАХИТЕРАПИЯ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ПИЩЕВОДА, КАК КОМПОНЕНТ РАДИКАЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ: ПРЕИМУЩЕСТВА И РИСКИ
Литвинов Р.П., Черных М.В., Нечушкин М.И., Гладилина И.А., Козлов О.В...... 109

ПАЛЛИАТИВНАЯ НЕФРЭКТОМИЯ: ВСЕ ЛИ БОЛЬНЫЕ НУЖДАЮТСЯ В ОПЕРАЦИИ?
Волкова М.И., Климов А.В., Черняев В.А...... 115

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ОНКОУРОЛОГИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ЧЕГО МЫ ДОБИЛИСЬ ЗА 20 ЛЕТ И КУДА ИДЕМ?
Давыдов М.И. ,Матвеев В.Б., Волкова М.И., Черняев В.А., Романов В.А., Калинин С.А., Комаров М.И...... 119

ЭФФЕКТИВНЫЙ АЛГОРИТМ ДИАГНОСТИКИ – КЛЮЧ К ОЦЕНКЕ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ ОПУХОЛИ ПЕЧЕНИ И ЭФФЕКТА ЛЕЧЕНИЯ
Медведева Б.М., Романова К.А......125

ТЕЗИСЫ 128

ПОСТЕРЫ 242

КРИВОРОТЬКО П. В., ДАШЯН Г. А., ПАЛТУЕВ Р. М., ЗЕРНОВ К. Ю., БЕССОНОВ А. А., ТАБАГУА Т. Т., КОМЯХОВ А. В., ИВАНОВА О. А., ЖИЛЬЦОВА Е. К., ВОРОТНИКОВ В. В., НИКОЛАЕВ К. С., ТРУФАНОВА Е. С., ГИГОЛАЕВА Л. П., ХАДЖИМАТОВА Ш. М., БЕЛОБОРОДОВА К. А., АРТЕМЬЕВА А. С., БУСЬКО Е. А., НОВИКОВ С. Н., КАНАЕВ С. В., СЕМИГЛАЗОВ В. Ф.

KRIVOROTKO P. V., DASHYAN G. A., PALTUEV R. M., ZERNOV K. U., BESSONOV A. A., TABAGUA T. T., KOMIAHOV A. V., IVANOVA O. A., ZHILTSOVA E.K, VOROTNIKOV V. V., NIKOLAEV K. S., TRUFANOVA E. S., GIGOLAEVA L. P., HADJIMATOVA SH.M., BELOBORODOVA K. A., ARTEMIEVA A. S., BUSKO E. A., NOVIKOV S. N., KANAEV S. V., SEMIGLAZOV V. F.

Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы

Цитирование: Криворотько П. В., Дашян Г. А., Палтуев Р. М., Зернов К. Ю., Бессонов А. А. и др. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, спецвыпуск 1. С. – 4–8.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1-4–8

Введение

За последние десятилетия в хирургическом лечении рака молочной железы появилась тенденция к органосохраняющему и все менее травматичному и калечащему этапу в многоступенчатой терапии этого заболевания. Выполнение подмышечной лимфодиссекции часто сопровождается такими осложнениями, как лимфостаз верхних конечностей, ограничение подвижности и болевые ощущения плечевого сустава, что, в ряде случаев, ведет к инвалидизации, при излечении от рака.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак молочной железы, биопсия сигнальных лимфоузлов

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России

Техника биопсии сигнальных лимфоузлов (БСЛУ) впервые была описана в 1994 году, ее целью являлась минимизация травматичности классической аксилярной лимфодиссекции (АЛД) [4]. В 2011 году были представлены результаты крупного мета-анализа, оценивавшего клиническую эффективность и безопасность метода БСЛУ. Всего в анализ вошли 8560 пациенток из 8 исследований [5,6,7,8,9,10,11,37] (группа БСЛУ = 4 301, группа АЛД – 4 259).Чувствительность метода определения БСЛУ варьировала от 93 до 97.1%, а частота ложно-отрицательного результата от 5 до 22.9%. Не было обнаружено статистически достоверных различий в показателях общей выживаемости, безрецидивной выживаемости и регионарного рецидивирования в исследуемых группах [38].

Высокая частота ложно-отрицательного результата (до 22.9%) заставляет задуматься о рисках, однако практические наблюдения указывают на частоту подмышечного рецидива после БСЛУ от 0 до 3% [5,6,8,10]. Как и предполагалось, постоперационная морбидность (лимфедема, онемение или парестезии, нарушение или ограничение подвижности руки) были существенно выше в группе пациенток, подвергшихся АЛД [38]. Частота лимфедемы снизилась с 10–20% до 5–7%, онемение руки/боль с 31% до 11% [39]. Долгосрочный период наблюдения показал, что БСЛУ ассоциирована с меньшей частотой осложнений, нежели АЛД [40].

Следует отметить, что основной принцип, на котором основывается процедура БСЛУ, заключается во введении в опухоль, окружающие опухоль ткани и/или в подкожную клетчатку, расположенную над опухолью, препарата-метки, который транспортируется по лимфатическим коллекторам к ЛУ, непосредственно связанному с первичным опухолевым очагом. Долгое время в качестве препарата метки использовались различные красители (лимфозурин, метиленовая синь и др.). Однако, невысокая точность исследований с мечеными красителями, связанная с трудностью визуализации глубоко расположенных СЛУ, или находящихся на значительном расстоянии от первичной опухоли, или локализованных за пределами подмышечной области послужила стимулом для поиска альтернативных путей их маркировки. На сегодняшний день, наиболее популярными препаратами-метками для проведения биопсии СЛУ являются коллоидные радиофармпрепараты (РФП), меченые 99тТс. Достаточно часто они используются самостоятельно или комбинируются с интраоперационным введением красителей [1,3].

ДУКТАЛЬНАЯ КАРЦИНОМА IN SITU

Аксиллярное стадирование при дуктальной карциноме in situ (DCIS) является предметом активного обсуждения, поскольку, по определению, такая опухоль не обладает способностью метастазировать ни в лимфоузлы, ни в другие органы, так как, в принципе, не имеет свойств инвазивности. При этом в литературе описывается минимальная частота

поражения лимфоузлов при DCIS. По всей видимости, это связано с наличием скрытых очагов инвазивного роста и/или участков микроинвазии. Для отдельных категорий пациентов с диагнозом DCIS БСЛУ может являться хорошей возможностью проведения точного стадирования, фактически микроинвазивного заболевания [12].

В 2008 году Intra [13] представил данные по изучению 854 случаев пациентов с DCIS. При морфологическом исследовании биоптатов и операционного материала ивазивный компонент не обнаруживался. Всем пациентам выполнялась лимфосцинтиграфия и БСЛУ. Метастазы в сигнальных лимфоузлах были обнаружены у 12 из 854 пациентов (1.4%), а изолированные опухолевые клетки еще у 4-х пациентов. Как показал многофакторный анализ, риск регионарного метастазирования не связан с гистологическим подтипом, наличием некроза, гистологической степенью злокачественности, статусом гормональных рецепторов, статусом рецепторов HER2, уровнем Ki67 и мультифокальностью. Только возраст (моложе 50 лет), клиническое проявление заболевания (опухоль выявленное при скрининге или пальпируемое новообразование) и размер опухоли (более 30 мм) представляются значимыми факторами риска локорегионарного метастазирования. В связи с этим, БСЛУ не должна считаться стандартной процедурой при лечении всех пациенток DCIS. Если отсутствие инвазивного компонента достоверно подтверждено (новообразование полностью удалено при эксцизионной биопсии или вакуум-аспирационной биопсии или даже трепан-биопсии), БСЛУ может не выполняться. Единственным показанием для выполнения БСЛУ при DCIS в соответствии с рекомендациями Европейского института онкологии (ЕИО), является неуверенность в отсутствии инвазивного компонента при исследовании залитого материала. Такое может наблюдаться при неполном иссечении новообразования в результате органосохраняющего лечения (позитивный край резекции или остаточные микрокальцинаты при послеоперационной маммографии) или при крупном солидном узле, а так же при мультифокальных кальцинатах, которые не были полностью удалены при вакуум-ассистированной биопсии. В таких случаях риск наличия инвазивного компонента связан с размером опухолевого узла и варьирует от 10 до 20% [14]. По мнению специалистов Европейского института онкологии во всех случаях, когда выполняется мастэктомия, показано выполнение БСЛУ с целью избежать повторной операции.

ПАРАСТЕРНАЛЬНЫЙ СИГНАЛЬНЫЙ ЛИМФОУЗЕЛ

Парастернальный сигнальный лимфоузел в старой классификации назывался интрамаммарным.

Присутствие парастернального сигнального лимфоузла по данным предоперационной лимфосцинтиграфии становится все более частой находкой в клинической практике [2]. Нет единого мнения относительно того, как интерпретировать информацию, полученную при биопсии парастернального сигнального лимфоузла при принятии решения о тактике хирургического лечения. Вопрос о том, необходимо ли выполнять аксиллярную лимфодиссекцию при наличии поражения парастернального сигнального лимфоузла, остается открытым. [15,16]

Крупное исследование под руководством Cox проводилось в Moffit Cancer Center [15]. Были ретроспективно изучены медицинские карты пациентов, проходивших лечение в период с 1994 по октябрь 2005 года. Из 15 000 пациентов, были выделены только пациенты с опухолью T 1-T 2. У 91 пациентки определялись парастернальные лимфоузлы, у 8 из них имелся изолированный парастернальный лимфоузел с метастатическим поражением и при этом отсутствовало поражение подмышечных лимфоузлов. У 18 из 91 пациентов имелось метастатическое поражение парастернального лимфоузла и поражение подмышечных лимфоузлов. У 62 пациентов (69%) имелось только поражение подмышечных лимфоузлов, парастернальные лимфоузлы были интактны. При сравнении пациенток с изолированным поражением парастернального лимфоузла и пациенток с N1 в аксиллярных лимфоузлах, было установлено, что последние имели значительно худший прогноз по показателям общей и безрецидивной выживаемости. Так же не было установлено взаимосвязи между изолированным поражением парастернального лимфоузла и аксиллярных лимфоузлов.

M. Intra и соавт. [17] произвели ретроспективный анализ данных 9632 пациентов, проходивших лечение в ЕИО с 2001 по 2006 гг., у 22 пациентов (0.2%) обнаруживалось клиническое вовлечение парастернальных лимфоузлов. В 4х случаях парастернальные лимфоузлы не были идентифицированы при выполнении хирургического вмешательства, в 3-х случаях хирург принял решение не иссекать его. В 15 случаях производилось одновременное иссечение сигнального лимфоузла в подмышечной области и парастернального сигнального лимфоузла. Позитивный парастернальный сигнальный лимфоузел был обнаружен у 6 пациентов, у 3-х из них поражение было менее 0.2 мм. У 9 пациентов парастернальный лимфоузел не был поражен. Подмышечные лимфоузлы не были поражены у всех 15 пациенток. В двух случаях при поражении парастернального лимфоузла и в 1 случае без поражения парастернального лимфоузла была произведена подмышечная лимфодиссекция и подмышечные лимфоузлы во всех случаях оказались непораженными. Спустя 24 месяца не отмечено ни одного случая регионарного рецидива.

Исходя из вышеуказанных данных, можно прийти к заключению, что при идентификации сигнальных парастернальных лимфоузлов и подмышечных лимфоузлов, необходимо проводить биопсию и тех и других, однако решение о необходимости выполнения полной аксиллярной лимфодиссекции должно базироваться исключительно на результатах исследования статуса сигнального подмышечного лимфоузла. При наличии позитивного парастернального лимфоузла без поражения подмышечных лимфоузлов аксиллярная лимфодиссекция не оправданна. При визуализации «горячего» лимфоузла по данным лимфосцинтиграфии рекомендуется его удаление при наличии технической возможности для уточнения стадии заболевания и оптимизации местного контроля. Исследование свежезамороженного материала в этом случае может не проводиться, так как от его результатов не изменится тактика в отношении аксиллярных лимфоузлов.

МУЛЬТИЦЕНТРИЧНЫЙ РМЖ

На сегодняшний день опубликовано несколько исследований, демонстрирующих частоту успешности выполнения, чувствительность и негативную предсказательную ценность, а так же точность БСЛУ при мультицентричном РМЖ. Она оказывается идентичной таковой при моноцентричном или унифокальном РМЖ [18,19]. В 2006 году Gentilini и соавт. [20] был опубликован отчет о лечении 42 пациенток с мультицентричным РМЖ. Все они подверглись БСЛУ, а аксиллярная лимфодиссекция выполнялась только при наличии поражения СЛУ. В 25 случаях использовалась однократная субареолярная инъекция, двойная перитуморальная инъекция РФП использовалась у 17 пациенток. Частота определения СЛУ была идентичной у пациенток, получивших одну или две инъекции. Ни одного случая аксиллярного рецидива в течение 24 месячного периода наблюдения не отмечено.

ПАЦИЕНТКИ С ПРЕДШЕСТВОВАВШИМ ХИРУРГИЧЕСКИМ ВМЕШАТЕЛЬСТВОМ НА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

В исследовании, проведенном в Миланском институте Viale и соавт [21] включавшем 4351 пациентов, факторами, ассоциированными с риском поражения сигнального лимфоузла, оказались размер опухоли и наличие перитуморальной инвазии в сосуды. Так же, в рамках проведенной данной группой работы была выделена когорта пациенток, проходивших лечение с 1997 года по 2004 г. г. и подвергшихся эксцизионной биопсии. БСЛУ выполнялась после введения радиофармпрепарата в область локализации рубца после предшествовавшего вмешательства. Сигнальный лимфоузел был идентифицирован в 99% случаев. В 70% случаев сигнальный лимфоузел не был поражен. Среди 161 пациентки с поражением сигнального лимфоузла, сигнальный лимфоузел оказывался единственным пораженным в 61,5% случаев. При среднем периоде наблюдения в 2 года, имели место 4 случая аксиллярного рецидива. Биопсия сигнального лимфоузла может быть выполнена даже после ампутации молочной железы (например, по поводу опухоли, ошибочно определенной как DCIS) при возникновении рецидива в коже. В 2007 году Intra [22] был опубликован отчет об успешном использовании БСЛУ у 4-х таких пациентов. В 2-х случаях сигнальный лимфоузел был не пораженным и лимфодиссекция не выполнялась.

ПРЕДШЕСТВОВАВШИЕ ЭСТЕТИЧЕСКИЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА НА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ

В ретроспективном исследовании Rodriguez Fernandez [23] были изучены результаты лечения 70 пациентов, подвергшихся БСЛУ по поводу РМЖ, развившегося после предшествовавшего эстетического вмешательства. У 50 пациенток ранее была выполнена аугментация, а у 20 – редукционная маммопластика. Лимфосцинтиграфия позволила идентифицировать сигнальный лимфоузел у всех 70 пациентов (100%). У 49 пациентов (65%) сигнальные лимфоузлы не были поражены. У 2-х пациентов (3%) были определены изолированные опухолевые клетки, у 23 (32%) имелось поражение лимфоузла, при этом у 5 из них – только микрометастатическое. После 19-месячного среднего периода наблюдения не было отмечено случаев аксиллярного рецидива. Таким образом, ни предшествовавшее хирургическое вмешательство с лечебной целью, ни эстетическая хирургия в анамнезе не являются противопоказанием для процедуры БСЛУ.

ПОВТОРНАЯ БИОПСИЯ СИГНАЛЬНОГО ЛИМФОУЗЛА

В 2007 году M. Intra опубликовал результаты проспективного исследования, проводившегося в период с января 2000 года по октябрь 2006. 65 пациентам с ипсилатеральным рецидивом инвазивного рака молочной железы без клинически пальпируемых аксиллярных лимфоузлов было предложено проведение хирургического лечения с повторной биопсией аксиллярных лимфоузлов [24]. У 47 женщин изначально имел место инвазивный РМЖ, у 18 – DCIS. Успешность идентификации сигнального лимфоузла в данной группе составила – 97% (сигнальный лимфоузел был определен у 63 пациенток). У 5 из этих 63, помимо аксиллярного лимфоузла определялся дополнительный лимфоотток: в надключичные л/у – у 1 пациентки, в парастернальные – у 4-х. Не выполнялась полная аксиллярная лимфодиссекция 57 пациенткам. По прошествии среднего периода наблюдения в 45 месяцев в данной группе не было документировано ни одного случая аксиллярного рецидива. Таким образом, вне зависимости от того, проводилась ли лучевая терапия, процент идентификации сигнального лимфоузла оставался высоким (97%).

БСЛУ У ПАЦИЕНТОК С РМЖ НА ФОНЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Симуляционное исследование [25] показало, что радиационная нагрузка для плода во время проведения процедуры лимфосцинтиграфии является минимальной. В настоящее время БСЛУ с использованием РФП предлагается беременным пациенткам во многих лечебных учреждениях. Gentilini [25] сообщает о 45 случаях лечения пациентов с РМЖ на фоне беременности в период с апреля 2001 по сентябрь 2007 года. Только в 12 случаях стадия заболевания позволяла выполнить БСЛУ. В 11 случаях беременность разрешилась рождением здорового ребенка. В 1 случае в возрасте 3х месяцев ребенку потребовалось хирургическое вмешательство по поводу врожденного порока сердца. Однако, этот порок был заподозрен по данным УЗИ на 21-й недели беременности, еще до проведения лимфосцинтиграфии и БСЛУ. В течение периода наблюдения (среднее значение – 32 месяца) не было отмечено случаев аксиллярного рецидива у пациенток без поражения лимфоузлов по данным БСЛУ.

ОПТИМАЛЬНОЕ ВРЕМЯ ПРОВЕДЕНИЯ БСЛУ, ДО ИЛИ ПОСЛЕ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ?

Неоадъювантная системная терапия широко применяется для лечения местно-распространенных процессов, но все чаще используется и при первично операбельном РМЖ [27]. Существующие рекомендации предлагают использовать биопсию сигнальных лимфоузлов при клиническом и/или гистологически/цитологически подтвержденном отсутствии метастатического поражения регионарных лимфоузлов до проведения системного лечения. В случае клинического поражения и/или обнаружения поражения по результатам цитологического/гистологического исследования биоптатов из лимфоузлов предлагается выполнять аксиллярную лимфодиссекцию после завершения неоадъювантной терапии [28, 29]. Тем не менее, вопрос оптимального времени выполнения вмешательства на подмышечной области остается объектом дискуссий.

Появляется все больше убедительных доказательств в пользу того, что БСЛУ может эффективно выполняться у пациенток с клинически N0 по итогам неоадъювантной терапии. У этой категории пациенток можно обойтись без дополнительного отдельного вмешательства. На сегодняшний день опубликовано 5 мета-анализов, оценивающих точность выполнения БСЛУ после неоадъювантной терапии [30–33]. Несмотря на то, что интерпретация данных ограничивается небольшим размером популяций, ретроспективным характером исследований и широким диапазоном вариабельности в результатах определения сигнального лимфоузла, частота идентификации и частота ложно-отрицательного результата оказались идентичными таковым у пациенток, подвергающихся БСЛУ до проведения системного лечения [34]. И, все же, необходимы дополнительные исследования проспективного характера, так как влияние системного лечения на лимфоотток подмышечной области остается мало изученным, как и механизмы регресса опухолевого поражения лимфоузлов. Ряд авторов предлагают обсуждать возможность БСЛУ после неоадъювантной терапии с пациентам, желающими избежать дополнительного вмешательства при изначальной клинической стадии N0.

Вторым противоречивым моментом является выполнение БСЛУ и отказ от аксиллярной лимфодиссекции у пациенток с клинической стадией N0 по результатам неоадъювантной

терапии. Одна из групп пациенток в клиническом исследовании SENTINA была представлена такой категорией больных (n=592). Частота обнаружения сигнального лимфоузла составила 80.1%, частота ложно-негативного результата – 14.2%. Хотя эти показатели оказались хуже, нежели у пациенток первично проходивших БСЛУ до проведения системного лечения, частота обнаружения повышалась при использовании комбинации краситель + РФП (87.7% против 77.4%), а частота ложно-отрицательного результата снижалась по мере увеличения числа удаленных и исследованных лимфоузлов (при 1 узле – 24.3%, при 2х – 18.5%, при 3х – 7.3%) [34]. Эти наблюдения поддерживаются данными исследования ACOSOG Z1071, проспективного многоцентрового исследования с участием пациенток с РМЖ с изначально подтвержденной стадией cN1. У этой категории после БСЛУ выполнялась аксиллярная лимфодиссекция. Частота ложно-отрицательного результата составила 12.6% при удалении 2х и более лимфоузлов. Частота ложно-отрицательного результата значительно снижалась при использовании двойного метода определения (10.8% против 20.3%) и при увеличении количества удаленных и исследованных лимфоузлов (2 узла – 21.1% против 9.1% при удалении более 3х л. у.) [35]. Однако, на сегодняшний день нет данных о качестве местного контроля, и даже при увеличении количества удаляемых лимфоузлов и использовании двойного метода идентификации, поэтому методику сегодня нельзя широко рекомендовать.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

С момента появления органосохраняющих операций биопсия сигнальных лимфоузлов при раке молочной железы – второе наиболее значимое достижение в хирургическом лечении. Биопсия сигнальных лимфоузлов стала стандартным способом регионарного стадирования у пациенток с РМЖ во всем мире. Данная процедура обладает таким же уровнем доказательности с меньшим количеством осложнений, улучшает качество жизни пациенток.

Выполнение этой менее инвазивной процедуры целесообразно по ряду причин:

1. Удаление лимфоузлов производится с целью точного стадирования, а не с лечебной целью.
2. Риск ложно-отрицательного результата не превышает 6%, а частота появления аксиллярных метастазов при негативном сигнальном лимфоузле оказалась еще ниже – 0.9% при среднем периоде наблюдения в 48 месяцев (по данным исследования когорты в 3548 пациентов [41].

Внедрение процедуры биопсии сигнальных лимфоузлов стало революционной инновацией на пути минимизации объема хирургического лечения. Как функциональная концепция, БСЛУ получила широкую доказательную базу и сегодня считается применимым методом во многих клинических ситуациях, при которых ранее она считалась не выполнимой. БСЛУ сегодня можно назвать золотым стандартом при хирургическом лечении раннего рака молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дашян Г. А., Криворотько П. В., Новиков С. Н., Крживицкий П. И., Донских Р. В., Рогачев М. В., Брянцева Ж. В., Труфанова Е.С, Канаев С. В., Семиглазов В. Ф. Биопсия сигнальных лимфатических узлов при раке молочной железы. Учебно-методическое пособие, СПб.: НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, 2015. – С. 17–30.
2. Канаев С. В., Новиков С. Н., Крживицкий П. И., Криворотько П. В., Семиглазов В. Ф., Ильин Н. Д., Брянцева Ж. В. Возможности ОФЭКТ-КТ в диагностике опухолевого поражения подмышечных лимфоузлов у больных раком молочной железы. Вопросы онкологии, 2014. N2. – С.51–56.
3. Семиглазов В. Ф., Канаев С. В., Криворотько П. В., Новиков С. Н., Жукова Л. А., Крживицкий П.И, Методические вопросы биопсии сигнальных лимфоузлов у больных раком молочной железы. Вопросы онкологии. 2013. Т. 59. № 2. С. 90–94.
4. Giuliano AE, Kirgan DM, Guenther JM, Morton DL. Lymphatic mapping and sentinel lymphadenectomy for breast cancer. Ann Surg. 1994;220:391–8. discussion 398–01.
5. Giuliano AE, Hunt KK, Ballman KV, Beitsch PD, Whitworth PW, Blumencranz PW, Leitch AM, Saha S, McCall LM, Morrow M. Axillary dissection vs no axillary dissection in women with invasive breast cancer and sentinel node metastasis. JAMA. 2011;305:569–575.
6. Krag DN, Anderson SJ, Julian TB, Brown AM, Harlow SP, Costantino JP, et al. Sentinel-lymph-node resection compared with conventional axillary-lymph-node dissection in clinically node-negative patients with breast cancer: overall survival findings from the NSABP B-32 randomised phase 3 trial. Lancet Oncol. 2010;11:927–933.
7. Canavese G, Catturich A, Vecchio C, Tomei D, Gipponi M, Villa G, Carli F, Bruzzi P, Dozin B. Sentinel node biopsy compared with complete axillary dissection for staging early breast cancer with clinically negative lymph nodes: results of randomized trial. Ann Oncol. 2009;20:1001–1007.
8. Purushotham AD, Upponi S, Klevesath MB, Bobrow L, Millar K, Myles JP, Duffy SW. Morbidity after sentinel lymph node biopsy in primary breast cancer: results from a randomized controlled trial. J Clin Oncol. 2005;23:4312–4321.
9. Veronesi U, Viale G, Paganelli G, Zurrida S, Luini A, Galimberti V, et al. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer: ten-year results of a randomized controlled study. Ann Surg. 2010;251:595–600.
10. Fleissig A, Fallowfield LJ, Langridge CI, Johnson L, Newcombe RG, Dixon JM, Kissin M, Mansel RE. Post-operative arm morbidity and quality of life. Results of the ALMANAC randomised trial comparing sentinel node biopsy with standard axillary treatment in the management of patients with early breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2006;95:279–293.
11. Zavagno G, De Salvo GL, Scalco G, Bozza F, Barutta L, Del Bianco P, Renier M, Racano C, Carraro P, Nitti D, GIVOM Trialists A randomized clinical trial on sentinel lymph node biopsy versus axillary lymph node dissection in breast cancer: results of the Sentinella/GIVOM trial. Ann Surg. 2008;247:207–213.
12. Yen TW, Hunt KK, Ross MI, Mirza NQ, Babiera GV, Meric-Bernstam F, Singletary SE, Symmans WF, Giordano SH, Feig BW, Ames FC, Kuerer HM. Predictors of invasive breast cancer in patients with an initial diagnosis of ductal carcinoma in situ: a guide to selective use of sentinel lymph node biopsy in management of ductal carcinoma in situ. J Am Coll Surg. 2005;200:516–26.
13. Intra, Mattia MD, Rotmensz, Nicole MSc, Veronesi, Paolo MD, Colleoni, Marco MD, Iodice, Simona MSc, Paganelli, Giovanni MD, Viale, Giuseppe MD, FRCPath, Veronesi, Umberto MD.

Sentinel node biopsy is not a standard procedure in ductal carcinoma in situ of the breast: the experience of the European Institute of Oncology on 854 patients in 10 years. Ann Surg. 2008;247:315–9.

14. Jackman RJ, Burbank F, Parker SH, Evans WP, 3rd, Lechner MC, Richardson TR, Smid AA, Borofsky HB, Lee CH, Goldstein HM, Schilling KJ, Wray AB, Brem RF, Helbich TH, Lehrer DE, Adler SJ. Stereotactic breast biopsy of nonpalpable lesions: determinants of ductal carcinoma in situ underestimation rates. Radiology. 2001;218:497–502.
15. Cox CE, Cox JM, Ramos D, Meade TL. Intramammary sentinel lymph nodes: what is the clinical significance? Ann Surg Oncol. 2008;15:1273–4.
16. Galimberti V, Veronesi P, et al. Stage migration after biopsy of internal mammary chain lymph nodes in breast cancer patients. Ann Surg Oncol. 2002;9:924–8.
17. Intra M, Garcia-Etienne CA, Renne G, Trifirò G, Rotmensz N, Gentilini OD, Galimberti V, Sagona A, Mattar D, Sangalli C, Gatti G, Luini A, Veronesi U. When sentinel lymph node is intramammary. Ann Surg Oncol. 2008;15:1304–8.
18. Shrenk P, Wayand W. Sentinel-node biopsy in axillary lymph-node staging for patients with multicentric breast cancer. Lancet. 2001;357:122.
19. Kumar R, Jana S, Heiba SI, Dakhel M, Axelrod D, Siegal B, et al. Retrospective analysis of sentinel node localization in multifocal, multi-centric, palpable, or non palpable breast cancer. J Nucl Med. 2003;44:7–10.
20. Gentilini O, Trifirò G, Soteldo J, Luini A, Intra M, Galimberti V, Veronesi P, Silva L, Gandini S, Paganelli G, Veronesi U. Sentinel lymph node biopsy in multicentric breast cancer. The experience of the European Institute of Oncology. Eur J Surg Oncol. 2006;32:507–10.
21. Viale G, Zurrida S, Maiorano E, Mazzarol G, Pruned G, Paganelli G, Maisonneuve P, Veronesi U. Predicting the status of axillary sentinel lymph nodes in 4,351 patients with invasive breast carcinoma treated in a single institution. Cancer. 2005;103:492–500.
22. Intra M, Veronesi P, Gentilini OD, Trifirò G, Berrettini A, Cecilio R, Colleoni M, Rietjens M, Luini A, Paganelli G, Veronesi U. Sentinel lymph node biopsy is feasible even after total mastectomy. J Surg Oncol. 2007;95(2):175–9. doi: 10.1002/jso.20670.
23. Rodriguez Fernandez J, Martella S, Trifirò G, Caliskan M, Chifti C, Brenelli F, Botteri E, Rossetto F, Rotmensz N, Rietjens M, Veronesi P. Sentinel node biopsy in patients with previous breast aesthetic surgery. Ann Surg Oncol. 2009;16:989–92.
24. Intra M, Trifirò G, Galimberti V, Gentilini O, Rotmensz N, Veronesi P. Second axillary sentinel node biopsy for ipsilateral breast tumour recurrence. Br J Surg. 2007;94:1216–9.
25. Gentilini O, Cremonesi M, Trifirò G, Ferrari M, Baio SM, Caracciolo M, et al. Safety of sentinel node biopsy in pregnant patients with breast cancer. Ann Oncol. 2004;15:1348–51.
26. Gentilini O, Cremonesi M, Toesca A, Colombo N, Peccatori F, Sironi R, Sangalli C, Rotmensz N, Pedroli G, Viale G, Veronesi P, Galimberti V, Goldhirsch A, Veronesi U, Paganelli G. Sentinel lymph node biopsy in pregnant patients with breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2010;37:78–83.
27. Kaufmann M, von Minckwitz G, Mamounas EP, Cameron D, Carey LA, Cristofanilli M, et al. Recommendations from an international consensus conference on the current status and future of neoadjuvant systemic therapy in primary breast cancer. Ann Surg Oncol. 2012;19:1508–1516.
28. Gradishar WJ, Anderson BO, Blair SL, Burstein HJ, Cyr A, Elias AD, et al.: NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN guidelines) Breast Cancer, version 1,2014.
29. Members of the German AGO Breast Committee.: Diagnosis and Treatment of Patients with Primary and Metastatic Breast Cancer. Guidelines of the AGO Breast Committee 2013.
30. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Carlos RC. Breast cancer sentinel node identification and classification after neoadjuvant chemotherapy: systematic review and meta analysis. Acad Radiol. 2009;16:551–563.
31. Xing Y, Foy M, Cox DD, Kuerer HM, Hunt KK, Cormier JN. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in patients with breast cancer. Br J Surg. 2006;93:539–546.
32. van Deurzen CH, Vriens BE, Tjan-Heijnen VC, van der Wall E, Albregts M, van Hilligersberg R, Monninkhof EM, van Diest PJ. Accuracy of sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients: a systematic review. Eur J Cancer. 2009;45:3124–3130.
33. Tan VK, Goh BK, Fook-Chong S, Khin LW, Wong WK, Yong WS. The feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy in clinically node-negative patients after neoadjuvant chemotherapy for breast cancer: a systematic review and meta-analysis. J Surg Oncol. 2011;104:97–103.
34. Morrow M, Dang CT. Sentinel node biopsy after neoadjuvant chemotherapy: a new standard for patients with axillary metastases? JAMA. 2013;310:1449–1450.
35. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. Lancet Oncol. 2013;14:609–618.
36. Kuehn T, Bauerfeind I, Fehm T, Fleige B, Hausschild M, Helms G, et al. Sentinel-lymph-node biopsy in patients with breast cancer before and after neoadjuvant chemotherapy (SENTINA): a prospective, multicentre cohort study. Lancet Oncol. 2013;14:609–618.
37. Gill G, SNAC Trial Group of the Royal Australasian College of Surgeons (RACS) and NHMRC Clinical Trials Centre Sentinel-lymph-node-based management or routine axillary clearance? One-year outcomes of sentinel node biopsy versus axillary clearance (SNAC): a randomized controlled surgical trial. Ann Surg Oncol. 2009;16:266–275.
38. Wang Z, Wu LC, Chen JQ. Sentinel lymph node biopsy compared with axillary lymph node dissection in early breast cancer: a meta-analysis. Breast Cancer Res Treat. 2011;129:675–689.
39. Rao R, Euhus D, Mayo HG, Balch C. Axillary node interventions in breast cancer: a systematic review. JAMA. 2013;310:1385–1394.
40. De Gournay E, Guyomard A, Coutant C, Boulet S, Arveux P, Causeret S, et al. Impact of sentinel biopsy on long-term quality of life in breast cancer patients. Br J Cancer. 2013;109:2783–2791.
41. Veronesi U, Galimberti V, Paganelli G, Maisonneuve P, Viale G, Orecchia R, Luini A, Intra M, Veronesi P, Caldarella P, Renne G, Rotmensz N, Sangalli C, De Brito Lima L, Tullii M, Zurrida S. Axillary metastases in breast cancer patients with negative sentinel nodes: a follow-up of 3,548 cases. Eur J Cancer. 2009;45:1381–8.

ПОРТНОЙ С. М., КУЗНЕЦОВ А. В., ШАКИРОВА Н. М., КОЗЛОВ Н. А., МАСЛЯЕВ А. В., КАРПОВ А. В., КАМПОВА-ПОЛЕВАЯ Е.Б., МИСТАКОПУЛО М.Г, ЕГОРОВ Ю. С., АНУРОВА О. А., ШЕНДРИКОВА Т. А.

PORTNOY S. M., KUZNETSOV A. V., SHAKIROVA N. M., KOZLOV N. A., MASLYAEV A. V., KARPOV A. V., KAMPOVA-POLEVAYA E.B., MISTAKOPULO M. G., EGOROV Y. S., ANUROVA O. A., SHENDRIKOVA T. A.

Технология биопсии сигнального лимфатического узла с использованием флуоресцентной лимфографии. Предварительные результаты

Цитирование: Портной С. М., Кузнецов А. В., Шакирова Н. М., Козлов Н. А., Масляев А. В. и др. Технология биопсии сигнального лимфатического узла с использованием флуоресцентной лимфографии. Предварительные результаты // Злокачественные опухоли.– 2016.– № 4, спецвыпуск 1. С.– 9–13.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1-9–13

Резюме

С целью изучения возможности биопсии сигнального лимфатического узла (СЛУ) методом флуоресцентной лимфографии с применением зелёного индоцианина оперированы 65 больных раком молочной железы (РМЖ) 0-III стадий, в том числе: 1) 8 больных РМЖ cTisN0M0; 2) 45 больных РМЖ cT1–4N0M0; 3) 12 больных РМЖ cT1–4N1–3M0 после эффективной системной терапии с неопределяемыми регионарными метастазами. Больным первой группы выполнялись биопсия СЛУ и мастэктомия с первичной реконструкцией. Дополнительная подмышечная лимфаденэктомия не производилась. Больным второй и третьей групп первым этапом операции выполнялась биопсия СЛУ, затем – органосохраняющая операция или радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц +/- первичная реконструкция молочной железы + подмышечная лимфаденэктомия I–II или I–II–III уровней. СЛУ были выявлены у 60 больных – 92%, не найдены в 5 случаях. В том числе в первой группе СЛУ был найден у 7, у всех – без метастатического поражения. Во второй группе СЛУ найден у 43 – в 96%. В 11 случаях из 43 обнаружены метастазы в СЛУ (26%). Ложноотрицательный результат 1 из 43 (2%). При РМЖ cT1–4N1–3M0 после эффективной системной терапии с исчезновением регионарных метастазов: из 12 таких больных СЛУ найден у 10 – в 83%. В 4 случаях из 10 обнаружены метастазы в СЛУ (40%). Ложноотрицательных результатов 0 из 10. Не было зафиксировано ни одного случая аллергических реакций или других побочных реакций при стандартном подкожном применении индоцианина. Флуоресцентный метод поиска СЛУ имеет свои технологические особенности: в большинстве случаев СЛУ не визуализируется через кожу, его нужно искать в ране, ориентируясь на ход лимфатического протока. Выполнение метода поиска от введения препарата до получения СЛУ занимает 15–30 минут. По нашей предварительной оценке, метод не уступает радионуклидному методу по частоте обнаружения СЛУ и частоте ложноотрицательных результатов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак молочной железы, биопсия сигнального лимфатического узла, зелёный индоцианин, флуоресцентная лимфография

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва.e-mail: sportnoj@yahoo.com

ВВЕДЕНИЕ

Gould EA et al. были первыми, кто обосновал и применил на практике хирургическую тактику биопсии сигнального лимфатического узла (СЛУ). У больных раком околоушной слюнной железы лимфатический узел, находящийся в месте слияния передней и задней лицевых вен, по наблюдению авторов являлся сигнальным. Приводятся сведения о 9 больных, оперированных в 1951–1957 гг. СЛУ удалялся и исследовался интраоперационно гистологически. При нахождении в нём метастаза, производилась радикальная шейная диссекция, если СЛУ не был поражён, диссекция не выполнялась. 4 больных, которым радикальная шейная диссекция не выполнялась, были прослежены от 2 до 8 лет без признаков рецидива [1].

Нахождение и морфологическая оценка статуса СЛУ,– лимфатического узла, первым воспринимающим лимфу от поражённого злокачественной опухолью органа, позволяют оценить вероятность метастатического поражения других лимфатических узлов. В случае отсутствия такого поражения,– с высокой степенью достоверности предвидеть отсутствие метастазов в последующих лимфатических узлах и отказаться от их удаления без ущерба для эффективности противоопухолевого лечения. Такова концепция биопсии СЛУ, изложенная R. Cabanas в 1977 г. Для поиска СЛУ у больных раком полового члена автор применял рентгеновскую лимфографию с использованием контраста, вводимого в лимфатический сосуд полового члена [2].

Рисунок 1. Ведение индоцианина зелёного (0 мин)

Рисунок 2. Получение изображения доминирующего пути лимфооттока (3 мин)

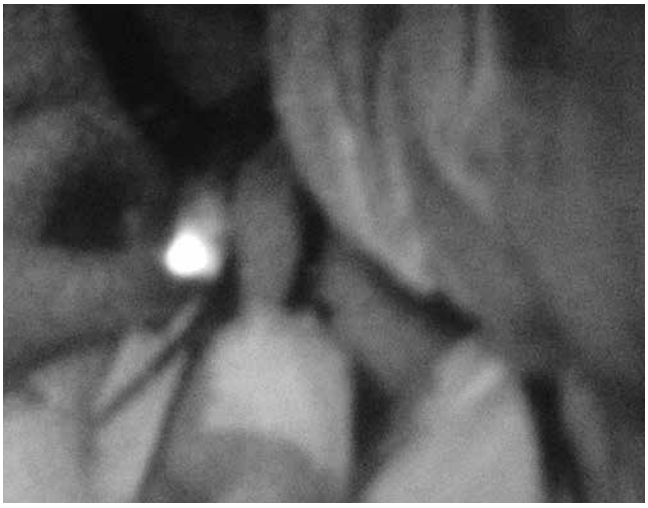

Рисунок 3. Флуоресцирующий узел в ране (6 мин)

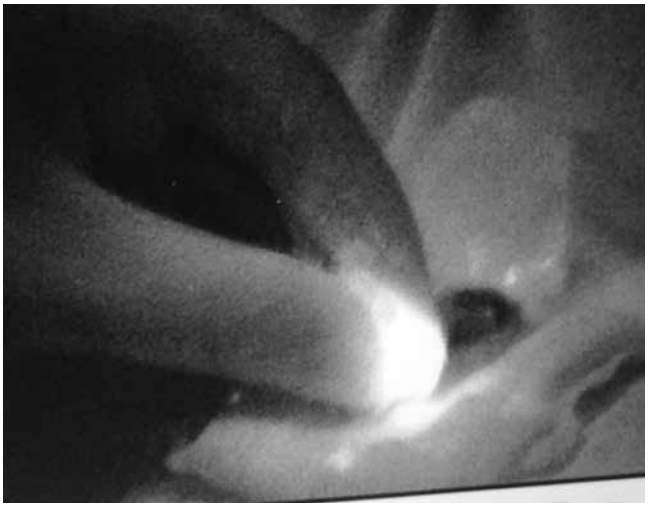

Рисунок 4. Флуоресцирующий узел на препарате (14 мин)

Применительно к раку молочной железы (РМЖ) речь идёт о сохранении подмышечных лимфатических узлов и предотвращении осложнений, связанных с подмышечной лимфаденэктомией: лимфатическим отёком верхней конечности, лимфатическим отёком молочной железы (при органосохраняющих операциях), нарушением кожной чувствительности на плече и в подмышечной области. Первоначально биопсия СЛУ применялась у больных РМЖ cT1–2N0M0, в настоящее время показания к её использованию ставятся значительно шире: она применима в тех случаях, когда по данным клинического обследования (пальпация, УЗИ ± тонкоигольная биопсия) отсутствуют признаки метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов исходно, то есть, cN0 (не ограничиваясь T1–2); либо после эффективной предоперационной системной терапии cN1–3→ «N0» [3]. Ещё одна клиническая группа, где применима биопсия СЛУ – протоковый рак in situ, особенно в ситуации, когда необходима мастэктомия. С одной стороны, у этих больных более высока вероятность обнаружения инвазивного компонента при плановом гистологическом исследовании всего препарата, с другой стороны, после мастэктомии невозможно выполнить биопсию СЛУ [4, 5].

Общепринятая в настоящее время технология поиска СЛУ основана на радионуклидной маркировке лимфатических узлов с использованием радиофармпрепаратов, включающих 99mTc. Средний размер частиц радиофармпрепарата может колебаться от 3 до 400 nm [5], однако использование частиц размером менее 100 нм позволяет более успешно находить СЛУ [6, 7]. Адекватность технологии поиска подтверждается высокой частотой обнаружения сигнального лимфатического узла (>90%) и низкой частотой ложноотрицательных заключений (<10%). К новым технологиям поиска СЛУ относится технология флуоресцентной лимфографии с использованием зелёного индоцианина. Флуоресцентная лимфография не уступает радионуклидной технологии по частоте нахождения СЛУ (94–100%), однако адекватность первой почти не оценена по показателю частоты ложноотрицательных заключений [8, 9, 10, 11, 12].

ЦЕЛЬ

Целью нашей работы было изучение возможности биопсии СЛУ методом флуоресцентной лимфографии с оценкой основных диагностических характеристик метода: частоты нахождения СЛУ и частоты ложноотрицательных ответов.

МАТЕРИАЛЫ МЕТОДЫ

Анализируются 65 больных РМЖ 0-III стадий, в том числе: 1) 8 больных cTisN0M0 с большой протяжённостью поражения молочной железы протоковым раком in situ; 2) 45 больных РМЖ cT1–4N0M0, из них 9 получали предоперационную химиотерапию или гормонотерапию; 3) 12 больных РМЖ cT1–4N1–3M0 после эффективной системной терапии с неопределяемыми регионарными метастазами. Больным первой группы выполнялись биопсия СЛУ и мастэктомия с первичной реконструкцией. Дополнительная подмышечная лимфаденэктомия не производилась. Больным второй и третьей групп первым этапом операции выполнялась биопсия СЛУ, затем – органосохраняющая операция или радикальная мастэктомия с сохранением грудных мышц +/- первичная реконструкция молочной железы + подмышечная лимфаденэктомия I–II или I–II–III уровней.

Зелёный индоцианин обладает способностью к флуоресценции. Пик поглощаемого излучения имеет длину волны около 780 нм, испускаемое излучение (в инфракрасном спектре) имеет длину волны около 830 нм. Флуоресценция проникает через ткани толщиной не более 10 мм. В качестве источника активирующего инфракрасного излучения и регистратора ответной флуоресценции использовалась камера PDE (Photo dynamic eye) фирмы Hamamatsu. Флуоресцентное изображение передавалось на экран компьютера.

Биопсия СЛУ производилась под наркозом как первый этап операции. Зелёный индоцианин в виде водного раствора (5 мг/мл) в объёме 2 мл вводился внутрикожно и подкожно по наружному краю ареолы молочной железы или над опухолью (рисунок 1). Через 2–5 минут можно было видеть флуоресцентное изображение лимфатического пути, идущего к подмышечной области (рисунок 2). Изображение на экране компьютера было видно в режиме реального времени, что позволяло зарисовывать на коже пациентки изображение лимфатического протока. Изображение лимфатического узла через не рассечённые ткани удавалось увидеть менее, чем в 10%. Место «обрыва» лимфатического протока, видимого сквозь кожу, являлось ориентиром для поиска СЛУ в глубине тканей подмышечной области. Для этого было необходимо рассечение, как минимум, кожи, подкожной клетчатки и поверхностной фасции (рисунок 3). Технической ошибкой, допущенной несколько раз, являлась попытка проследить ход флуоресцирующего лимфатического протока в ране. Повреждение протока приводило к излиянию индоцианина из протока в рану и беспорядочному прокрашиванию тканей. Для исключения подобной ошибки необходимо представить локализацию лимфатического узла, в который впадает лимфатический проток, и оперативный доступ к этому СЛУ осуществлять со стороны, противоположной впадению лимфатического протока в СЛУ. После удаления СЛУ контролировалась его флуоресценция (рисунок 4), в ране контролировалось наличие или отсутствие дополнительных лимфатических узлов как с помощью поиска флуоресценции, так и пальпаторно. И флуоресцирующие и пальпируемые лимфатические узлы расценивались как СЛУ и отправлялись на срочное гистологическое исследование по замороженным срезам с окраской гематоксилином и эозином. На собственно биопсию СЛУ уходило 15–30 минут и ещё такое же время на гистологическое исследование.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Прооперировано 65 больных РМЖ 0-III стадий. СЛУ были выявлены у 60 больных – 92%, не найдены в 5 случаях.

В частности, из 8 больных раком TisN0M0 СЛУ был найден у 7. У всех – без метастатического поражения и по срочному, и по плановому гистологическому исследованию. При гистологическом исследовании у 7 пациенток не было обнаружено элементов инвазивного рака в молочной железе. У одной пациентки при плановом гистологическом исследовании выявлен внутрипротоковый рак in situ G3 с формированием 5 узелков инвазивного рака (от 2 до 4 мм) неспецифического типа G2, в 3 СЛУ – без метастазов.

При раке cT1–4N0M0. Оперировано 45 больных, СЛУ найден у 43 – в 96%. В 11 случаях из 43 обнаружены метастазы в СЛУ (26%). Ложноотрицательный результат 1 из 43 (2%) обусловлен патоморфологическим этапом работы (в 1 из 3-х СЛУ при плановом исследовании выявлен метастаз до 4 мм, не найденный при срочном гистологическом исследовании). Если характеризовать собственно технологию поиска СЛУ, то ложноотрицательных результатов не было.

При РМЖ cT1–4N1–3M0 после эффективной системной терапии с исчезновением регионарных метастазов: из 12 таких больных СЛУ найден у 10 – в 83%. В 4 случаях из 10 обнаружены метастазы в СЛУ (40%). Ложноотрицательных результатов 0 из 10.

Побочные эффекты. Не было зафиксировано ни одного случая аллергических реакций или других побочных реакций при стандартном подкожном применении индоцианина.

ОБСУЖДЕНИЕ

Технология поиска СЛУ за прошедшие почти 40 лет эволюционировала, первой была рентгеновская лимфография [2], затем технология с использованием лимфотропных красителей, с 1992 г. по настоящее время – эпоха радиофармпрепаратов, содержащих 99mTc. Большинство методических вопросов отработано при исследованиях радионуклидной методики. Показано, что место введения лимфотропного препарата: перитуморально, подкожно над опухолью, периареолярно, внутрикожно в ареолу, субареолярно не имеют значения, любой из них позволяет осуществить успешный поиск СЛУ. Мультицентричность опухоли, предшествующая эксцизионная биопсия опухоли не мешают выполнению биопсии СЛУ [5]. Первое исследование диагностических возможностей поиска СЛУ в России с использованием радиофармпрепарата и красителя было успешным, частота обнаружения СЛУ составила 91,4%, ложноотрицательные ответы получены в 6,4% [13].

Успешность биопсии СЛУ у больных с N1–3→«N0» после эффективной системной терапии вызывает определённые сомнения. При заведомо поражённых лимфатических узлах наличие или отсутствие метастазов в том или ином лимфатическом узле после системной терапии зависит, по крайней мере, от двух процессов: a) от анатомо-функциональной последовательности лимфооттока и продвижения по этому пути опухолевых клеток и b) от наступления или не наступления полного морфологического регресса. Все технологии биопсии СЛУ оценивают только последовательность лимфооттока. По разным авторам у таких больных частота нахождения СЛУ колеблется от 82 до 98%, частота ложноотрицательных ответов от 9 до 25%, вероятность сохранения лимфатических узлов составляет 32–42% [14, 15, 16, 17, 18]. Причиной неудач считают нарушение распределения радиофармпрепарата в лимфатических узлах вследствие

блокирования оттока лимфы оставшимися метастазами или склеротическими изменениями в лимфатических узлах, развившимися после элиминации опухолевой ткани [18]. Выходом из ситуации являются рекомендации по забору 3 и более сигнальных лимфатических узлов, что обеспечивает снижение уровня ложноотрицательных заключений до 9,1% против 21,1% при биопсии 1–2 лимфатических узлов [18].

Из новых технологий поиска СЛУ можно отметить появление радиофармпрепарата, содержащего молекулу таргетного действия по отношению к Т-лимфоцитам и дендритным клеткам в лимфатических узлах [^{99}mTc-tilmanocept (Lymphoseek®)]. Такой механизм действия и малый размер частиц (7 нм) позволяет радиофармпрепарату быстро попадать в СЛУ и надолго там задерживаться [19, 5]. Технология с использованием наночастиц супер парамагнитного оксида железа оказалась не хуже по диагностическим возможностям, чем сочетание радиофармпрепарата с красителем [20].

Флуоресцентная лимфография является также относительно новой технологией. Первая публикация по применению индоцианина для поиска сигнального лимфоузла без использования эффекта флуоресценции относится к 1999 г. [21]. Успешное обнаружение СЛУ в 74% у 172 больных РМЖ. Первое использование индоцианина, основанное на флуоресцентной навигации, также было сделано японскими авторами. СЛУ был обнаружен в 94% [8]. По мнению Ballardini B. с соавторами флуоресцентный метод с индоцианином позволяет находить СЛУ в 99,6%. Флуоресцентная лимфография с индоцианином позволяет легко идентифицировать СЛУ с частотой не ниже, чем при использовании радиоактивных материалов и может использоваться как самостоятельный метод [11]. Флуоресцентная лимфография не уступает радионуклидной технологии по частоте нахождения СЛУ (94–100%) или превосходит её [8, 9, 10, 11, 12], однако характеристика флуоресцентной технологии не полна из-за недостатка сведений по показателю частоты ложноотрицательных заключений. Только в одной работе на небольшом количестве больных (серии по 21 и 13 пациенток) показано, что частота ложноотрицательных ответов составила 10% и 8% [22].

В нашем исследовании, несмотря на технические неудачи, связанные с освоением метода (3 случая не нахождения СЛУ из 5 были связаны с пересечением лимфатического протока и выходом индоцианина в ткани), частота нахождения СЛУ оказалась на приемлемом уровне,– 92%. По показателю ложноотрицательных ответов поиск СЛУ, основанный на флуоресцентной лимфографии, не давал осечек, 0 из 53 случаев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Флуоресцентный метод поиска СЛУ имеет свои технологические особенности: в большинстве случаев СЛУ не визуализируется через кожу, его нужно искать в ране, ориентируясь на ход лимфатического протока. Выполнение метода поиска от введения препарата до получения СЛУ занимает 15–30 минут. По нашей предварительной оценке, метод не уступает радионуклидному методу по частоте обнаружения СЛУ и частоте ложноотрицательных результатов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Gould EA, Winship T, Philbin PH, Kerr HH. Observations on a «sentinel node» in cancer of the parotid. Cancer. 1960; 13: 77–8.
2. R. Cabanas. An approach for the treatment of penile carcinoma. Cancer 39:456–466, 1977.
3. A. S. Coates, E. P. Winer, A. Goldhirsch, et al. Tailoring therapies – improving the management of early breast cancer: St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2015. Annals of Oncology 2015, 26:1533–1546.
4. Ansari B, Ogston SA, Purdie CA, et al. Meta-analysis of sentinel node biopsy in ductal carcinoma in situ of the breast. Br J Surg. 2008 May;95(5):547–54.
5. F. Giammarile, N. Alazraki, J. N. Aarsvold, et al. The EANM and SNMMI practice guideline for lymphoscintigraphy and sentinel node localization in breast cancer. Eur J Nucl Med Mol Imaging (2013) 40:1932–1947.
6. Петровский А. В., Афанасьева К. В., Гончаров М. О. и др. Использование различных радиофармпрепаратов при биопсии сторожевых лимфатических узлов у больных раком молочной железы. Радиационная онкология и ядерная медицина, 2013, № 1, 85–89.
7. Криворотько П. В., Канаев С. В., Семиглазов В. Ф. и др. Методологические проблемы биопсии сигнальных лимфатических узлов у больных раком молочной железы. Вопросы онкологии. 2015, 61, 3, 418–423.
8. Kitai T, Inomoto T, Miwa M, Shikayama T. Fluorescence navigation with indocyanine green for detecting sentinel lymph nodes in breast cancer. Breast Cancer 2005;12:211–215.
9. Hojo T, Nagao T, Kikuyama M, et al., Evaluation of sentinel node biopsy by combined fluorescent and dye method and lymph flow for breast cancer. Breast. 2010 Jun;19(3):210–3.
10. Wishart GC, Loh SW, Jones L, Benson JR. A feasibility study (ICG-10) of indocyanine green (ICG) fluorescence mapping for sentinel lymph node detection in early breast cancer. Eur J Surg Oncol. 2012 Aug;38(8):651–6.
11. Ballardini B, Santoro L, Sangalli C. et al, The indocyanine green method is equivalent to the ^{99}mTc-labeled radiotracer method for identifying the sentinel node in breast cancer: a concordance and validation study. Eur J Surg Oncol. 2013 Dec;39(12):1332–6.
12. Xiong L, Gazyakan E, Yang W, et al. Indocyanine green fluorescence-guided sentinel node biopsy: a meta-analysis on detection rate and diagnostic performance. Eur J Surg Oncol. 2014 Jul;40(7):843–9.
13. Л. З. Вельшер, Д. Н. Решетов, З. Р. Габуния, и др. Сторожевые лимфатические узлы при раке молочной железы. Маммология, 2007, № 1, 23–25.
14. Shen J, Gilcrease MZ, Babiera GV et al. Feasibility and accuracy of sentinel lymph node biopsy after preoperative chemotherapy in breast cancer patients with documented axillary metastases. Cancer. 2007 Apr 1;109(7):1255–63.
15. Newman EA Sabel MS, Nees AV et al. Sentinel lymph node biopsy performed after neoadjuvant chemotherapy is accurate in patients with documented node-positive breast cancer at presentation. Ann Surg Oncol. 2007 Oct; 14(10):2946–52.

16. J.– M. Classe, V. Bordes, L. Campion et al. Sentinel Lymph Node Biopsy After Neoadjuvant Chemotherapy for Advanced Breast Cancer: Results of Ganglion Sentinelle et Chimiothe'rapie Neoadjuvante, a French Prospective Multicentric Study J Clin Oncol 27:726–732.2008.

17. Alvarado R, Yi M, Le-Petross H. et al. The role for sentinel lymph node dissection after neoadjuvant chemotherapy in patients who present with node-positive breast cancer. Ann Surg Oncol. 2012 Oct;19(10):3177–84.

18. J. C. Boughey, V. J. Suman, E. A. Mittendorf, et al. Sentinel Lymph Node Surgery after Neoadjuvant Chemotherapy in Patients With Node-Positive Breast Cancer: The American College of Surgeons Oncology Group (ACOSOG) Z1071 Clinical Trial JAMA. 2013 October 9; 310(14): 1455–1461.

19. Vera DR, Wallace AM, Hoh CK. A synthetic macromolecule for sentinel node detection: (99m)Tc-DTPA-mannosyl-dextran. J Nucl Med. 2001;42:951–9.

20. Karakatsanis A, Christiansen PM, Fischer L, et al. The Nordic SentiMag trial: a comparison of super paramagnetic iron oxi de (SPIO) nanoparticles versus Tc(99) and patent blue in the detection of sentinel node (SN) in patients with breast cancer and a meta-analysis of earlier studies. Breast Cancer Res Treat. 2016 Jun;157(2):281–94.

21. Motomura K, Inaji H, Komoike Y, et al. Sentinel node biopsy guided by indocyanine green dye in breast cancer patients. Jpn J Clin Oncol 1999;29:604–607.

22. Murawa D, Hirche C, Dresel S, Hünerbein M. Sentinel lymph node biopsy in breast cancer guided by indocyanine green fluorescence. Br J Surg. 2009 Nov;96(11):1289–94.

ФЕДЯНИН М. Ю.

Метастатический рак анального канала: возможности химиотерапии и перспективы

Цитирование: Федянин М. Ю. Метастатический рак анального канала: возможности химиотерапии и перспективы // Злокачественные опухоли.— 2016.— № 4, спецвыпуск 1. С.—14–19.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1-14–19

Резюме

У 80–95% больных плоскоклеточный рак анального канала диагностируется в виде ранней или местно-распространенной стадии. Метастатическая болезнь выявляется только у 5–15 больных на момент постановки диагноза и 10–20% метастазы разовьются после окончания первичного химиолучевого лечения. В связи с этим, а также редкостью патологии доказательной базы по выбору системной терапии при метастазах рака анального канала в литературе крайне мало.

В данном обзоре литературы мы разберём современные стандарты лечения метастатического плоскоклеточного рака анального канала и результаты исследований последних лет по введению в схемы лечения препаратов нового класса — таргетной терапии и иммунотерапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак анального канала, химиотерапия, таргетная терапия, иммунотерапия

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Федянин Михаил Юрьевич – к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ России. г. Москва, e-mail: fedianinmu@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Только 12% больных на момент диагностирования болезни имеют отдаленные метастазы. В случае ранних стадий болезни метастазирование в дальнейшем разовьется еще у 10–20% пациентов [1,2]. Наиболее часто метастазами поражаются печень, реже — легкие, лимфатические узлы, брюшина и кости. Описаны метастазы рака анального канала в головной мозг [3]. Большинство лечебных опций при метастатической болезни в литературе представляют собой небольшие исследования или, вообще серии или единичные клинические наблюдения.

В ситуациях первичного диагностирования метастатического анального рака для определения тактики лечения рекомендуется проводить междисциплинарные консилиумы с участием лучевых терапевтов, хирургов, химиотерапевтов. Это необходимо в связи с определением лечебного воздействия не только на отдаленные метастазы, но и на первичную опухоль, которая зачастую в данных ситуациях носит симптомный характер.

Учитывая редкость патологии, обычно химиотерапевтические режимы эффективные при других плоскоклеточных раках (шейка матки, легкое), экстраполируют и на пациентов раком анального канала. Попытаемся разобраться какие режимы лечения можно применять у такой эксквизитной группы больных.

СТАНДАРТНАЯ ХИМИОТЕРАПИЯ

В международных рекомендациях можно встретить ссылку на применение только комбинации цисплатина и фторпиримидинов при метастатическом раке анального канала [4]. Данный режим химиотерапии рассматривается при прогрессировании после лучевой терапии на фоне митомицина и фторурацила. Наиболее крупные исследования с данной комбинацией включают 18–19 больных, показывая частоту достижения объективного эффекта со стороны проявлений болезни в 65% [5, 6]. Рекомендуемые дозы: цисплатин 100 мг/м^2 в/в капельно 2 день, 5-фторурацил 1000 мг/м^2 в сутки в виде непрерывной в/в инфузии 1–5 дни 1 раз в 4 недели. В среднем удается провести 4 курса терапии. В исследовании Ajani с соавторами у 2 из 3 пациентов, которым проводилась терапия фторпиримидинами и цисплатином, прогрессирование болезни не наблюдалось в течение более 17 месяцев [7]. При ретроспективном анализе опыта лечения больных метастатическим раком анального канала в госпитале MD Anderson, 53 пациентам назначалась химиотерапии с включением препаратов платины. Среднее число курсов лечения составило 3 цикла. При медиане наблюдения 18 месяцев медиана выживаемости без прогрессирования составила 19 недель, а продолжительности жизни — 38 месяцев [8]. Чаще всего среди токсических реакций на данном режиме химиотерапии встречаются: мукозиты, тошнота, рвота, диарея, нейтропения, периферическая полинейропатия и электролитные расстройства [9].

Учитывая, что в двух небольших исследованиях II фазы показана возможность замены инфузии 5-фторурацила в схеме Negro на капецитабин [10, 11]. То такой подход, думается, оправдан и при метастатической болезни. При назначении химиотерапии, следует помнить, что предшествующее облучение, а также, инфицирование ВИЧ, будет определять повышенный риск развития тяжелой степени гематологической токсичности [12]. Это требует от химиотерапевта уже с первого курса редуцировать дозы химиопрепаратов, и/или назначать препараты ряда Г-КСФ.

Еще один режим, эффективный при терапии больных плоскоклеточным раком легкого и раком шейки матки — комбинация паклитаксела и препаратов платины. Однако эффективность данной схемы при раке анального канала

остается не до конца изученной. В 2014 году были опубликованы результаты применения сочетания паклитаксела и карбоплатина у 14 больных метастатическим раком анального канала. Среднее число курсов терапии составило 4. Частота объективных эффектов — 62%, при этом полный эффект был зарегистрирован у 2 больных. У 3 пациентов развились явления периферической полнейропатии 3 степени, а инфекционные осложнения и гематологическая токсичность 3 степени отмечены 3 и 4 больных, соответственно, еще у 1 пациента отмечена диарея 3 степени выраженности. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 4,6 месяцев, медиана продолжительности жизни — 10,5 месяцев [13].

В монорежиме назначение паклитаксела при метастатическом раке анального канала в 1–2 линии терапии приводит к объективным эффектам у 57–60% больных, в серии пациентов из 5–7 больных [14, 15]. Эффективность другого представителя препаратов таксаного ряда — доцетаксела была изучена у 8 больных в комбинации с цисплатином и фторурацилом. Такой подход привел к полному эффекту у 50% больных, включенных в исследование, при одногодичной общей выживаемости в 62,5% [16].

Hainsworth с соавторами оценил эффективность и токсичность комбинации паклитаксела 200 мг/м^2 в/в капельно 1 и 22 день, карбоплатина AUC5–6 в 1 и 22 дни и 5-фторурацила 225 мг/м^2 в сутки в виде непрерывной в/в инфузии 1–36 дни (1 раз в 6 недель, до 4 курсов) у 60 пациентов с плоскоклеточным раком различных локализаций, включая 4 больных раком анального канала. Режим лечения оказался токсичным: ¾ степень гематологических осложнений развилась у 48%, диарея — у 17% и мукозиты — у 28% больных. Однако, частота объективных эффектов составила 90%, при этом полный эффект достигнут у четверти больных, двое из которых имели рак анального канала. Медиана длительности эффекта составила 26 месяцев [17]. Еще один ретроспективный анализ, результаты которого были опубликованы в 2016 году, включил данные по 13 больным. После выявления метастатической болезни двое пациентов не получали системного лечения, семи пациентам были проведены две линии терапии, а четверым только одна линия. В среднем пациенты получили 4,7 курсов. Объективный эффект зарегистрирован у 62% больных, при этом двое пациентов достигли полного эффекта. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 4,6 месяца, а продолжительности жизни — 10,5 месяцев. Авторы работы отметили, что наиболее эффективной в их практике оказалась комбинация именно карбоплатина и паклитаксела [18].

Добавление ифосфамида в схему паклитаксела и цисплатина реализовалось в достижение объективного эффекта у всех 3 больных, вошедших в анализ [19].

В случае если пациент ранее не получал митомицин, при развитии метастазов можно рассматривать возможность назначения комбинации митомицина с фторпиримидинами [20]. Однако данных по улучшению выживаемости на данном режиме недостаточно, в литературе представлено сообщение, что у 3 из 8 пациентов, назначение митомицина и фторурацила в первой линии терапии привело к уменьшению проявлений опухолевого процесса, уменьшению интенсивности болевого синдрома и улучшению соматического статуса [21].

В 80–90 годы изучалась активность блеомицина, винкаалкалоидов и доксорубицина при раке анального канала. Так Wikling с соавторами сообщил о достижении объективного ответа у 20% (3/15) больных метастатическим раком анального канала при применении комбинации высоких доз винкристина, блеомицина и метотрексата [22]. Комбинация же митомицина, цисплатина и доксорубицина показала более обнадеживающие результаты — объективный эффект зарегистрирован у 60% больных (12/20) в первой линии лечения. В качестве второй линии, двум, не ответившим больным на предыдущий режим химиотерапии, была назначена схема блеомицин с ломустином. Медиана продолжительности жизни всех больных, включенных в исследование, составила 15 месяцев, медиана выживаемости без прогрессирования — 8 месяцев. Отмечена значительная гематологическая токсичность [23].

Комбинации цисплатина с блеомицином и винбластином, а также цисплатина, винбластина, доксорубицина и метотрексата привели к развитию объективного эффекта у 5 из 17 и 2 из 7 пациентов соответственно [24].

На вопрос что лучше назначить — цисплатин с фторпиримидинами или паклитаксел с препаратами платины в отсутствие проспективно проведенных сравнительных исследований может ответить ретроспективный анализ, проведенный Eng с соавторами. Исследователи сравнили 3 группы больных метастатическим раком анального канала: 42 пациента получали цисплатин и фторурацил, 24 пациента — паклитаксел и карбоплатин, еще 11 пациентов — другие режимы химиотерапии. Медиана выживаемости без прогрессирования была статистически не значимо выше в группе пациентов, получавших цисплатин с фторурацилом: 8 месяцев против 4 месяцев в группе с паклитакселом. Объективный эффект также был выше в группе с цисплатином и фторурацилом: 57% против 33%. Авторы отметили, что, если тактика ведения пациентов обсуждались на мультидисциплинарных консилиумах, таким больным чаще удаляли резидуальные метастатические очаги. Именно эти пациенты значимо выигрывали в выживаемости без прогрессирования: 16 месяцев против 5 месяцев, и продолжительности жизни: 53 месяца против 17 месяцев, если проводилась только химиотерапия [25]. В настоящее время проводится проспективное сравнение эффективности режимов цисплатина с фторурацилом и паклитаксела и карбоплатина в рамках рандомизированного исследования II фазы InterAACT (NCT02051868) [26]

При анализе ретроспективного материала за последние 15 лет, Boland с соавторами удалось найти данные по 31 больному метастатическим раком анального канала. Наиболее часто в лечении применялся режим химиотерапии цисплатин и фторурацил — у 24 пациентов, реже — паклитаксел — у 10 больных в монорежиме и у 6 пациентов в виде комбинации с цисплатином, 7 пациентам проводилась терапия с анти-EGFR моноклональными антителами. При этом среднее время терапии на комбинации цисплатина и фторурацила составило 4 месяца, при применении цисплатина с паклитакселом — также 4 месяца, на монотерапии паклитакселом — 2,43 месяца, добавление же анти-EGFR антител привело к среднему времени терапии в 3,4 месяца. При этом медиана продолжительности жизни для всей группы больных составила 44,1 месяцев [27].

Таким образом, если говорить о классической химиотерапии, в арсенале химиотерапевта при метастатическом раке анального канала находятся комбинации препаратов платины с фторпиримидинами или паклитакселом. У пациентов с низким соматическим статусом можно рассмотреть назначение паклитаксела в виде еженедельных введений. При длительно текущей болезни можно иметь в виду менее изученные режимы с доксорубицином, ифосфамидом или блеомицином.

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ

При изучении молекулярных особенностей образцов плоскоклеточного рака анального канала, зачастую удавалось выявить в клетках опухоли гиперэкспрессию гена EGFR [28, 29]. При этом мутации в генах KRAS или BRAF — события

крайне редкие в клетках рака анального канала [30, 31]. Такая биологическая особенность опухоли заставила исследователей уделить внимание моноклональным антителам к EGFR, особенно в контексте эффективности цетуксимаба при плоскоклеточном раке головы и шеи. Правда, исследования добавления цетуксимаба к химиотерапии при раке анального канала в большинстве своем ограничены работами по химиолучевому воздействию при не метастатических стадиях. Первое исследование по сочетанию цетуксимаба с цисплатином, фторурацилом и лучевой терапией было остановлено досрочно в связи с выраженной токсичностью изучаемого режима (ТЭЛА, лучевые дерматиты, диарея), несмотря на высокую частоту объективных эффектов, наблюдаемую у 95% больных [32]. Аналогичное исследование ACCORD16 также было приостановлено в связи с непереносимой токсичностью [33]. Набор больных еще в одно исследование с цетуксимабом было остановлено в связи с неэффективностью лечения [34]. Несмотря на полученные результаты при изучении цетуксимаба, в 2011 году было инициировано исследование по комбинации панитумумаба, еще одного моноклонального антитела к EGFR, с химиолучевой терапией и консолидирующей химиотерапией при раке анального канала [35], которое в настоящий момент продолжается. Результаты другого исследования комбинации панитумумаба с митомицином и фторурацилом на фоне лучевой терапии были представлены в виде тезисов в 2014 году. В исследование было включено 58 больных, результаты были проанализированы на 36 пациентах: к 24 неделе наблюдения полный эффект зарегистрирован только у 55% больных, у 20% больных выявлено прогрессирование болезни. При этом режим оказался довольно токсичным — осложнения ¾ степени были зарегистрированы у 92% пациентов [36].

Интересные результаты были получены при комбинации цетуксимаба в монорежиме или в комбинации с иринотеканом у небольшой группы больных или в виде клинических случаев с метастатическим плоскоклеточным раком анального канала, в частности при отсутствии мутации в гене KRAS. Так комбинация иринотекана и цетуксимаба привела к развитию объективного эффекта у 3 из 7 больных, и медиане выживаемости без прогрессирования — 6 месяцев [37–40]. Также Barmettler с соавторами сообщил о выраженном эффекте у пациента с диким типом гена KRAS на режиме FOLFIRI+цетуксимаб [41]. Bamba с соавторами, применяя комбинацию панитумумаба на фоне чередования режимов FOLFOX (3 курса), FOLFIRI (3 курса), у пациента с поражением легких, и достиг полного исчезновения метастазов, уменьшения размеров первичной опухоли, что в дальнейшем позволило выполнить органосохранное лечение [42].

Если рассматривать активность антиангиогенной терапии при раке анального канала, особенно в контексте эффективности добавления бевацизумаба к химиотерапии у больных раком шейки матки, следует отметить результаты успешного лечения больного комбинацией FOLFOX с бевацизумабом, правда с гистологическим вариантом — аденокарцинома [43]. Других работ по изучению антиангиогенной терапии при плоскоклеточном раке анального канала в литературе не представлено.

Небольшое число проспективных исследований и ограниченность стандартов лечения больных метастатическим раком анального канала, определяет необходимость обратиться к результатам I фаз исследования, где изучаемый препарат или комбинация показывала эффект у больных с данной редкой нозологий.

В клетках плоскоклеточного рака анального канала выявлено повышение содержания фосфорилированной формы AKT, а также высокая экспрессия MDM2 (негативного регулятора p53). Считается, что активация PIK3CA-AKT-mTOR сигнального пути является важной составляющей канцерогенеза при анальном раке [44]. Активация mTOR реализуется в фосфорилирование субъединицы p70 рибосомальной S6 киназы и 4E-BP1 (eukaryotic initiation factor 4E binding protein 1). Именно фосфорилирование 4E-BP1 отмечено в опухолевых клетках, инфицированных HPV [45]. Также мутация гена PIK3CA в опухоли встречается у 20% больных раком анального канала [46]. В связи с этим изучение ингибиторов PI3K/mTOR/AKT может быть оправдано при данной онкопатологии. К примеру, в исследовании I фазы препарата GSK2141795 (GSK795) — AKT ингибитор, — частичный эффект был отмечен именно у больного плоскоклеточным раком анального канала [47]. Сочетание PI3K ингибитора и FGFR ингибитора, также оказалось эффективным у 1 пациента [48] (таблица 1).

Проводилось изучение эффективности воздействия на механизмы репарации ДНК при раке анального канала. Комбинация ингибитора RAD51 (MP-470) и режимов химиотерапии с включением карбоплатина позволило достигнуть у 1 пациента с заболеванием анального канала частичной регрессии [49]. Сочетание PARP ингибитора с Wee1 ингибитором также привело к развитию объективного эффекта у 1 больного [50]. Описан случай длительной (более 6 месяцев) стабилизации при применении нового деривата камптотецина — ингибитора топоизомеразы I с анти-HIF1α активностью [51] (таблица 1).

Препарат дасатиниб рассматривался, как средство преодоления резистентности к гемцитабину путем ингибирования тирозинкиназ рецепторов семейства SRC [52, 53]. Гемцитабин же является еще одним химиопрепаратом, эффективным при плоскоклеточных раках. При изучении в рамках 1 фазы токсичности режима дасатиниба и гемцитабина, из 47 человек у 5 наблюдалась длительная (более 6 месяцев) стабилизация заболевания. Из этих 5 пациентов 1 больной был с химиорефрактерным раком анального канала (отсутствие прогрессирования болезни — в течение 15 месяцев). При этом отмечено уменьшение контрольных очагов болезни на 28% [54].

ИНГИБИТОРЫ ИММУННЫХ ЧЕКПОИНТОВ ПРИ РАКЕ АНАЛЬНОГО КАНАЛА

В настоящее время активно развиваются иммунотерапевтические подходы в лечении онкологических больных. Особенно в контексте изучения эффективности, так называемых, ингибиторов иммунных чекпоинтов или, другими словами, модуляторов иммунного ответа. Так моноклональное антитело к PD1 рецептору лимфоцитов (пембролизумаб) показало свою эффективность и зарегистрировано зарубежом к применению во второй линии лечения метастатического немелколеточного рака легкого, плоскоклеточного рака головы и шеи [57]. Учитывая, что большинство случаев плоскоклеточного рака является следствием HPV инфекции, обоснованным считалось исследование эффективности и этого нового класса препаратов при данной нозологии.

В 2016 году на конференции ASCO были доложены результаты проспективного исследования II фазы по оценке эффективности ниволумаба (анти-PD1-моноклонального антитела) у химиорефрактерных больных метастатическим плоскоклеточным раком анального канала. В исследование было включено 37 пациентов. Медиана числа предшествующих линий терапии составила 2. Наиболее часто развивались такие осложнения как слабость, сыпь, и тошнота. Только у 16% больных отмечена токсичность 3 степени: слабость, пневмонит, сыпь, анемия и гипергликемия. Медиана числа курсов составила 6 циклов. У 21% больных зарегистрирован объективный эффект и еще у 58% — стабилизация процесса. Таким образом, контроль болезни

Таблица 1. Результаты исследований I фазы у больных химиорефрактрным плоскоклеточным раком анального канала

Исследование	Режим лечения	Число больных раком анального канала	Эффект лечения
H. A. Burris, с соавторами [47]	GSK2141795 (GSK795) – AKT ингибитор	1	Частичный эффект
D. M. Hyman, с соавторами [48]	пан-FGFR (BGJ398) ингибитор + (BYL719) ингибитор α-PI3K	1	Частичный эффект
M. M. Mita, с соавторами [49]	MP-470 – супрессор Rad51 + карбоплатин	1	Частичный эффект
E. P. Hamilton, с соавторами [50]	AZD1775 ингибитор Wee1 + олапариб	1	Частичный эффект
C. C. Lin, соавторами [51]	TLC388 – ингибитор топоизомеразы I с анти-HIF1α активностью	1	Стабилизация более 6 мес
D. J. Jonker, с соавторами [52]	BBI608 – ингибитор стволовых свойств клеток	1	Стабилизация в течение 32 недель
M. S. Clancy, с соавторами [53]	ALB109564(a) [ALB] – новый винкаалколоид	1	Стабилизация более 7 курсов
Hong D. S., с соавторами [54]	дасатиниб + гемцитабин	1	Отсутствие прогрессирования болезни в течении 15 месяцев, уменьшение контрольных очагов болезни на 28%

достигнут у 79% больных. И, несмотря на то, что медиана выживаемости без прогрессирования составила всего 4,1 месяцев, у 7 больных продолжительность лечения превысила полгода [58]. Ott с соавторами в исследовании препарата пембролизумаб в рамках исследования II фазы KEYNOTE-028 сообщил о 20% объективных эффектов, контроль болезни достигнут у 64% больных с химиорефрактерным метастатическим раком анального канала. В отличие от предыдущего исследования, в исследование с пембролизумабом включались пациенты только с экспрессией PD-L1 на не менее, чем 1% опухолевых клеток. И опять же, хотя медиана выживаемости без прогрессирования составила всего 3 месяца, медиана продолжительности эффекта не достигнута. По одному случаю токсичности 3 степени колита, диареи, повышения уровня ТСГ и ухудшению общего состояния зарегистрировано в данном исследовании [59]. В настоящее время проводится набор пациентов в исследование III фазы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, при лечении метастатического рака анального канала можно иметь в виду режимы комбинаций препаратов платины и фторпиримидинов, препаратов платины и таксанов, описаны случаи удачного клинического применения ингибиторов-EGFR, в том числе и в комбинации с иринотеканом. Возможно, в качестве 2 лини пациентам следует стремиться к получению анти-PD1/PD-L1 моноклональных антител, хотя бы в рамках клинических исследований. Нельзя забывать про возможности локального лечения (хирургия, стереотаксической лучевой терапии, радичастотной абляции) при резидуальных олигометастазах. Все это в совокупности позволит обеспечить длительные сроки выживаемости пациентов с этой редкой патологией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Horner M., Ries L., Krapcho M., et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975–2006.
2. Arnott S., Cunningham J., Gallagher J., UK Co-ordinating Committee on Cancer Research Anal Cancer Trial Working Party. Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. Lancet. 1996;348:1049–1054.
3. Cummings B. J. Metastatic anal cancer: the search for cure. Onkologie. 2006;29(1–2):5–6.
4. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp#anal
5. Eng C., Pathak P. Treatment options in metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. Curr Treat Options Oncol. 2008; 9(4–6):400–407.
6. James R., Wan S., Glynne-Jones R., et al. A randomized trial of chemoradiation using mitomycin or cisplatin, with or without maintenance cisplatin/5FU in squamous cell carcinoma of the anus (ACT II) [abstract]. J Clin Oncol. 2009;27(18 suppl). Abstract LBA4009.
7. Ajani J. A., Carrasco C. H., Jackson D. E., Wallace S. Combination of cisplatin plus fluoropyrimidine chemotherapy effective against liver metastases from carcinoma of the anal canal. Am J Med. 1989;87:221–224.
8. Pathak P., King B., Ohinata A., et al. The treatment of metastatic squamous cell carcinoma (SCCA) of the anal canal: a single institution experience [abstract]. J Clin Oncol. 2008; 26(15 suppl). Abstract A352.
9. Faivre C., Rougier P., Ducreux M., et al. 5-Fluorouracile and cisplatinum combination chemotherapy for metastatic

squamous-cell anal cancer [article in French]. Bull Cancer. 1999;86:861–865.

10. Bosset J. F., Roelofsen F., Morgan D. A., et al. Shortened irradiation scheme, continuous infusion of 5-fluorouracil and fractionation of mitomycin C in locally advanced anal carcinomas. Results of a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. Eur J Cancer. 2003; 39:45–51.
11. Eng C., Chang G., Das P., et al. Phase II study of capecitabine and oxaliplatin with concurrent radiation therapy (XELOXXRT) for squamous cell carcinoma of the anal canal [abstract].J Clin Oncol. 2009;27:15(suppl). Abstract 4116.
12. Blazy A., Hennequin C., Gornet J. M., et al: Anal carcinomas in HIV-positive patients: high-dose chemoradiotherapy is feasible in the era of highly active antiretroviral therapy. Dis Colon Rectum. 2005;48:1176–1181.
13. Kim R., Byer J., Fulp W. J., et al. Carboplatin and paclitaxel treatment is effective in advanced anal cancer. Oncology. 2014;87: 125–132.
14. Alcindor T. Activity of paclitaxel in metastatic squamous anal carcinoma. Int J Colorectal Dis. 2008; 23:717.
15. Abbas A., Nehme E., Fakih M. Single-agent paclitaxel in advanced anal cancer after failure of cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy. Anticancer Res. 2011;31:4637–4640.
16. Kim S., Jary M., Mansi L., et al. DCF (docetaxel, cisplatin and 5-fluorouracil) chemotherapy is a promising treatment for recurrent advanced squamous cell anal carcinoma. Ann Oncol. 2013; 24:3045–3050.
17. Hainsworth J. D., Burris H.A 3rd, Meluch A. A., et al. Paclitaxel, carboplatin, and long-term continuous infusion of 5-fluorouracil in the treatment of advanced squamous and other selected carcinomas.Cancer. 2001;92:642–649.
18. Byer J., Mahipal A., Dinwoodie W. R., et al. Efficacy of carboplatin and paclitaxel therapy in patients with advanced squamous cell carcinoma (SCC) of the anal canal. J Clin Oncol. 2013; 31(suppl 4; abstr 539).
19. Golub D. V., Civelek A. C., Sharma V. R. A regimen of taxol, Ifosfamide, and platinum for recurrent advanced squamous cell cancer of the anal canal. Chemother Res Pract. 2011; 2011: ID163736.
20. Cacheux W., Lievre A., De La Rochefordiere A., et al. Chemotherapy in the treatment of anal canal carcinoma. Dig Liver Dis. 2012 Oct;44(10):803–11.
21. Greenall M. J., Magill G. B., Quan S. H. Q. and DeCosse J. J. Recurrent epidermoid cancer of the anus. Cancer. 1986; vol.57, no.7:1437–1441.
22. Wilking N., Petrelli N., Herrera L., et al. Phase II study of combination bleomycin, vincristine and high-dose methotrexate (BOM) with leucovorin rescue in advanced squamous cell carcinoma of the anal canal. Cancer Chemotherapy and Pharmacology 1985; 15:300–2.
23. Jhawer M., Mani S., Lefkopoulou M., et al. Phase II study of mitomycin-C, adriamycin, cisplatin (MAP) and bleomycin-CCNU in patients with advanced cancer of the anal canal: an eastern cooperative oncology group study E7282. Investigational New Drugs 2006;24:447–54.
24. Magill G. B., Quan S. Salvage chemotherapy of anal epidermoid carcinoma with cisplatin based protocols. Proc Am Soc Clin Oncol. 1989; 8:117(abstr 456).
25. Eng C, Chang G. J., You Y. N., et al. The role of systemic chemotherapy and multidisciplinary management in improving the overall survival of patients with metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. Oncotarget. 2014 Nov; 5(22): 11133–11142.
26. Clinicaltrials.gov. (2014). International Multicentre Study in Advanced Anal Cancer Comparing Cisplatin Plus 5 FU vs Carboplatin Plus Weekly Paclitaxel (InterAACT).
27. Boland P. M.K., Wang K., Kohen A. Systemic therapy for advanced anorectal squamous cell carcinomas: A single institutional experience. J Clin Oncol. 2016;34(suppl 4S; abstr 728).
28. Paliga A., Onerheim R., Gologan A., et al. EGFR expression in invasive anal carcinoma. Journal of Clinical Oncology. 2011; vol.29, no.4: suppl., abstr. 412.
29. Van Damme N., Deron P., Van Roy N., et al. Epidermal growth factor receptor and KRAS status in two cohorts of squamous cell carcinomas [serial online]. BMC Cancer. 2010;10:189.
30. Gardini A. C., Capelli L., Ulivi P., et al. KRAS, BRAF and PIK3CA status in squamous cell anal carcinoma (SCAC). PLoS One. 2014;9: e92071.
31. Bidinotto L. T., Véo C. A., Loaiza E. A., et al. Low mutation percentage of KRAS and BRAF genes in Brazilian anal tumors. Mol Med Rep. 2016 Aug 26. doi: 10.3892/mmr.2016.5684. [Epub ahead of print].
32. Olivatto L. O., Vieira F. M., Pereira B. V., et al. Phase 1 study of cetuximab in combination with 5-fluorouracil, cisplatin, and radiotherapy in patients with locally advanced anal canal carcinoma. Cancer. 2013;119:2973–2980.
33. Deutsch E., Lemanski C., Paris E., et al. Cetuximab plus radiochemotherapy in locally advanced anal cancer: interim results of the French multicenter phase II trial ACCORD16 [abstract]. J Clin Oncol. 2011;29(7 suppl). Abstract 4098.
34. Bosset J. F., Roelofsen F., Morgan D. A., et al. Shortened irradiation scheme, continuous infusion of 5-fluorouracil and fractionation of mitomycin C in locally advanced anal carcinomas. Results of a phase II study of the European Organization for Research and Treatment of Cancer. Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. Eur J Cancer. 2003; 39:45–51.
35. http://www.ffcd.fr
36. Feliu J., Garcia-Carbonero R., Capdevila J., et al. Phase II trial of panitumumab (P) plus mytomicin C (M), 5-fluorouracil (5-FU), and radiation (RT) in patients with squamous cell carcinoma of the anal canal (SCAC): Safety and efficacy profile — VITAL study, GEMCAD09–02 clinical trial. J Clin Oncol. 2014;32:5s(suppl; abstr 4034).

37. Saif M. W., Kontny E., Syrigos K. N., et al. The role of EGFR inhibitors in the treatment of metastatic anal canal carcinoma: a case series. Journal of Oncology. J Oncol. 2011;2011: 125467.

38. Lukan N., Ströbel P., Willer A., et al. Cetuximab-based treatment of metastatic anal cancer: correlation of response with KRAS mutational status. Oncology. 2009; 77:293–9.

39. Phan L. K., Hoff P. M. Evidence of clinical activity for cetuximab combined with irinotecan in a patient with refractory anal canal squamous-cell carcinoma: report of a case. Diseases of the Colon and Rectum. 2007;50:395–8.

40. De Dosso S., Martin V., Zanellato E., et al. Molecular characterization and response to cetuximab in a patient with refractory squamous cell anal carcinoma. Tumori. 2010: vol.96, no.4:627–628.

41. Barmettler H., Komminoth P., Schmid M., Duerr D. Efficacy of Cetuximab in Combination with FOLFIRI in a Patient with KRAS Wild-Type Metastatic Anal Cancer. Case Rep Oncol. 2012; 5:428–433.

42. Bamba T., Suda T., Nakano M., et al. Pathologically complete response for unresectable stage IV rectal cancer using systemic chemotherapy with panitumumab — a case report. Gan To Kagaku Ryoho.2012; 39:311–315.

43. Matsunaga M., Miwa K., Oka Y. Successful Treatment of Metastatic Anal Canal Adenocarcinoma with mFOLFOX6 + Bevacizumab. Case Rep Oncol. 2016 Apr 26;9(1):249–54.

44. Patel H., Polanco-Echeverry G., Segditsas S., et al. Signaling. Activation of AKT and nuclear accumulation of wild type TP53 and MDM2 in anal squamous-cell carcinoma. Int J Cancer 2007; 121(12):2668–73.

45. Oh K. J., Kalinina A., Park N. H., Bagchi S. Deregulation of eIF4E; 4E-BP1 in differentiated human papillomavirus-containing cells leads to high levels of expression of the E7 oncoprotein. J Vitol 2006; 80(14):7079–88.

46. Cacheux W., Rouleau E., Tsantoulis P., et al. PI3KCA mutation as an independent pronostic factor in anal squamous cell carcinoma treated by abdomino-perineal resection: Evidence from a retrospective cohort of 148 patients. J Clin Oncol. 2016; 34(suppl; abstr e15060).

47. Burris H. A., Siu L. L., Infante J. R., et al. Safety, pharmacokinetics (PK), pharmacodynamics (PD), and clinical activity of the oral AKT inhibitor GSK2141795 (GSK795) in a phase I first-in-human study. J Clin Oncol. 2011; 29(suppl; abstr 3003).

48. Hyman D. M., Tran B., Jaime J. C., et al. Phase Ib study of BGJ398 in combination with BYL719 in patients (pts) with select advanced solid tumors. J Clin Oncol. 2016; 34(suppl; abstr 2500).

49. Mita M. M., Tolcher A., Gordon M. S., et al. A phase Ib dose-escalation study of orally administered MP-470, a multi-kinase inhibitor and supressor of Rad51, in combination with carboplatin doublet containing regimens shows activity in highly refractory solid tumor patients. J Clin Oncol. 2009; 27(suppl; abstr e13511).

50. Hamilton E. P., Wang S. Z. J., Falchook G., et al. A phase Ib study of AZD1775 and olaparib combination in patients with refractory solid tumors. J Clin Oncol. 2016; 34(suppl; abstr 5562).

51. Lin C., Ghamande S. A., Dezube B. J., et al. TLC388, a novel topoisomerase-1 inhibitor with antihypoxia inducible factor-1 alpha activity: A phase I and pharmacokinetic study in patients with advanced solid malignancies. J Clin Oncol 28, 2010 (suppl; abstr e13020).

52. Jonker D. J., Stephenson J., Edenfield W. J., et al. A phase I extension study of BBI608, a first-in-class cancer stem cell (CSC) inhibitor, in patients with advanced solid tumors. J Clin Oncol. 2014;32:5s (suppl; abstr 2546).

53. Clancy M. S., Cleary J. M., Mani S., et al. Novel tubulin inhibitor ALB109564(a) in patients with solid tumors: A phase I trial. J Clin Oncol. 2010; 28(suppl; abstr e13119).

54. Duxbury M. S., Ito H., Zinner M. J., et al. Inhibition of SRC tyrosine kinase impairs inherent and acquired gemcitabine resistance in human pancreatic adenocarcinoma cells. Clin Cancer Res. 2004;10:2307–2318.

55. Park S. I., Zhang J., Phillips K. A., et al. Targeting Src family kinases inhibits growth and lymph node metastases of prostate cancer in an orthotopic nude mouse model. Cancer Res. 2008; 68:3323–3333.

56. Hong D. S., Choe J. H., Naing A., et al. A phase 1 study of gemcitabine combined with dasatinib in patients with advanced solid tumors. Invest New Drugs. 2013 August;31(4): 918–926.

57. fda.gov

58. Morris vav K., Ciombor K. K., Salem M. E., et al. NCI9673: a multi-institutional eETCTN phase II study on nivolumab in refractiory metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal (SCCA). J Clin Oncol 34, 2016 (suppl; abstr 3503).

59. Ott P. A., Piha-Paul S.A., Munster P., et al. Pembrolizumab (MK-3475) for PD-L1-positive squamous cell carcinoma (SCC) of the anal canal: Preliminary safety and efficacy results from KEYNOTE-028. European Journal of Cancer, 2015; Vol.51, Suppl.3: S102.

БАЗИН И. С., ПОКАТАЕВ И. А., ПОПОВА А. С., БАЗИНА И. В., ЧИХАРЕВА Я. Е.
BAZIN I. S., POKATAEV I. A., POPOVA A. S., BAZINA I. V., CHIKHAREVA Y. E.

Место химиотерапии в лечении локализованного рака поджелудочной железы

Цитирование: Базин И. С., Покатаев И. А., Попова А. С., Базина И. В., Чихарева Я. Е. Место химиотерапии в лечении локализованного рака поджелудочной железы // Злокачественные опухоли. – 2016. – № 4, спецвыпуск 1. С. – 20–25.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1-20–25

Резюме

Принципы лечения неметастатического рака поджелудочной железы в настоящее время претерпевают значительные изменения. Пересмотрена клиническая классификация, выделяющая резектабельные, погранично резектабельные и нерезектабельные опухоли. Проводятся исследования, посвященные возможностям неоадьювантной химио- и/или химиолучевой терапии. Изучаются новые режимы химиотерапии и современные методики лучевой терапии. Данная статья посвящена оценке перспектив внедрения в клиническую практику новых методов консервативного этапа лечения неметастатического рака поджелудочной железы.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак поджелудочной железы, неоадъювантная и адъювантная химиотерапия

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Базин Игорь Сергеевич – д.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: bazin_onk@mail.ru

Покатаев Илья Анатольевич – к.м.н., старший научный сотрудник отделения клинической фармакологии и химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: pokia@mail.ru

Попова Анна Сергеевна – ординатор, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: annpopova93@gmail.com

Базина Инна Викторовна – ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, г. Москва, e-mail: innabazina@gmail.com

Чихарева Яна Евгеньевна – ФГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, г. Москва, e-mail: yanachikhareva@outlook.com

ВВЕДЕНИЕ

Рак поджелудочной железы (РПЖ) – крайне тяжелое и неблагоприятное по прогнозу заболевание. По данным Международного агентства по изучению рака в Лионе за 2012 г. РПЖ занимает 9-е место по заболеваемости в мире, 4-е – по смертности. Ежегодно в мире регистрируют свыше 230000 первичных пациентов, 98% из которых умирают. За последнее десятилетие (2001–2015 гг.) прирост заболеваемости составил 9,22% (3,52% – среди мужчин и 15,63% – среди женщин). В России в 2015 г. было зарегистрировано 17715 новых случаев РПЖ (четвертое место среди опухолей пищеварительной системы), смертность же составила 17472 случая. Превалирование показателя смертности над показателем заболеваемости обусловлено посмертной диагностикой болезни. В Европе в 2012 г. показатель заболеваемости РПЖ составил 55795, показатель смертности – 56335. В США в 2016 г. РПЖ заболело 53070 человек (3,1% от всех случаев), умерло 41780 пациентов (7% от всех случаев), при этом пятилетняя выживаемость составила 7,7% (рис. 1) [1–5]. Данные по пятилетней выживаемости в России недоступны.

РПЖ редко диагностируется на ранней стадии, когда еще возможна радикальная операция. Хирургия – единственная опция радикального лечения, при этом гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) очень сложна и выполнима лишь у 15% пациентов с опухолями головки и у 10% пациентов с опухолями хвоста и тела поджелудочной железы (ПЖ) [6]. Однако операция сама по себе не способна привести к выздоровлению – 5-летняя выживаемость для оперативного лечения составляет около 10%, при проведении же адъювантной химиотерапии данный показатель удваивается. Для сравнения, в ведущих американских клиниках в последнее

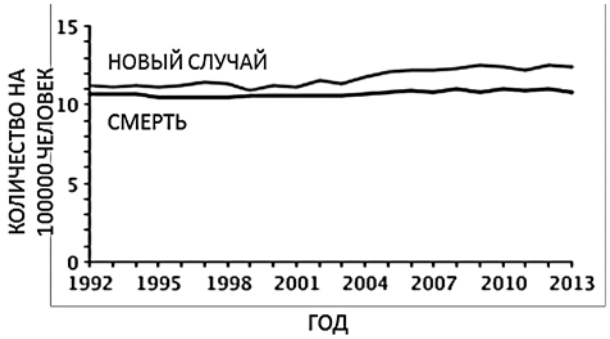

Рисунок 1. Статистика заболеваемости и смертности от РПЖ в США

время, как и еще десять лет назад, 5-летняя выживаемость при адъювантной терапии составляет около 20%. По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина 5-летняя выживаемость при только хирургическом лечении составила 9%, при добавлении послеоперационной лучевой терапии – 4%, при добавлении послеоперационной адъювантной терапии гемцитабином – 25%.

Ретроспективные данные показывают, что в специализированных клиниках результаты лечения лучше, чем в клиниках общего профиля. На сегодняшний день нет проспективных рандомизированных исследований, свидетельствующих, что добавление лучевой терапии меняет данное положение [7].

На протяжении длительного времени стандартом лечения распространенного РПЖ являлась монотерапия гемцитабином. Наиболее значимыми достижениями последних 5 лет является внедрение в клиническую практику двух режимов комбинированной терапии распространенного РПЖ – FOLFIRINOX и комбинации наб-паклитаксела с гемцитабином (рис. 2). Оба режима продемонстрировали достоверное превосходство над монотерапией гемцитабином по всем изученным параметрам эффективности.

Введение в практику в 2011 г. FOLFIRINOX (исследование ACCORD11) позволило существенно увеличить медиану продолжительности жизни (11,1 против 6,8 месяца, p = 0,001), времени, свободного от прогрессирования (6,4 против 3,3 месяца, p = 0,001), количество объективных ответов (33,6% против 9,4%), снизить риск смерти на 47% (см. табл. 1). Отметим, что полихимиотерапия целесообразна и возможна у пациентов моложе 76 лет с хорошим общим состоянием, без желтухи [8]. На наш взгляд, режим FOLFIRINOX – лучший вид лечения для пациентов с метастатической аденокарциномой поджелудочной железы, если уровень билирубина менее 1,5 значения верхней границы нормы, общее состояние пациента по шкале ECOG 0–1, возраст – менее 76 лет, и если отсутствует клинически значимая ишемическая болезнь сердца. Однако в реальной клинической практике лишь малая часть пациентов соответствуют вышеперечисленным критериям.

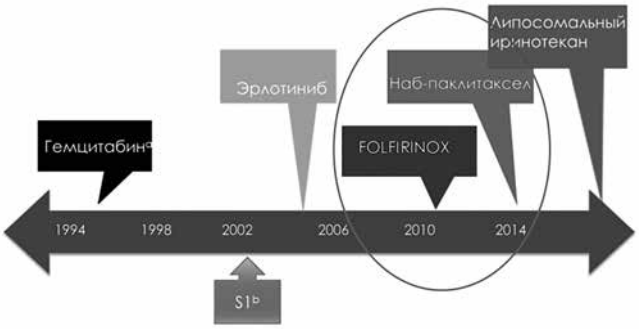

Рисунок 2. Эволюция терапии распространённого РПЖ

Таблица 1.
Результаты лечения в исследовании ACCORD11

	FOLFIRINOX	Гемцитабин
Объективный ответ (%)	31,6	9,4
Время до прогрессирования (мес.)	6,4	3,3
Общая выживаемость (мес.)	11,1	6,8

Комбинация гемцитабина и наб-паклитаксела оценена в рандомизированном клиническом исследовании MPACT, данные которого представлены в 2013 г. на конференции Американского общества клинической онкологии (American Society of Clinical Oncology). Пациенты (n = 861), ранее не получавшие лечения, были рандомизированы на две группы. Пациенты первой группы получали наб-паклитаксел 125 мг/м^2 и гемцитабин 1000 мг/м^2 в 1-й, 8-й и 15-й дни каждые четыре недели, пациенты второй группы – гемцитабин 1000 мг/м^2 раз в неделю в течение семи недель, а затем в 1-й, 8-й и 15-й дни каждого 28-дневного курса. Отмечено достоверное увеличение медианы продолжительности жизни: 8,5 месяца для комбинации и 6,7 месяца для гемцитабина (ОР 0,72, p = 0,000015). Однолетняя выживаемость составила 35% и 22% в группе комбинированной химиотерапии и группе контроля соответственно (p = 0,00020). Кроме того, двухлетняя выживаемость увеличилась с 4 до 9% (p = 0,02123). Комбинированная терапия превзошла монотерапию во времени без прогрессирования: медианы составили 5,5 и 3,7 месяца соответственно (ОР 0,69, p = 0,000024). Частота объективных ответов, по результатам оценки независимым рентгенологом, составила 23 против 7% [9].

ПРИНЦИПЫ ЛЕКАРСТВЕННОГО ЛЕЧЕНИЯ НЕМЕТАСТАТИЧЕСКОГО РПЖ

Адъювантная терапия

Целесообразность проведения послеоперационного профилактического лечения была доказана в исследованиях ESPAC1,3 и CONCO-001. Эти исследования продемонстрировали достоверное увеличение как медианы времени без прогрессирования, так и медианы продолжительности жизни в группах пациентов, получавших 5-фторурацил (режим клиники Мейо) или гемцитабин с профилактической целью. В исследовании ESPAC-1 (Europen Study Group for Pancreatic Cancer – Европейская группа по изучению рака поджелудочной железы), проведенном у 289 радикально прооперированных пациентов, сравнивали группу наблюдения, группу пациентов, получавших адъювантную химиотерапию (шесть пятидневных курсов химиотерапии 5-фторурацилом 425 мг/м^2 + лейковорином 20 мг/м^2) или химиолучевую терапию (шесть курсов комбинации клиники Мейо + облучение 40 Гр). Медиана продолжительности жизни у пациентов, получавших адъювантно химиотерапию 5-фторурацилом, составила 20,1 месяца, у пациентов группы наблюдения – 15,5 месяца (p = 0,009). В группе химиолучевой терапии медиана продолжительности жизни была статистически значимо меньше, чем в группе не получавших адъювантного лечения (ОР 1,28) [10–13].

Результаты международного исследования CONCO-001 (2008) с участием 354 оперированных пациентов по поводу локального РПЖ показали, что на фоне применения гемцитабина в адъювантном режиме медиана продолжительности жизни достигает 22,8 месяца. В группе наблюдения этот показатель составил 20,2 месяца (p = 0,005). Медиана времени без прогрессирования у пациентов, получавших гемцитабин, составила 13,4 месяца, у пациентов контрольной группы – 6,9 месяца (p < 0,001). При стратификации пациентов по типу операции на R0 и R1 медиана времени без прогрессирования у получавших адъювантно гемцитабин составила 15,8 и 13,1 месяца, а в группах наблюдения – 7,3 и 5,5 месяца соответственно. Значительной была разница и в пятилетней общей выживаемости [14, 15].

В исследовании ESPAC-3 приняло участие 1088 прооперированных пациентов, страдающих РПЖ (R1–35%, в 70% наблю-

Таблица 2.
Адъювантная терапия РПЖ

		Медиана общей выживаемости	5-летняя выживаемость	% R1 резекций
ESPAC-1 (группа 5-фторурацила)		20,1 месяца	21%	19%
CONKO-001 (группа гемцитабина)		22,8 месяца	22,5%	19%
ESPAC-3	Группа 5-фторурацила	23 месяца	15,9%	35%
	Группа гемцитабина	23,6 месяца	17,5%	35%
ESPAC-4 (группа GEMCAP)		28,8 месяца	29%	61%

дений в процесс были вовлечены регионарные лимфоузлы). В исследовании сравнивали эффективность адъювантной терапии 5-фторурацилом и лейковорином (первая группа) с таковой гемцитабином (вторая группа). Медиана продолжительности жизни в первой группе составила 23 месяца, во второй – 23,6 месяца, при этом разница статистически недостоверна. Авторы считают, что нецелесообразно исключать 5-фторурацил из арсенала адьювантной терапии РПЖ. Вместе с тем преимуществом гемцитабина они называют его меньшую токсичность [16]. При дополнительном анализе исследования ESPAC-3 показано, что медиана продолжительности жизни при использовании гемцитабина зависит от уровня экспрессии белка-переносчика hENT1. Так, при низком уровне экспрессии медиана выживаемости составила 17,1 месяца, при высоком – 26,2 месяца ($p = 0,002$).

В 2016 году были представлены предварительные результаты исследования ESPAC4, в котором в качестве адъювантного лечения была применена комбинация GEMCAP (гемцитабин 1000 мг/м^2 1-й, 8-й, 15-й дни + капецитабин 850 мг/м^2 дважды в день с 1-го по 21-й дни 28-дневного курса, всего 6 курсов). Комбинация позволила вобрать в себя все лучшее от фторпиримидинов и гемцитабина и позволила достичь медианы продолжительности жизни в 28,8 месяца [17]. Таким образом, адъювантная терапия является стандартным лечением после операции, и стандарт становится лучше при комбинированной химиотерапии.

В настоящее время исследования по оптимизации адьювантной терапии РПЖ продолжаются: исследование APACT подразумевает сравнение комбинации гемцитабина и nab-паклитаксела с монотерапией гемцитабином, исследования NCT01526135/France и NCT02355119/Italy подразумевают сравнение режима FOLFIRINOX с монотерапией гемцитабином.

Адъювантная лучевая терапия при РПЖ остается объектом изучения в клинических исследованиях. Особенное внимание уделяется современным методикам облучения, в частности стереотаксической лучевой терапии. Ее преимуществом является создание высокой дозы облучения в зоне поражения всего за 4–6 сеансов без существенного повреждения окружающих нормальных тканей. Меньшая токсичность стереотаксической лучевой терапии по сравнению с традиционной лучевой терапией особенно актуальна у ослабленных пациентов после больших хирургических вмешательств.

Тем не менее, при очевидных преимуществах послеоперационной адъювантной терапии последняя имеет и существенные недостатки. Польза от ее применения невелика, поскольку подавляющее большинство пациентов умирают от прогрессирования опухолевого процесса: 5-летняя общая выживаемость составляет чуть более 20% при адьювантной монотерапии, 29% при использовании режима GEMCAP по предварительным данным. Кроме того, послеоперационная адъювантная терапия возможна только у пациентов, которые быстро восстанавливаются после операции. Более 20% прооперированных пациентов не подходят для адъювантной терапии из-за послеоперационных осложнений. Также нет удовлетворительных текущих данных о пациентах, перенесших R2 резекции. В связи с этим активно рассматриваются другие аспекты терапии неметастатического РПЖ.

Неоадъювантная терапия

Прежде чем начинать говорить о неоадъювантой терапии РПЖ, необходимо отметить, что в последние годы произошло изменение клинического стадирования РПЖ. Ранее в практике использовалось стадирование AJCC: локализованный резектабельный РПЖ, местно-распространенный нерезектабельный РПЖ и метастатический РПЖ. В настоящее время добавили группу погранично-резектабельных опухолей (ПРО). К сожалению, пока нет четкого определения этого состояния. Методические рекомендации различных профессиональных обществ, в том числе от ESDO, ASCO, NCCN, AHPBA и Intergroup Task Force, имеют определенные отличия. Различные критерии пограничной резектабельности могут привести к различным результатам. Например, в исследовании FDR проводилась неоадъювантная терапия гемцитабином и капецитабином. По локальным критериям 33 пациента имели ПРО и 10 пациентов – нерезектабельный процесс, согласно NCCN критериям 18 пациентов были погранично-резектабельными и 25 нерезектабельными. Из пациентов, оцененных по локальным критериям, 15 пациентов с ПРО были прооперированы, у 13 из них выполнена R0 резекция. Из 2 прооперированных пациентов с исходно нерезектабельной опухолью у 1 выполнена R0 резекция. При оценке по критериям NCCN11 пациентов с ПРО были прооперированы, в 9 случаях выполнена R0 резекция. В 5 из 6 случаев с первично нерезектабельной опухолью также проведена R0 резекция. Как мы видим, различная оценка приводит к значительному расхождению результатов терапии [18].

Каковы задачи неоадьювантной терапии при РПЖ? Основной задачей является улучшение результатов лечения пациентов с плохим прогнозом (низкая степень дифференцировки опухоли, сосудистая инвазия и т. д.). Кроме того, возможно добиться улучшения результатов лечения III стадии болезни, получив возможность влиять на ранние микрометастазы, также увеличить общую выживаемость и частоту выполнения R0 резекций. Выполнение R0 резекции при РПЖ является невыполнимой задачей для большого числа пациентов: например, в исследовании ESPAC4 частота R1 резекций составила 61%.

Возможно, для определения чистоты краев резекции следует использовать критерии RCP. В соответствии с Международным союзом против рака (UICC) резекция R1 определяется как присутствие опухолевых клеток на поверхности края резекции при микроскопии. В отличие от этого, Королевский колледж

патологов (RCP) предложил объявить R1 уже тогда, когда опухолевые клетки находятся в пределах 1 мм от резецированного края. Однако клинические данные пока не позволяют сделать однозначное заключение о целесообразности такого подхода. Выполнено исследование, посвященное определению влияния края резекции на прогноз протоковой аденокарциномы поджелудочной железы. В соответствии с критериями UICC, положительный край был обнаружен у 8% пациентов. R-статус оказывал существенное влияние на общую выживаемость на основе однофакторного и многофакторного анализов. Применяя определение RCP, R1 показатель вырос до 26%, в результате чего не оказывал значительного влияния на общую выживаемость в однофакторном анализе [19].

В чем же кроется рациональное зерно применения неоадъювантной терапии у пациентов с локализованным РПЖ? Прежде всего, это возможность инициировать лечение практически всем пациентам. При этом состояние пациентов заметно лучше, поскольку нет послеоперационных осложнений. Так же неоадъювантная терапия увеличивает вероятность выполнения R0 резекции и может снизить трудности проведения операции за счет уменьшения размеров образования. Дополнительный бонус кроется в том, что мы можем получить много ткани для корреляционных исследований и лучшее понимать биологию опухоли.

Особенностями неоадъювантной терапии является то, что оценка не может проводиться согласно RECIST критериям, так как основной целью лечения является создание условий для выполнения R0 резекции (добиться свободных краев резекции, освободить от опухоли сосуды). Неоадьювантная терапия не должна мешать проведению операции, не должна увеличивать операционную летальность или существенно увеличивать частоту послеоперационных осложнений. Кроме того, риск прогрессирования заболевания на фоне данной терапии должен быть лимитирован.

В табл. 3 представлены результаты 3 метаанализов по неоадьювантной химиотерапии РПЖ. В этих исследованиях были различия в определении понятий резектабельные, погранично-резектабельные и нерезектабельные опухоли. Любопытно, что у пациентов с погранично-резектабельными и нерезектабельными опухолями при выполнении операции была такая же продолжительность жизни (22,3 месяца), как и у пациентов с исходно резектабельными опухолями (23 месяца). Означает ли это, что наше определение пограничной резектабельности несовершенно в этих исследованиях?

Комбинированный анализ демонстрирует, что неоадъювантная терапия приводит к повышению частоты выполнения R0 резекций. Результаты не различались при проведении химиотерапии или химиолучевой терапии [20].

Более поздние исследования показывают различия выживаемости для резектабельных и погранично-резектабельных опухолей. Так, недавнее японское ретроспективное исследование, включившее данные по 377 пациентам с локализованным заболеванием, показало, что из 124 пациентов с резектабельной опухолью в 111 случаях (89,5%) выполнена операция (табл. 4).

Из 253 пациентов с погранично-резектабельными опухолями 83,5% прооперированы, при этом при поражении вен (83 пациента) резекция проведена у 76 (89,5%). Если погранично резектабельное состояние вызвано вовлечением артерий (170 пациентов), резекция выполнена в 82,3% случаев. Из них в 124 случаях предпринята попытка операции без предварительной терапии, и у 100 пациентов (80,6%) выполнена резекция. Оставшимся 46 пациентам проведена неоадъювантная терапия, после которой 40 пациентам (86,9%) удалось выполнить резекцию. Важным выводом является факт, что предоперационное лечение позволило на 18% увеличить частоту R0 резекции [21].

Резюмируя возможности неоадьювантной химиотерапии, следует отметить, что мы в состоянии достигнуть R0 резекции у пациентов с погранично-резектабельными и резектабельными опухолями (и, возможно, в отдельных случаях при местно-распространенном процессе). Мы получаем объективные ответы на стандартную неоадъювантную терапию даже без применения современных режимов лечения. Возможно, оценка по RECIST критериям неадекватна для оценки эффективности неоадъювантной терапии. Даже самые токсичные схемы лечения серьезным образом не влияют на частоту послеоперационных осложнений.

Могут ли новые режимы химиотерапии улучшить результаты? На ASCO 2016 озвучены результаты небольшого исследования, где для неоадъювантной терапии использована комбинация гемцитабин + nab-паклитаксел. Было включено 58 пациентов с резектабельными (15), погранично-резектабельными (16) и местно-распространенными опухолями (27). Число циклов химиотерапии варьировалась, а 24 пациента также получили лучевую терапию помимо химиотерапии. У 17 пациентов зафиксировано прогрессирование опухоли, 35 прооперировано (12 резектабельных, 8 погранично-резектабельных и 15 местно-распространенных случаев).

Таблица 3.
Результаты трех метаанализов, посвященных оценке эффективности неоадьювантной химиотерапии

	Andrulli et al, 2012	Muru Assifi et al, 2011	Gillen et al, 2010
Исследования, включенные в метаанализ	Проспективные	Проспективные 2 фазы	Ретроспективные и проспективные
Количество исследований	20	14	111
Количество пациентов	707	536	4394
Период	1998–2008	1993–2010	1980–2009
Лечение	ХТ на основе гемцитабина ± ЛТ	ХТ на основе гемцитабина или 5-фторурацила	ЛТ, ХЛТ или ХТ
Результат	Потенциальный эффект НАХТ только у малого числа пациентов с нерезектабельной опухолью	1/3 погранично-резектабельных опухолей переходит в резектабельные Только пациенты с местно-распространенным заболеванием могут извлечь выгоду	Для резектабельных опухолей частота резекций и выживаемость одинаковы в случае НАХТ или операции + АХТ 1/3 нерезектабельных опухолей при НАХТ становится резектабельной

Таблица 4. Результаты ретроспективного анализа по оценке результатов лечения в зависимости от резектабельности РПЖ

Группа опухолей	% R0 резекций	Медиана беспрогрессивной выживаемости (мес.)	Медиана общей выживаемости (мес.)
Резектабельные		21,1	20,9
Погранично-резектабельные (вовлечение вен)			16,3
Погранично-резектабельные (вовлечение артерий)	67% (операция – 62%, неоадъювантная терапия – 80%)	14,4	13,7

Согласно Ryan Grade Pathological Response, у 18 пациентов зарегистрирован плохой ответ, у 17 – хороший. Медиана продолжительности жизни при плохом ответе составила 16,5 месяца, при хорошем – 30,6 месяца [22].

Основная критика неоадъювантной терапии звучит из уст хирургов. Неприятие базируется на том, что часть пациентов, получающих неоадъювантную терапию, никогда не оперируют в связи с прогрессированием опухолевого процесса на фоне лечения. Т.о., из анализа выживаемости исчезает группа пациентов, что в свою очередь приводит к не корректному сравнению результатов нео- и адъювантной терапии. С позиции химиотерапевтов звучит другой аргумент – 90% радикально прооперированных пациентов никогда не излечиваются, поэтому РПЖ – первично-метастатическая болезнь и, устраняя пациентов с наиболее агрессивным течением заболевания, мы, вероятно, предотвращаем бесполезную операцию. Но данная теория еще не доказана.

Предоперационная химиолучевая терапия

Касаясь вопроса, может ли предоперационная химиолучевая терапия улучшить результаты лечения неметастатического РПЖ, обратимся к нескольким небольшим исследованиям. Так, в исследовании E4201 сравнивали химиотерапию гемцитабином и химиолучевую терапию у пациентов с местнораспространенным РПЖ (табл. 5). В результате в обеих группах частота объективных ответов оказалась одинаковой при применении химиотерапии и химиолучевой терапии.

Может ли химиотерапия, назначенная перед химиолучевой терапией, обеспечить лучший результат? В небольшом исследовании, включившем 70 пациентов с пограничным (n = 24) и нерезектабельным (n = 46) РПЖ, проводили либо химиолучевую терапию, либо химиотерапию с последующим назначением химиолучевой терапии (табл. 6).

Пациенты, перенесшие химиотерапию с последующей химиолучевой терапией, имели достоверно лучшую общую выживаемость по сравнению с одной химиолучевой терапией [23]. В современной клинической практике очень редко идут на предоперационную химиолучевую терапию, т. к. слишком мало свидетельств об ее эффективности.

Первый опыт применения периоперационной терапии представлен на ASCO 2016. В небольшом исследовании 42 пациентам с резектабельными опухолями было запланировано 4 курса химиотерапии гемцитабином и nab-паклитакселом (два курса до и два курса после операции). В итоге только 60% получили послеоперационную терапию. Причиной отмены послеоперационного этапа химиотерапии явилось медленное восстановление после операции. В 30 случаях выполнена резекция, в половине случаев в объеме R0. Согласно критериям резектабельности NCCN7 из 42 пациентов имели погранично-резектабельные и 3 местно-распространенные карциномы [24].

В другом исследовании 21 пациент с резектабельными опухолями получили лечение по схеме mFOLFIRINOX в объеме 8 курсов (4 курса до и 4 курса после операции). Из них прооперировано 17 пациентов (81%). Частота R0 резекций составила 94%. При этом у 15% прооперированных пациентов помимо первичной опухоли удаляли метастазы из печени. Патоморфологический эффект получен у 59%, при этом полный патоморфологический эффект выявлен у 6%. Медиана продолжительности жизни составила 33,4 месяца [25].

Таким образом, на современном этапе развития онкологической науки в лечении неметастатического рака поджелудочной железы больше вопросов, чем ответов.

1. Какое лечение является оптимальным: химиотерапия, химиолучевая терапия или химиотерапия с последующей химиолучевой терапией?
2. Какой режим химиотерапии следует применять: FOLFIRINOX, гемцитабин + nab-паклитаксел или другой режим?
3. Как долго продолжать лечение: 2–4 курса или больше? Требуется ли послеоперационная химиотерапия, если проведена предоперационная?
4. Каковы наши конечные цели: улучшение выживаемости, частоты R0 резекции, частоты объективных ответов по критериям RECIST или степень лечебного патоморфоза?
5. Для какого молекулярного подтипа опухоли это лечение целесообразно: плоскоклеточный, ошибочно дифференцированный эндокринно-экзокринный, предшественник панкреатита или иммуногенный?

Таблица 5. Непосредственные результаты исследования E4201

	Только Гемцитабин N = 35	Гемцитабин + ХЛТ N = 34
Частичная регрессия	5%	6%
Стабилизация	35%	68%
Прогрессирование	16%	6%
Эффект не оценен	46%	21%

Таблица 6. Сравнение химиолучевой терапии и химиотерапии с последующей химиолучевой терапией

Стратегии	Резекция	Медиана выживаемости (мес.)
ХЛТ 50,4 Гр (53% нерезектабельным РПЖ)	20	12,4
Химиотерапия на основе гемцитабина, далее ХЛТ (83% нерезектабельным РПЖ)	20	18,7

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Что выбрать? Адъювантная, неоадъювантная или периоперационная химиотерапия? А может быть химиолучевая терапия? Хотя адъювантная терапия является стандартом лечения неметастатического РПЖ, ее возможности ограничены: большинство пациентов умирают от прогрессирования заболевания. Не все пациенты восстанавливаются после операции вовремя и не способны получить адъювантное лечение.

Предоперационная терапия может сократить число ненужных хирургических операций у пациентов с агрессивной болезнью, увеличить частоту R0 резекций. Пациенты могут надеться на улучшение отдаленных результатов лечения. Имеющиеся данные указывают на потребность в проспективных исследованиях, а также в поиске единых и согласованных определений резектабельности и R1 резекций.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аксель Е. М., Давыдов М. И. Заболеваемость злокачественными новообразованиями населения России и стран СНГ в 2008 г. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22. – № . 3s.
2. Аксель Е. М., Давыдов М. И. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2008 г. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2011. – Т. 22. – № 3s.
3. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). // МНИОИ им. П. А. Герцена. – 2016.
4. Ferlay J. et al. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN2008 // International journal of cancer. – 2010. – Vol. 127. – № 12. – P. 2893–2917.
5. SEER Stat Fact Sheets: Pancreas Cancer. URL: http://seer.cancer.gov/staeacts/html/pancreas.html
6. Chaudry M. A., Winslet M. C. Surgical oncology. – New York: Oxford University Press, 2009.
7. Cameron J. L. et al. One thousand consecutive pancreaticoduodenectomies // Annals of surgery. – 2006. – Vol. 244. – № 1. – P. 10–15.
8. Conroy T. et al. FOLFIRINOX versus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer // New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 364. – № 19. – P. 1817–1825.
9. U. S. Food and Drug Administration Approves ABRAXANE® in Combination with Gemcitabine as First-Line Treatment of Patients with Metastatic Pancreatic Cancer. Press Releases, Celgene. September 6, 2013.
10. Crane C. H., Ben-Josef E., Small W. Jr. Chemotherapy for pancreatic cancer // New England Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 350. – № 26. – P. 2713–2715.
11. Koshy M. C. et al. A challenge to the therapeutic nihilism of ESPAC-1 // International Journal of Radiation Oncology Biology Physics. – 2005. – Vol. 61. – № 4. – P. 965–966.
12. Morris S. L., Beasley M., Leslie M. Chemotherapy for pancreatic cancer // The New England Journal of Medicine. – 2004. – Vol. 350. – № 26. – P. 2713.
13. Oettle H. et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial // Jama. – 2007. – Vol. 297. – № 3. – P. 267–277.
14. Neuhaus P. et al. CONKO-001: Final results of the randomized, prospective, multicenter phase III trial of adjuvant chemotherapy with gemcitabine versus observation in patients with resected pancreatic cancer (PC) //ASCO Annual Meeting Proceedings. – 2008. – Vol. 26. – № 15_suppl. – LBA4504.
15. Neoptolemos J. P. et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: a randomized controlled trial // Jama. – 2010. – Vol. 304. – № 10. – P. 1073–1081.
16. Regine W. F. et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil-based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial // Jama. – 2008. – Vol. 299. – № 9. – P. 1019–1026.
17. Neoptolemos J. P. et al. ESPAC-4: A multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma // ASCO Annual Meeting Proceedings. – 2016. – Vol. 34. – № 18_suppl. – LBA4006.
18. Lee J. L. et al. Prospective efficacy and safety study of neoadjuvant gemcitabine with capecitabine combination chemotherapy for borderline-resectable or unresectable locally advanced pancreatic adenocarcinoma // Surgery. – 2012. – Vol. 152. – № 5. – P. 851–862.
19. Janot M. S. et al. Can the new RCP R0/R1 classification predict the clinical outcome in ductal adenocarcinoma of the pancreatic head? // Langenbeck's Archives of Surgery. – 2012. – Vol. 397. – № 6. – P. 917–925.
20. Assifi M. M. et al. Neoadjuvant therapy in pancreatic adenocarcinoma: a meta-analysis of phase II trials // Surgery. – 2011. – Vol. 150. – № 3. – P. 466–473.
21. Hirono S. et al. Treatment strategy for borderline resectable pancreatic cancer with radiographic artery involvement // Pancreas. – 2016. – Vol. 45. – № 10.
22. Alvarez-Gallego R. et al. Pathological response to neoadjuvant gemcitabine plus nabpaclitaxel in pancreatic adenocarcinoma to improve survival. // Journal of Clinical Oncology. – 2016. – Vol. 34. – № 15 (suppl; abstr 4109).
23. Arvold N. D. et al. Long-term outcomes of neoadjuvant chemotherapy before chemoradiation for locally advanced pancreatic cancer // Cancer. – 2012. – Vol. 118. – № 12. – P. 3026–3035.
24. Barbour A. et al. Initial survival outcomes for the AGITG GAP study – a phase II study of perioperative nab-paclitaxel and gemcitabine for resectable pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC). // Journal of Clinical Oncology. – 2016. – Vol. 34. – № 15 (suppl; abstr 4105).
25. Marsh R. W. et al. Peri-operative modified FOLFIRINOX in resectable pancreatic cancer: A pilot study. // Journal of Clinical Oncology. – 2016. – Vol. 34. – № 15 (suppl; abstr 4103).

ВИРШКЕ Э. Р., КОСЫРЕВ В. Ю., ДОЛГУШИН Б. И.
VIRSHKE E.R., KOSYREV V.JU., DOLGUSHIN B.I.

Гепатоцеллюлярный рак, BCLC B: в поисках оптимального лечения. Интервенционные радиологические технологии в лечении больных ГЦР

Цитирование: Виршке Э. Р., Косырев В. Ю., Долгушин Б. И. Гепатоцеллюлярный рак, BCLC B: в поисках оптимального лечения. Интервенционные радиологические технологии в лечении больных ГЦР // Злокачественные опухоли.– 2016.– № 4, спецвыпуск 1. С.– 26–28.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1-26–28

Резюме

В настоящее время в лечении больных с ГЦР в подавляющем большинстве случаев применяются интервенционные радиологические (ИР) технологии. Локорегионарные технологии могут быть применены практически на всех этапах лечения больных с ГЦР. Выполнение того или иного ИР вмешательства зависит от распространенности опухолевого поражения, соматического статуса пациента и этапа лечения. Наиболее важное значение имеют ИР методики, используемые в качестве специального противоопухолевого лечения, одним из которых является трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ). Современные лечебные учреждения располагают основным арсеналом терапевтических методик (включая локорегионарные) и выбор метода лечения в каждом конкретном случае во многом зависит от технологических возможностей клиники и клинического опыта врачей. Не смотря на то, что локорегинарные методики выполняются уже достаточно длительный период времени, до сих пор не разработан оптимальный алгоритм их применения в лечении больных с ГЦР.

Сегодня интервенционные радиологические технологии, применяемые в качестве локорегионарной терапии, позволяют расширить возможности потенциально радикальных методов лечения (резекция, трансплантация печени) и проводить специальное противоопухолевое лечение у большинства неоперабельных больных ГЦР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

гепатоцеллюлярный рак, интервенционные радиологические технологии, локорегионарное лечение, трансартериальная химиоэмболизация

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Все авторы – ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва,
e-mail: virshke@mail.ru

Современная стратегия лечения больных ГЦР, в подавляющем большинстве случаев подразумевает использование тех или иных интервенционных радиологических (ИР) технологий в зависимости от распространенности опухолевого поражения, соматического статуса пациента и этапа лечения. Направленность применение ИР технологий можно разделить на три основные группы: I – методики, позволяющие расширить хирургические показания путем уменьшения опухолевого объема, либо инициируя гипертрофию не пораженной доли печени. К этой группе можно отнести и противоопухолевые технологии, применяемые в качестве «бридж терапии» для больных, находящихся в листе ожидания трансплантации печени. Группа II – это пункционные и внутрисосудистые вмешательства (и их комбинация), применяемые в качестве специального противоопухолевого лечения. К III-й группе можно отнести все ИР вмешательства, направленные на купирование осложнений хирургического лечения, либо трансплантации, а так же гиперспленизма и механической желтухи при их развитии.

На рисунке № 1 представлены ИР-вмешательства, применяемые на различных этапах лечения больных ГЦР.

Как видно, различные ИР технологии применяются практически на всех этапах, но наиболее важное значение имеют методики, используемые в качестве специального противоопухолевого лечения, так как подавляющее большинство пациентов с ГЦР не подлежат ни трансплантации, ни резекции печени и всего несколько лет назад рассматривались как инкурабельные.

В настоящее время современные крупные лечебные учреждения располагают основным арсеналом терапевтических методик (ИР входит в их число). Выбор метода лечения в каждом конкретном случае во многом зависит от технологических возможностей клиники и клинического опыта врачей [1, 2].

При ранней стадии заболевания больному может быть предложено оперативное лечение (резекция или трансплантация). Неоперабельные больные, в зависимости от опухолевой распространенности и соматического статуса могут рассматриваться в качестве кандидатов для проведения локальной аблации (путем чрескожной радиочастотной – РЧА, микроволновой –

Рис. 1. Применение ИР-вмешательств на различных этапах лечения больных ГЦР
1. Локальный контроль опухолевого роста для пациентов, ожидающих трансплантацию («бридж терапия»)
2. Уменьшение опухолевого объема для увеличения резектабельности
3. Гипертрофия интактной доли печени для увеличения резектабельности
4. Лечение специфических осложнений после резекции или трансплантации печени
5. Увеличение выживаемости путем применения ИР технологий специального противоопухолевого лечения у неоперабельных больных
6. Купирование симптомов гиперспленизма
7. Чрескожное дренирование желчных протоков

МВА либо криодеструкции), трансартериальной химио- либо радиоэмболизации – ТАХЭ и ТАРЭ соответственно.

Многочисленные исследования показали, что общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость больных ГЦР при солитарных опухолях размерами до 5 см после резекции печени несколько выше, чем в группе после РЧА (51,9% против 41,3% и 23,8% против 18,4%). Однако при солитарных опухолях менее 3см эти результаты практически идентичны. [3]. В настоящее время для большей эффективности лечения больных ГЦР размерами от 3 см до 5 см рекомендуется проводить РЧА с предварительной ТАХЭ. Показатель общей 5-летней выживаемости больных, перенесших такое лечение более чем в три раза превосходит таковой после применения только РЧА (49,3% протии 15,4%) [4]. Аналогичным образом улучшаются общая и безрецидивная 4-летняя выживаемость у больных с солитарными опухолями ГЦР до 7 см (61.8% против 45.0% и 54.8% против 38.9% при РЧА и РЧА+ТАХЭ) [5]. Интересно, что результаты комбинированного лечения (ТАХЭ+РЧА и ТАХЭ+МВА) у больных ГЦР практически не отличаются [6].

В соответствии с рекомендациями европейской (EASL) и американской (AASLD) ассоциациями по лечению рака печени, с-TACE рекомендуется в качестве первой линии терапии для больных BCLC стадии B, которые не являются кандидатами для резекции, трансплантации или абляции [7, 8]. Артериальная химиоэмболизация выполняется неоперабельным больным с ГЦР при отсутствии внеорганного распространения и сохраненной функции печени. Основными противопоказаниями к этому лечению являются декомпенсированный цирроз (Child – Pugh C), активное желудочно-кишечное кровотечение, не купируемый асцит, блок ствола портальной вены.

До сих пор не разработан стандартизированный протокол для ТАХЭ. До конца не определены оптимальное количество курсов химиоэмболизации и интервалы между ними. Кроме того, существующая сегодня вариабельность применения эмболизирующих агентов значительно ограничивает оценку их эффективности при эндоваскулярном локорегионарном лечении. [5 Kim DY, 6 Saini SD]. ТАХЭ может выполняться через определенные промежутки времени или «по требованию» при подтверждении отрицательной динамики опухолевого процесса. Окончательно не установлено, сколько раз можно повторять ТАХЭ. Однако существует мнение, что если после 2 курсов ТАХЭ не достигнут частичный ответ (по критериям mRECIST), то стратегия лечения должна быть изменена [9]. В таких случаях целесообразно проведение системной химиотерапии [10]. До сих пор в литературе не представлены исследования, в которых были бы определены максимальные размеры опухоли, при которых возможно достигнуть полного некроза после выполнения ТАХЭ. Только в двух рандомизированных исследованиях [11, 12], было показано увеличение выживаемости больных с ГЦР после проведения ТАХЭ при средних размерах опухолевых узлов 5–7 см. Тотальный некроз опухоли после ТАХЭ наблюдается редко, а частота развития местных рецидивов в течение одного года достигает 60% [13]. У большинства пациентов стадии BCLC B имеет место мультифокальное поражение. В этих случаях им показано проведение ТАХЭ в качестве первой линии лечения. Лучшими кандидатами являются пациенты с несколькими узлами, имеющими небольшой размер до 5 см и не более 5 узлов [14]. По результатам многоцентрового европейского исследования, DEB-ТАХЭ является более эффективным локорегионарным методом лечения по сравнению с с-ТАХЭ у пациентов Child-Pugh B, при наличии билобарного поражения или рецидива ГЦР [15]. Однако в этом исследовании не были продемонстрированы различия в выживаемости пациентов, которым выполнялись вышеуказанные эндоваскулярные методики. Аналогичные результаты исследований приводят и другие авторы [16, 17].

Выбор метода эндоваскулярного лечения пациентов с ГЦР должен быть основан на учете клинических данных – количества и локализации очагов, объема поражения и функциональных резервов печени, состояния пациента. В зависимости от типа эмболизирующего агента в нашей клинике у больных ГЦР применяются следующие виды артериальной химиоэмболизации: масляная (доксорубицин +/- митомицинС +/- др. /+ липиодол); комбинированная (раствор цитостатика ++ липиодол ++ микросферы ПВА, др.); эмболизация с микросферами, элиминирующими цитостатик (DEB). Выбор эмболизирующего агента для ТАХЭ зависит от объёма поражения печени (количества и размеров опухолевых узлов). Кроме того, процесс артериальной эмболизации регулируется объемом вводимого агента и уровнем введения (степенью селективности). Это определяет кратность введения (однократная/двукратная плановая эмболизация одной зоны), либо этапность (подолевая эмболизация). Масляная ТАХЭ применяется у пациентов с мультинодулярным моно- либо билобарным поражением объемом не более

70% паренхимы печени. Интервалы между курсами одномоментной ХЭ составляют 6–8 недель. Кратность введения – не менее 3-х курсов (при сохранной функции печени и отсутствии внепеченочных проявлений заболевания).
ТАХЭ с микросферами DEB выполняется больным ГЦР при моно- либо мультинодулярном, монолобарном поражение объемом не более 50% паренхимы печени. Однократная ТАХЭ позволяет достигнуть тотального некроза при размерах опухоли не более 5 см. При сохранении васкуляризации в опухоли (частичный некроз) – выполняется повторная ХЭ (по той же схеме) с последующей оценкой эффективности через 4 недели.
Комбинированная (этапная ТАХЭ) может выполняться в двух вариантах: вариант А: 1-й этап – DEB (суперселективная ТАХЭ зоны доминантного поражения) + 2-й этап -масляная (селективная ХЭ зоны, не подвергшейся воздействию на 1-м этапе); вариант Б: 1-й этап – DEB (суперселективная ТАХЭ зоны доминантного поражения) + 2-й этап – DEB (селективная ТАХЭ зоны, не подвергшейся воздействию на 1-м этапе).
Локорегионарные технологии являются также важным компонентом лечения ГЦР у пациентов находящихся в листе ожидания на трансплантацию. Известно, что сроки до трансплантации могут значительно увеличиваться из-за проблемы дефицита донорских органов. В такой ситуации применение локорегионарного лечения позволяет достигнуть более длительной безрецидивной выживаемости за счет замедления роста опухоли и снижения риска прогрессирования болезни [18, 19].
Таким образом, интервенционные радиологические методики, применяемые в качестве локорегионарной терапии, позволяют расширить возможности потенциально радикальных методов лечения (резекция, трансплантация печени) и проводить специальное противоопухолевое лечение у большинства неоперабельных больных ГЦР.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cormier J. N., Thomas K. T., Chari R. S. et al. Management of hepatocellular carcinoma // J. of Gastrointestinal Surgery.– 2006.– Vol. 10.– № 5.– P. 761–780.
2. Llovet J. M., Fuster J., Bruix J. The Barcelona approach: diagnosis, staging, and treatment of hepatocellular carcinoma. // Liver transplantation.– 2004.– Vol. 10 (2 suppl.1).– P. 115–120.
3. Zhou Y, Zhao Y, Li B, Xu D, Yin Z, Xie F, Yang J., Meta-analysis of radiofrequency ablation versus hepatic resection for small hepatocellular carcinoma. BMC Gastroenterology 2010, 10:78.
4. Jia-Yan Ni. Meta-analysis of radiofrequency ablation in combination with transarterial chemoembolization for hepatocellular carcinoma. World J Gastroenterol 2013 June 28; 19(24): 3872–388.
5. Peng ZW, Zhang YJ, Chen MS, Xu L, Liang HH, Lin XJ, Guo RP, Zhang YQ, Lau WY. Radiofrequency ablation with or without transcatheter arterial chemoembolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: a prospective randomized trial. J Clin Oncol. 2013 Feb 1;31(4):426–32.
6. M. Ginsburg, Sean P Zivin, K. Wroblewski et al. Comparison of Combination Therapies in the Management of Hepatocellular Carcinoma: Transarterial Chemoembolization with Radiofrequency Ablation versus Microwave Ablation // Radiology Journal of Vascular and Interventional. Volume 26, Issue 3r March 2015, Pages 330–341.
7. Marelli L, Stigliano R, Triantos C, Senzolo M, Cholongitas E, Davies N, Tibballs J, Meyer T, Patch DW, Burroughs AK. Transarterial therapy for hepatocellular carcinoma: which technique is more effective? A systematic review of cohort and randomized studies. Cardiovasc Intervent Radiol 2007; 30: 625.
8. Bargellini I, Florio F, Golfieri R, Grosso M, Lauretti DL, Cioni R. Trends in utilization of transarterial treatments for hepatocellular carcinoma: results of a survey by the Italian Society of Interventional Radiology. Cardiovasc Intervent Radiol 2014; 37: 438444.
9. Lencioni R, Llovet JM. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. Semin Liver Dis 2010; 30: 5260.
10. European Association For The Study Of The Liver; European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASLEORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012; 56: 908943.
11. Lo CM, Ngan H, Tso WK, Liu CL, Lam CM, Poon RT, Fan ST, Wong J. Randomized controlled trial of transarterial lipiodol chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma. Hepatology 2002; 35: 11641171.
12. Llovet JM, Real MI, Montaña X, Planas R, Coll S, Aponte J, Ayuso C, Sala M, Muchart J, Solà R, Rodés J, Bruix J. Arterial embolisation or chemoembolisation versus symptomatic treatment in patients with unresectable hepatocellular carcinoma: a randomised controlled trial. Lancet 2002; 359: 17341739.
13. Terzi E, Golfieri R, Piscaglia F, Galassi M, Dazzi A, Leoni S, Giampalma E, Renzulli M, Bolondi L. Response rate and clinical outcome of HCC after first and repeated cTACE performed «on demand». J Hepatol 2012; 57: 12581267.
14. Bolondi L, Burroughs A, Dufour JF, Galle PR, Mazzaferro V, Piscaglia F, Raoul JL, Sangro B. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) Hepatocellular Carcinoma: proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions. Semin Liver Dis 2012; 32: 348359.
15. Lammer J, Malagari K, Vogl T, Pilleul F, Denys A, Watkinson A, Pitton M, Sergent G, Pfammatter T, Terraz S, Benhamou Y, Avajon Y, Gruenberger T, Pomoni M, Langenberger H, Schuchmann M, Dumortier J, Mueller C, Chevallier P, Lencioni R. Prospective randomized study of doxorubicinelutingbead embolization in the treatment of hepatocellular carcinoma: results of the PRECISION V study. Cardiovasc Intervent Radiol 2010; 33: 4152.
16. Xie F, Zang J, Guo X, Xu F, Shen R, Yan L, Yang J, He J. Comparison of transcatheter arterial chemoembolization and microsphere embolization for treatment of unresectable hepatocellular carcinoma: a metaanalysis. J Cancer Res Clin Oncol 2012; 138: 455462.
17. Golfieri R, Giampalma E, Renzulli M, Cioni R, Bargellini I, Bartolozzi C, Breatta AD, Gandini G, Nani R, Gasparini D, Cucchetti A, Bolondi L, Trevisani F. Randomised controlled trial of doxorubicineluting beads vs conventional chemoembolisation for hepatocellular carcinoma. Br J Cancer 2014; 111: 255264.
18. Chok KS, Cheung TT, Lo RC, Chu FS, Tsang SH, Chan AC, Sharr WW, Fung JY, Dai WC, Chan SC, Fan ST, Lo CM. Pilot study of high-intensity focused ultrasound ablation as a bridging therapy for hepatocellular carcinoma patients wait-listed for liver transplantation. Liver Transpl 2014; 20: 912–921; 19. Cescon M, Cucchetti A, Ravaioli M, Pinna AD. Hepatocellular carcinoma locoregional therapies for patients in the waiting list. Impact on transplantability and recurrence rate. J Hepatol 2013; 58: 609–618.

БРЕДЕР В. В., ЛАКТИОНОВ К. П.
BREDER V. V., LAKTIONOV K. P.

Гепатоцеллюлярный рак промежуточной стадии. BCLC B – официальные рекомендации, как стратегия базисного лечения и точка отсчета в оценке эффективности новых подходов

Цитирование: Бредер В. В., Лактионов К. П. Гепатоцеллюлярный рак промежуточной стадии. BCLC B – официальные рекомендации, как стратегия базисного лечения и точка отсчета в оценке эффективности новых подходов // Злокачественные опухоли.– 2016.– № 4, спецвыпуск 1. С.– 29–35.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1-29–35

Резюме

Представлен анализ Барселонской клинической классификации (BCLC) гепатоцеллюлярного рака (ГЦР). Подробно освещены лечебные рекомендации, предлагаемые BCLC для промежуточной стадии, рассмотрены современные мировые тенденции по внедрению эффективных лечебных стратегий. Проведен анализ клинической гетерогенности промежуточной стадии (BCLC B), проблем диагностики и лечения. Подчеркнута важность стандартизованного алгоритма обследования для точной диагностики промежуточной стадии ГЦР. Рассмотрены перспективы оптимизации лечебных стратегий при BCLC B: поиск и создание возможностей для радикального оперативного лечения, а также рациональное использование консервативных методов – химиоэмболизации и системной терапии – в лечении неоперабельных больных ГЦР.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

гепатоцеллюлярный рак, BCLC, ТАХЭ, цирроз печени, сорафениб, категория ALBI

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Бредер Валерий Владимирович – к.м.н., ведущий научный сотрудник отделения клинических биотехнологий (хирургическое отделение № 13 торако-абдоминального отдела) НИИ клинической онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва, e-mail: vbreder@yandex.ru

Лактионов Константин Павлович – д.м.н., профессор, ведущий научный сотрудник отделения клинических биотехнологий (хирургическое отделение № 13 торако-абдоминального отдела) НИИ клинической онкологии, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва, e-mail: lkoskos@mail.ru

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР, гепатоцеллюлярная карцинома – ГЦК, или печеночно-клеточный рак) – самая частая первичная опухолевая патология печени (>85%), агрессивного течения с неблагоприятным прогнозом – 5-летняя выживаемость не превышает 15%.[1] Среди причин онкологической смертности в мире ГЦР занимает 2 место – около 746,000 больных умерли в 2012 г.[2], [3].

ГЦР характеризуется выраженным разнообразием вариантов клинического течения, в основе которого лежит молекулярно-генетическая и анатомическая гетерогенность собственно злокачественного процесса, а также вариантов и особенностей фоновой патологии печени – гепатитов различной этиологии, степени выраженности цирроза печени и его осложнений. Принято считать, что ГЦР относится к осложнениям многолетнего воспалительного процесса в печени с цирротической трансформацией печени, хотя в 15% случаев не удается найти очевидного фактора риска злокачественной трансформации гепатоцитов.

ОСОБЕННОСТИ СТАДИРОВАНИЯ ГЦР. КЛАССИФИКАЦИЯ BCLC

На сегодня в РФ при систематизации результатов лечения ГЦР используется только классификация TNM, не учитывающая многих особенностей течения печеночноклеточного рака и потому имеющая весьма ограниченное практическое значение [4], [5]. В медицинском сообществе различных стран разработан ряд оригинальных классификаций ГЦР. Все системы стадирования ГЦР, кроме TNM/AJCC-7, включают компоненты для оценки функции печени и выраженности цирроза. Классификация Child – Pugh (С-Р, Чалд-Пью, ЧП) была разработана и используется для оценки выраженности цирроза печени [6], и хотя она не учитывает характеристик опухоли, но очень важна для оценки перспектив выживаемости, ассоциированных с циррозом. Поэтому, при формулировании диагноза ГЦР обязательно подтверждение/исключение факта цирроза и его актуальное стадирование по классификации С-Р. Функциональный класс печени по С-Р, безотносительно степени выраженности фиброза и цирроза, рассматривается либо как специальный компонент систем стадирования ГЦР, либо частично с учетом его составляющих (альбумин, билирубин). Но, далеко не все случаи печеночно-клеточного рака развиваются на фоне цирроза; и правильно ли оценивать выраженность функциональных нарушений, ассоциированных с хроническими заболеваниями печени различной этиологии и/или степенью повреждения паренхимы опухолевым процессом этим инструментом клинико-лабораторной оценки цирроза? Кроме того, некоторые переменные, включенные в классификацию Child – Pugh, могут быть взаимосвя-

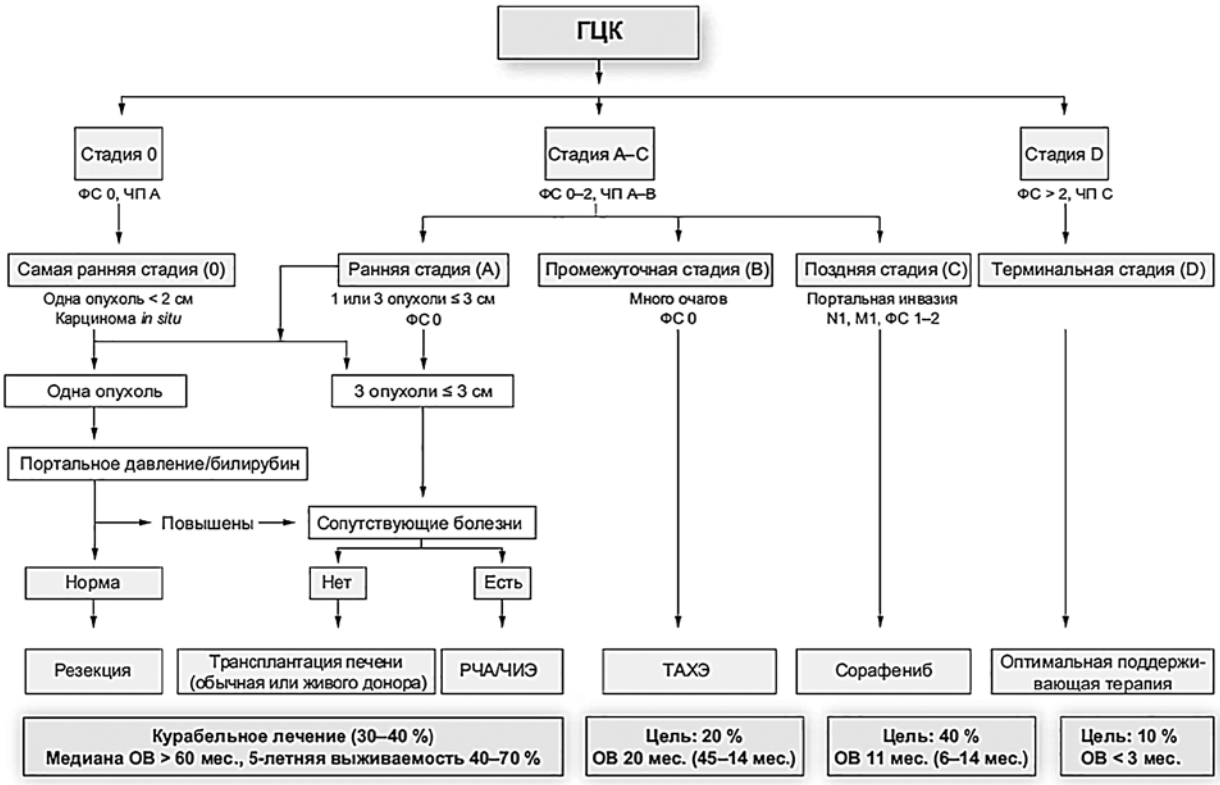

Рис. 1. Клиническая Барселонская классификация рака печени (Barcelona Clinic Liver Cancer – BCLC) и лечебные стратегии (модифицировано из Forner et al. [11]). ГЦК – гепатоцеллюлярная карцинома; ФС – функциональный статус пациента по шкале ECOG; ЧП – функциональный статус выраженности цирроза по Child-Pugh (Чайлд-Пью); РЧА – радиочастотная аблация; ЧИА – чрескожная инъекция этанола; ТАХЭ – транс-артериальная химиоэмболизация; ОВ – общая выживаемость

заны: например, асцит и уровень сывороточного альбумина. Градация асцита в оригинальной классификации Child – Pugh основывалась на клиническом определении свободной жидкости в брюшной полости, тогда как современная РКТ или УЗвТ выявляют минимальный асцит. Нет однозначных рекомендаций оценки значимости асцита с учетом доступной и, часто, эффективной терапии диуретиками. Не ясно, как правильно трактовать асцит, ассоциированный с тромбозом воротной вены.

Разработанные системы стадирования ГЦР в большинстве своем не лишены недостатков по причине неполного учета всех четырех главных факторов: стадии опухолевого процесса, функционального состояния печени, ОС больного и предполагаемой эффективности лечения. Наиболее полно эти параметры учтены в Барселонской системе стадирования, или BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer, или Барселонская классификация ГЦР), предложенной советом экспертов по ГЦР в 1999 на основании анализа данных нескольких когортных и рандомизированных контролируемых исследований [7]. Система активно совершенствовалась, используя новые данные в 2003 г включена очень ранняя 0 стадия ГЦР, позднее в систему введены показания для химиоэмболизации при промежуточной стадии [8], а в 2008 г. с появлением сорафениба – показания к системной терапии [9]. Классификация BCLC используется международными гепатологическими ассоциациями: европейской – EASL [10] с 2001 года, и американской – AASLD при лечении ГЦР [11].

Используя данные о распространенности опухолевого процесса, функциональной состоятельности печени, объективного состояния больного (ОС или ФС, шкала ECOG) и симптомах ГЦР «Барселонская» классификация разделяет пациентов на пять стадий болезни (от 0 стадии – очень ранней, и А – ранней, до стадии D – терминальной) (рис.). Кроме того, система BCLC связывает эти состояния болезни с рекомендуемыми оптимальными лечебными стратегиями и прогнозом опухолевого процесса. На вариант выбора лечения влияют уровень билирубина, портальная гипертензия, наличие опухоль-ассоциированных симптомов и статус объективного состояния больного по шкале ECOG.

Очень ранний ГЦР (BCLC стадия 0) – опухоль <2 см в диаметре без сосудистой инвазии и узлов-сателлитов, у пациента без жалоб и при удовлетворительной функции печени (CP A) в российской популяции встречается очень редко. Действующие в развитых странах государственные программы активного наблюдения за группами риска ГЦР и возможности доклинической диагностики малых опухолей позволяет выявлять ГЦР до 5–10% (Европа), а в Японии ~30% на очень ранней стадии [12]. Пятилетняя выживаемость 0 стадии BCLC после резекции или трансплантации печени достигает 80–90% [13] и ~ 70% при использовании локальной аблации [14].

Диагноз **раннего ГЦР**, что по классификации BCLC соответствует стадии А устанавливается при выявлении солитарной опухоли от 2 до 5 см или не более 3 узлов максимальным размером <3 см в диаметре, ECOG-0 и Child–Pugh A/B. При естественном течении (без лечения) болезни на этой стадии медиана ОВ составляет ~36 мес. Пятилетняя ОВ при раннем ГЦР после резекции, трансплантации печени или аблации достигает 50–70% [15][16]. Размер главного узла и мультицентричность (солитарный 2–5 см, 3 узла <3 см) – каждая из этих категорий влияют на результат лечения. Для аблации, как опции лечения раннего ГЦР, главными прогностическими параметрами будут цирроз Child–Pugh A, размер опухоли

и эффект воздействия [17]. Поскольку трансплантация печени потенциально может излечить и от рака, и от фонового заболевания печени для кандидатов на эту операцию были определены ГЦР-ассоциированные факторы прогноза (солитарная опухоль,<5 см или до 3 узлов <3 см), известные как т.н. «Миланские критерии» трансплантации печени при ГЦР.

Широко распространено мнение о неблагоприятном прогнозе ОВ для нерезектабельного ГЦР с ожидаемой медианой ОВ менее 1 года. Анализ весьма гетерогенных результатов (2-летняя выживаемость: 8–50% [18], [19]) позволил разработчикам классификации BCLC выделить три основных подгруппы пациентов неоперабельным процессом: промежуточный ГЦР, распространенный и терминальный.

Промежуточную стадию – BCLC B – можно рассматривать как отражение современных проблем диагностики и лечения ГЦР. Биологическая и клиническая гетерогенность, как правило, мультифокального опухолевого процесса, ограниченного только печенью без признаков инвазии магистральных сосудов, определяют потенциальное многообразие подходов при лечении.

Для нелеченного ГЦР промежуточной (BCLC B, многоузловое несимптомное опухолевое поражение печени без признаков инвазии) стадии ожидаемая медиана ОВ составляет 16 месяцев [20], [21] или 49% к 2 годам [20]. Согласно мета-анализу клинических исследований химиоэмболизация увеличивает выживаемость в этой группе больных до 19–210 месяцев [20]. Но и здесь, внутри промежуточной стадии BCLC B, отмечается существенная разнородность медианы ОВ – от 36–45 месяцев [22], [23] при хорошем непосредственном эффекте ТАХЭ, до 11 месяцев при отсутствии какого-либо дальнейшего лечения (группа плацебо из исследования SHARP для больных BCLC B)[24].

Случаи солидных опухолей >5 см также могут рассматриваться на 1 этапе как показание к хирургическому лечению, поскольку современная МРТ с высокой степенью достоверности может исключить поражение опухолью крупных сосудов – чаще при ХВГ В–ассоциированном ГЦР. Вероятно, это объясняется более благоприятным биологическим течением солитарных опухолей. Отсутствие клинически определяемой портальной гипертензии и нормальный уровень билирубина – главные предикторы выживаемости после резекции солидной опухоли [25].

Распространенный ГЦР (BCLC стадия C): Главными признаками распространенного опухолевого процесса считаются наличие симптомов опухолевого поражения, ухудшение объективного состояния (ECOG 1–2, определяемое опухолевым процессом), распространение опухоли на магистральные сосуды (либо печеночные сегментарные, либо вовлечение ветвей/ствола воротной вены, в том числе опухолевый тромбоз) или внепеченочное распространение (метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов или отдаленные метастазы). При этом ожидаемая медиана продолжительности жизни больных без лечения не превышает 6 месяцев [26], или 25% к 1 году [18].

Конечно, прогноз заболевания зависит и от функционального состояния печени, в связи с наличием и выраженностью фоновой патологии печени, и от иных индивидуальных параметров здоровья пациента. До 2008 года возможности противоопухолевого лечения на этой стадии заболевания были крайне ограниченные. Только после публикации позитивных результатов плацебо-контролируемого исследования SHARP [24] об увеличении ОВ при лечении сорафенибом до 10,7 мес для всей группы включенных в исследование (BCLC B – 14,7 мес, BCLC C – 9,5 мес) лечебная опция терапии сорафенибом больных ГЦР в стадии BCLC C включена в официальные рекомендации. Это исследование подтвердило важность функционального состояния печени: выживаемость больных с сохранной функцией печени (Child–Pugh A) – 7 месяцев, при декомпенсации (Child–Pugh B) – 5 месяцев.

Поздний ГЦР (BCLC D): Конечная стадия заболевания характеризуется опухолевым процессом, определяющим неудовлетворительное состояние пациентов (ECOG 3–4), либо декомпенсацию функций печени вследствие цирроза. Медиана выживаемости при BCLC D3–4 месяца [7] или 11% к 1 году [18]. В классифицировании раннего ГЦР на фоне декомпенсированного цирроза Child–Pugh C в стадию BCLC D с крайне неблагоприятным прогнозом есть внутреннее противоречие системы BCLC: при условии выполнения трансплантации печени пациент получает значимый шанс на выздоровления.

В отличие от однажды установленной стадии TNM в классификацию BCLC заложена концепция миграции стадии: внутрипеченочное прогрессирование процесса после радикального оперативного лечения или аблации повышает стадию с, например BCLC A до BCLC B или C. И наоборот: выраженный противоопухолевый эффект ТАХЭ с уменьшением размеров солитарных внутрипеченочных очагов (BCLC B) до «Миланских критериев» трансплантации печени (BCLC A) – так называемый downstaging, или понижение стадии, позволяет выполнить потенциально радикальное оперативное вмешательство – трансплантацию, аблацию или резекцию печени.

Классификация BCLC, как хороший валидированный инструмент оценки рисков широко используется в клинических исследованиях. Но в азиатском регионе мира она имеет ограниченное применение. В странах Азии преобладает ГЦР на фоне хронического вирусного гепатита В (ХВГ В), часто в отсутствие цирроза и функциональных нарушений печени. Высокий уровень хирургии печени и, как правило, сохранная функция печени пациента определяют более агрессивный лечебный подход, что отражает недавно предложенная Гонконгская классификация рака печени (Hong Kong Liver Cancer staging system, HKLC) [27].

Из-за несимптомного прогрессирования на фоне клинически очевидной фоновой патологии, где даже в группе риска развития ГЦР (цирроз печени любой этиологии) в отсутствии активных скрининговых программ, опухолевый процесс выявляется часто уже в промежуточной и/или распространенной стадии. Более того, у части больных с малыми опухолями отмечается декомпенсация функций печени [28]. В российской популяции (данные РОНЦ им.Н.Н.Блохина; Бредер В.В, в печати) из 380 больных ГЦР, направленных в клинику для определения тактики лечения (селектированная группа) промежуточная стадия была выявлена в 44,7% случаев, что в 4,5 раза превышало число пациентов с BCLC0+A (n=38).

ЛЕЧЕБНАЯ ТАКТИКА ПРИ BCLC B. РЕКОМЕНДАЦИИ И ПРАКТИКА

Согласно Барселонской классификации в этой стадии заболевания лечение чаще всего начинается с трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) [11], [29], [30].

Тем не менее, ряд исследований указывают, что стадия BCLC B включает в себя весьма гетерогенную популяцию больных ГЦР с различной степенью выраженности нарушения функций печени и вариабельной внутрипеченочной распространенностью опухолевого процесса [28], [31], [32]. В клинической практике подобная гетерогенность не может не отразиться на выборе лечебной стратегии в пользу более широкого разнообразия с использованием не только ТАХЭ,

но и хирургического лечения в некоторых случаях [33], [34].
Группа экспертов, принимая во внимание значимую гетерогенность группы больных промежуточной стадией ГЦР, предложила выделить соответствующие подгруппы внутри BCLC B в соответствии с возможными и применяемыми в рутинной практике вариантами лечения [33]. При этом больные ГЦР BCLC B на основании выраженности нарушения функции печени (Child-Pugh), размеров опухоли выше Миланских, но в пределах расширенных критериев трансплантации, известных как «До семи», а также наличия опухоле-ассоциированных жалоб (ECOG-1) подразделялись на четыре подгруппы, с предложением вариантов лечения стандартного и потенциально возможного лечения [31]. При этом среди возможных вариантов лечения появлялась опция трансплантации печени не только в рамках критериев «До семи», но и при более выраженном процессе без инвазии в магистральные сосуды. Авторы считали возможным и проведение системного лечения сорафенибом больных BCLC B при невозможности или неэффективности ТАХЭ.
Предложенная подклассификация стадии BCLC B основана только на умозрительном мнении экспертов, и ее прогностическая значимость не тестировалась в проспективных исследованиях. Результаты ряда ретроспективных анализов, оценивших ее прогностическую силу, противоречивы из-за применения и оценки авторами нестандартизованных лечебных подходов [35], [36], [37], [38].

ПРАКТИЧЕСКИЕ И МЕТОДОЛОГИЧЕСКИЕ ПРОБЛЕМЫ ДИАГНОСТИКИ И ЛЕЧЕНИЯ BCLC B

Качественная оценка внутрипеченочного распространения опухолевого процесса в печени – сложная рентгенодиагностическая проблема, требующая высокой квалификации рентгенолога при соблюдении стандартизованных алгоритмов. В случае ГЦР промежуточной стадии (BCLC B) для кандидата на хирургическое лечение особенно важна правильная интерпретация – опухолевый/диспластический/регенераторный узел – мелких (<2 см) очагов в цирротически измененной печени. Американская (AASLD) и европейская (EASL) гепатологические ассоциации, в лучевой диагностике ГЦР рекомендуют 4-фазную компьютерную или магнитно-резонансную томографию с внутривенным контрастированием экстрацеллюлярными контрастными веществами. Новые критерии динамического анализа изображения, методики МРТ с использованием гепатоспецифического контраста, DWI – анализ, может увеличить чувствительность методов выявления малых внутрипеченочных узлов [39].
Цирроз печени и, вместе с ним, правильная оценка выраженности функциональных нарушений и резервов печени являются ключевыми факторами, часто определяющими выбор максимально эффективного и возможного противоопухолевого лечения ГЦР. И, если для трансплантации степень декомпенсации печени в большей степени влияет на очередность в листе ожидания, то для потенциальной резекции печени, аблации, химиоэмболизации или системного лечения она может быть принципиальным противопоказанием к противоопухолевому лечению. При исходно компенсированном циррозе (CP A) часто отмечается уменьшение функциональных резервов печени, как осложнение естественного течения фоновой патологии печени и/или противоопухолевого лечения. Больные циррозом даже после радикального лечения, не говоря о химиоэмболизации, нуждаются в постоянном мониторинге функции печени.
На сегодня, пожалуй, единственным видом адъювантного лечения после радикальной резекции печени является противовирусная терапия гепатита В аналогами нуклеозидов. Значимое увеличение длительности безрецидивного периода при применении эффективной анти-HBV терапии объясняется известной прямой зависимостью агрессивности HBV-ассоциированного ГЦР от уровня титра ДНК вируса [40]. Подобная корреляция увеличения выживаемости на фоне эффективной анти-HBV терапии отмечена и после ТАХЭ [41].
HCV-ассоциированный ГЦР чаще всего выявляется в цирротически измененной печени. Пока неясно, может ли современная направленная комбинированная безинтерфероновая противовирусная терапия гепатита С, помимо случаев трансплантации печени, значимо улучшить выживаемость больных ГЦР после радикального или паллиативного лечения.
Эффективное консервативное лечение локализованного ГЦР является благоприятным фактором прогноза выживаемости. Уменьшение выраженности проявлений первично неоперабельной болезни – при сокращении размеров опухолевых узлов может рассматриваться как способ понижения стадии заболевания и возможность перевода в операбельное состояние. При наличии всех возможных видов хирургического вмешательства (трансплантация, резекция печени) чрезвычайно важна правильная интерпретация результатов локального (ТАХЭ, аблация) и системного воздействия. Своевременное рассмотрение возможностей радикального лечения при объективном эффекте может сделать возможным выздоровление пациента первично неоперабельным процессом.
При промежуточной стадии ГЦР некоторые хирургические школы предлагают шире использовать резекции печени, демонстрируя хорошие результаты. Но максимально агрессивное использование локального, в первую очередь, хирургического лечения, там где это возможно, оправдано при биологически малоактивных опухолях, с небольшим метастатическим потенциалом. В качестве критериев агрессивности опухоли нужно рассматривать известные клинические, диагностические и лабораторные признаки, коррелирующие с ухудшением выживаемости: распространенность опухолевого процесса, неудовлетворительное объективное состояние пациента (статус ECOG), высокий уровень АФП, инвазию опухоли в магистральные сосуды, сахарный диабет и употребление алкоголя [57].
При BCLC B системное лечение проводится, как правило, только при противопоказаниях к локальным воздействиям, при прогрессировании после операции, аблации и химиоэмболизации. С другой стороны: важно своевременно останавливаться в использовании повторных ТАХЭ, там, где можно спрогнозировать неочевидную противоопухолевую эффективность и/или клинически значимую токсичность [42], [43]. Своевременный отказ от локорегионарного воздействия при прогнозируемой малой эффективности повторной ТАХЭ и своевременное начало системной терапии увеличивают продолжительность жизни больных ГЦР BCLC B [44], [45].
Лечение сорафенибом достоверно увеличивает продолжительность жизни больных ГЦР, но редко дает выраженные объективные эффекты [46]. Данные исследований по эффективности комбинированного применения ТАХЭ и сорафениба неоднозначны: в клинических исследованиях 3 фазы (SPACE) комбинация локального и системного воздействия не увеличивало общей выживаемости [47]. Хотя несколько ранее проведенных исследований 2–3 фазы продемонстрировали значимое преимущество комбинированного подхода [48], [49].

СИСТЕМНОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПРИ BCLC B

Сорафениб – таблетированный мультитаргетный ингибитор тирозинкиназ, подавляющий пролиферацию опухолевых клеток и неоангиогенез с 2007 года остается единственным вариантом системного лечения распространенного ГЦР, который увеличивает продолжительность жизни больных [50], [51]. Несомненная клиническая польза сочетается с предсказуемым профилем токсичности препарата. Подгрупповой анализ исследования SHARP подтвердил безопасность и эффективность сорафениба как для BCLC стадии B, так и стадии C [52]. Медиана выживаемости для получавших сорафениб составила14,5 мес для больных BCLC B (n=54) и 9.7 мес при BCLC стадии C (n =245), при контроле роста опухоли 50% и 42%, соответственно [52].

В повседневной практике пациентам BCLC стадии B, не подходящим для ТАХЭ, или прогрессирующим после химиоэмболизации (на основании концепции BCLC о миграции лечебной тактики в пределах той же стадии) часто назначается сорафениб [52], [53]. Например, больной ГЦР BCLC стадией B без объективного эффекта после двух сеансов ТАХЭ может быть переведен на потенциально эффективное лечение сорафенибом [30].

Хотя в показаниях к назначению сорафениба указано, что состояние печени пациентов должно быть компенсированным функционально (не хуже C–P A), данные больших наблюдательных исследований свидетельствуют об отсутствии достоверных различий в частоте нежелательных явлений и в дозовой интенсивности режима применения сорафениба при циррозе различной выраженности (C-P A и C-P B) [54], [55]. Совершенно очевидно, что определение функциональных возможностей печени с использованием класса цирроза (или суммы баллов) по C-P далеко не всегда позволяет отобрать правильных кандидатов на потенциально эффективное лечение. Одним из перспективных инструментов объективной оценки функции печени является категория ALBI – расчетный индекс (номограмма) глубины нарушений, основанный на определении уровня альбумина и общего билирубина плазмы крови [56]. Увеличение значение категории ALBI от A1 (норма) до значения A3 по данным многофакторного анализа (Бредер В.В. 2016) большой когорты больных (n=380) в отличие от класса цирроза по C-P достоверно коррелирует с ухудшением выживаемости [57].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Последние исследования гепатоканцерогенеза наглядно демонстрируют выраженное внутри- и междуопухолевое разнообразие молекулярно-генетических поломок, как правило, развивающихся в результате длительного хронического воспаления. Еще предстоит понять возможное влияние вероятного этиологического фактора на особенности течения ГЦР. Для случаев формально ограниченного печенью процесса наиболее практически значимым для выбора лучшего метода лечения может стать углубленный морфологический и/или молекулярно-генетический анализ опухоли, а лучше нескольких опухолей, в первую очередь для выделения случаев потенциально благоприятного – неметастатического или агрессивно-метастатического фенотипа. Попытки создать молекулярно-генетическую классификацию ГЦР предпринимаются уже более 10 лет, но среди предлагаемых вариантов готовой к практическому использованию нет.

Продолжаются активные дискуссии между хирургами, интервенционистами, терапевтами относительно приоритетных вариантов лечения ГЦР промежуточной стадии. Несомненно, только в результате постоянного продуктивного диалога в рамках мультидисциплинарной группы можно увеличить эффективность медицинской помощи: поиск обоснованных возможностей для выполнения радикального лечения должен сочетаться со взвешенным консервативным подходом, направленным на увеличение продолжительности жизни неоперабельных больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Siegel R. et al. Cancer statistics, 2014 // CA. Cancer J. Clin. 2014. Vol. 64, № 1. P. 9–29.
2. Ferlay J. et al. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN2012 // Int. J. Cancer. 2015. Vol. 136, № 5. P. E359–E386.
3. Bray F. et al. Global estimates of cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008 // Int. J. Cancer. 2013. Vol. 132, № 5. P. 1133–1145.
4. Greene F.L., Sobin L.H. The staging of cancer: a retrospective and prospective appraisal. // CA. Cancer J. Clin. Vol. 58, № 3. P. 180–190.
5. AJCC Cancer Staging Manual | Stephen Edge | Springer [Electronic resource]. URL: http://www.springer.com/us/book/9780387884400 (accessed: 22.03.2016).
6. Pugh R.N. et al. Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. // Br. J. Surg. 1973. Vol. 60, № 8. P. 646–649.
7. Llovet J.M., BrúC., Bruix J. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. // Semin. Liver Dis. 1999. Vol. 19, № 3. P. 329–338.
8. Llovet J.M., Burroughs A., Bruix J. Hepatocellular carcinoma. // Lancet (London, England). 2003. Vol. 362, № 9399. P. 1907–1917.
9. Llovet J.M. et al. Design and endpoints of clinical trials in hepatocellular carcinoma. // J. Natl. Cancer Inst. 2008. Vol. 100, № 10. P. 698–711.
10. Bruix J. et al. Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. // J. Hepatol. 2001. Vol. 35, № 3. P. 421–430.
11. Forner A. et al. Hepatocellular carcinoma. // Lancet. Elsevier, 2012. Vol. 379, № 9822. P. 1245–1255.
12. Kudo M. Review of 4th Single Topic Conference on HCC. Hepatocellular carcinoma: International consensus and controversies. // Hepatol. Res. 2007. Vol. 37 Suppl 2. P. S83–S87.
13. Tabrizian P., Roayaie S., Schwartz M.E. Current management of hepatocellular carcinoma. // World J. Gastroenterol. 2014. Vol. 20, № 30. P. 10223–10237.
14. Livraghi T. et al. Sustained complete response and complications rates after radiofrequency ablation of very early hepatocellular

carcinoma in cirrhosis: Is resection still the treatment of choice? // Hepatology. 2008. Vol. 47, № 1. P. 82–89.

15. Llovet J.M., Bruix J. Novel advancements in the management of hepatocellular carcinoma in 2008. // J. Hepatol. 2008. Vol. 48 Suppl 1. P. S20–S37.

16. Arii S. et al. Results of surgical and nonsurgical treatment for small-sized hepatocellular carcinomas: a retrospective and nationwide survey in Japan. The Liver Cancer Study Group of Japan. // Hepatology. 2000. Vol. 32, № 6. P. 1224–1229.

17. Sala M. et al. Initial response to percutaneous ablation predicts survival in patients with hepatocellular carcinoma. // Hepatology. 2004. Vol. 40, № 6. P. 1352–1360.

18. Cabibbo G. et al. Natural history of untreatable hepatocellular carcinoma: A retrospective cohort study. // World J. Hepatol. 2012. Vol. 4, № 9. P. 256–261.

19. Lopez P.M., Villanueva A., Llovet J.M. Systematic review: evidence-based management of hepatocellular carcinoma – an updated analysis of randomized controlled trials. // Aliment. Pharmacol. Ther. 2006. Vol. 23, № 11. P. 1535–1547.

20. Llovet J.M., Bruix J. Systematic review of randomized trials for unresectable hepatocellular carcinoma: Chemoembolization improves survival. // Hepatology. 2003. Vol. 37, № 2. P. 429–442.

21. Lencioni R. Management of hepatocellular carcinoma with transarterial chemoembolization in the era of systemic targeted therapy // Crit. Rev. Oncol. Hematol. Elsevier Ireland Ltd, 2012. Vol. 83, № 2. P. 216–224.

22. Takayasu K. et al. Prospective cohort study of transarterial chemoembolization for unresectable hepatocellular carcinoma in 8510 patients. // Gastroenterology. 2006. Vol. 131, № 2. P. 461–469.

23. Burrel M. et al. Survival of patients with hepatocellular carcinoma treated by transarterial chemoembolisation (TACE) using Drug Eluting Beads. Implications for clinical practice and trial design. // J. Hepatol. 2012. Vol. 56, № 6. P. 1330–1335.

24. Llovet J.M. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359, № 4. P. 378–390.

25. Llovet J.M., Fuster J., Bruix J. Intention-to-treat analysis of surgical treatment for early hepatocellular carcinoma: resection versus transplantation. // Hepatology. 1999. Vol. 30, № 6. P. 1434–1440.

26. Llovet J.M. et al. Natural history of untreated nonsurgical hepatocellular carcinoma: rationale for the design and evaluation of therapeutic trials. // Hepatology. 1999. Vol. 29, № 1. P. 62–67.

27. Yau T. et al. Development of Hong Kong liver cancer staging system with treatment stratification for patients with hepatocellular carcinoma. // Gastroenterology. Elsevier, Inc, 2014. Vol. 146, № 7. P. 1691–1700.e3.

28. Giannini E.G. et al. Surveillance for early diagnosis of hepatocellular carcinoma: How best to do it? 2013. Vol. 19, № 47. P. 8808–8821.

29. Bruix J., Sherman M. AASLD PRACTICE GUIDELINE Management of Hepatocellular Carcinoma: An Update // Hepatology. 2010. Vol. 42, № July. P. 1–35.

30. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. // J. Hepatol. European Association for the Study of the Liver, 2012. Vol. 56, № 4. P. 908–943.

31. Bolondi L. et al. Heterogeneity of patients with intermediate (BCLC B) hepatocellular carcinoma: Proposal for a subclassification to facilitate treatment decisions // Semin. Liver Dis. 2012. Vol. 32, № 4. P. 348–359.

32. Leoni S. et al. Adherence to AASLD guidelines for the treatment of hepatocellular carcinoma in clinical practice: experience of the Bologna Liver Oncology Group. // Dig. Liver Dis. Elsevier, 2014. Vol. 46, № 6. P. 549–555.

33. Piscaglia F., Bolondi L. The intermediate hepatocellular carcinoma stage: Should treatment be expanded? // Dig. Liver Dis. Elsevier, 2010. Vol. 42 Suppl 3. P. S258–S263.

34. Cucchetti A. et al. When to perform hepatic resection for intermediate-stage hepatocellular carcinoma // Hepatology. 2015. Vol. 61, № 3. P. 905–914.

35. Ha Y. et al. Clinical appraisal of the recently proposed Barcelona Clinic Liver Cancer stage B subclassification by survival analysis. // J. Gastroenterol. Hepatol. 2014. Vol. 29, № 4. P. 787–793.

36. Wang J.–H. et al. Validation and modification of a proposed substaging system for patients with intermediate hepatocellular carcinoma. // J. Gastroenterol. Hepatol. 2015. Vol. 30, № 2. P. 358–363.

37. Weinmann A. et al. Survival analysis of proposed BCLC B subgroups in hepatocellular carcinoma patients. // Liver Int. 2014. № 3. P. 1–10.

38. Yamakado K., Hirota S. Sub-classification of intermediate-stage (Barcelona Clinic Liver Cancer stage-B) hepatocellular carcinomas // World J. Gastroenterol. 2015. Vol. 21, № 37. P. 10604–10608.

39. Choi S.H. et al. Diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma <3 cm with hepatocyte-specific contrast-enhanced magnetic resonance imaging. // J. Hepatol. Elsevier, 2016. Vol. 64, № 5. P. 1099–1107.

40. Sun P. et al. Nucleot(s)ide analogues for hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma after curative treatment: A systematic review and meta-analysis // PLoS One. 2014. Vol. 9, № 7.

41. Zhou Z.–G. et al. Impact of oral anti-hepatitis B therapy on the survival of patients with hepatocellular carcinoma initially treated with chemoembolization. // Chin. J. Cancer.???, 2015. Vol. 34, № 1. P. 14.

42. Kadalayil L. et al. A simple prognostic scoring system for patients receiving transarterial embolisation for hepatocellular cancer // Ann. Oncol. 2013. Vol. 24, № 10. P. 2565–2570.

43. Adhoute X. et al. Usefulness of staging systems and prognostic scores for hepatocellular carcinoma treatments // World J. Hepatol. 2016. Vol. 8, № 17. P. 703.

44. Arizumi T. et al. Effectiveness of Sorafenib in Patients with Transcatheter Arterial Chemoembolization (TACE) Refractory and Intermediate-Stage Hepatocellular Carcinoma // Liver Cancer TACE Refract. HCC Liver Cancer. 2015. Vol. 44. P. 253–262.

45. Ogasawara S. et al. Efficacy of sorafenib in intermediate-stage hepatocellular carcinoma patients refractory to transarterial chemoembolization // Oncol. 2014. Vol. 87, № 6. P. 330–341.

46. Bruix J, Takayama T, Mazzaferro V, Chau G-Y, Yang J, Kudo M E.A. STORM: A phase III randomized, double-blind, placebo-controlled trial of adjuvant sorafenib after resection or ablation to prevent recurrence of hepatocellular carcinoma (HCC). // J Clin Oncol. 2014. Vol. 32, № suppl 4. P. abstr 4006.

47. Lencioni R. et al. Sorafenib or Placebo plus TACE with Doxorubicin-Eluting Beads for Intermediate-Stage HCC: Phase II, Randomized, Double-Blind SPACE Trial // J. Hepatol. 2016. P. 44.

48. Pawlik T. M. et al. Phase II trial of sorafenib combined with concurrent transarterial chemoembolization with drug-eluting beads for hepatocellular carcinoma // J. Clin. Oncol. 2011. Vol. 29, № 30. P. 3960–3967.

49. Kudo M. et al. Phase III study of sorafenib after transarterial chemoembolisation in Japanese and Korean patients with unresectable hepatocellular carcinoma // Eur. J. Cancer. Elsevier Ltd, 2011. Vol. 47, № 14. P. 2117–2127.

50. Llovet J. J.M. et al. Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma. // N. Engl. J. Med. 2008. Vol. 359, № 4. P. 378–390.

51. Cheng A.– L. et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients in the Asia-Pacific region with advanced hepatocellular carcinoma: a phase III randomised, double-blind, placebo-controlled trial. // Lancet. Oncol. Elsevier, 2009. Vol. 10, № 1. P. 25–34.

52. Bruix J. et al. Efficacy and safety of sorafenib in patients with advanced hepatocellular carcinoma: subanalyses of a phase III trial. // J. Hepatol. European Association for the Study of the Liver, 2012. Vol. 57, № 4. P. 821–829.

53. Raoul J. L. et al. Evolving strategies for the management of intermediate-stage hepatocellular carcinoma: Available evidence and expert opinion on the use of transarterial chemoembolization // Cancer Treat. Rev. Elsevier Ltd, 2011. Vol. 37, № 3. P. 212–220.

54. Lencioni R. et al. GIDEON (Global Investigation of therapeutic DEcisions in hepatocellular carcinoma and of its treatment with sorafeNib): Second interim analysis // Int. J. Clin. Pract. 2014. Vol. 68, № 5. P. 609–617.

55. Iavarone M. et al. Field-practice study of sorafenib therapy for hepatocellular carcinoma: a prospective multicenter study in Italy. // Hepatology. 2011. Vol. 54, № 6. P. 2055–2063.

56. Johnson P. J. и др. An assessment of liver function in patients with hepatocellular carcinoma: A new evidence-based approach – The ALBI grade // J. Clin. Oncol. 2015. Т. 33, № 6. С. 550–558.

57. Бредер В. В., и др. Факторы прогноза выживаемости больных гепатоцеллюлярным раком в российской популяции пациентов. Опыт Российского онкологического научного центра им.Н.Н.Блохина.// Вестник ФГБУ» РОНЦ им. Н. Н. Блохина», т. 27, № 2–2016, стр 75–82.

НОВРУЗБЕКОВ М. С., ОЛИСОВ О. Д.
NOVRUZBEKOV M. S., OLISOV O. D.

К вопросу о трансплантации печени у больных гепатоцеллюлярной карциномой (краткий обзор литературы)

Цитирование: Новрузбеков М. С., Олисов О. Д., К вопросу о трансплантации печени у больных гепатоцеллюлярной карциномой (краткий обзор литературы) // Злокачественные опухоли.– 2016.– № 4, спецвыпуск 1. С.– 36–39.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1-36–39

Резюме

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – одна из наиболее распространенных опухолей, занимающая лидирующие позиции в структуре летальности от онкологического заболевания. Первичный рак печени устойчиво ассоциируется с наличием хронического диффузного заболевания печени – вирусного гепатита и цирроза. Ортотопическая трансплантация печени – альтернативный и, возможно – оптимальный метод лечения ГЦК, так как в результате операции полностью удаляется пораженный орган и предраковое заболевание. Отдаленные результаты ОТП зависят от стадии опухолевого поражения, инвазии опухоли в сосуды печени. Золотым стандартом в определении показаний к ОТП при ГЦК принято считать «Миланские критерии» и «Барселонскую» классификацию, обеспечивающие прекрасные отдаленные результаты. Вместе с тем, многими авторами данные критерии признаются излишне строгими, необоснованно лишающими значительную часть больных перспективы трансплантации печени.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

гепатоцеллюлярная карцинома, трансплантация печени, «Миланские» критерии, расширенные критерии

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Новрузбеков Мурад Сафтарович – к.м.н., заведующий научным отделом трансплантации печени НИИ СП им. Н. В. Склифосовского, г. Москва

Олисов Олег Даниелович – к.м.н., старший научный сотрудник отдела трансплантации печени НИИ СП им. Н. В. Склифосовского, г. Москва, e-mail: Olisov@gmail.com

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) – наиболее распространенная первичная злокачественная опухоль печени. Ежегодно в мире регистрируется более 700000 новых случаев заболеваемостью ГЦК. Характеристиками, присущими ГЦК являются:

- наличие предсуществующего хронического заболевания печени – цирроза и вирусного гепатита (около 90% всех случаев)
- низкие показатели резектабельности, обусловленные, как правило, совокупностью таких факторов как осложнения цирроза (портальная гипертензия и печеночная недостаточность), недостаточные функциональные резервы печени, размеры и анатомическая локализация опухоли [1–4].

Перечисленные факторы объясняют высокие показатели летальности у больных с ГЦК – медиана выживаемости не превышает 20 месяцев. Высокий уровень заболеваемости и смертности, специфика онкогенеза обусловливают чрезвычайную актуальность проблемы лечения ГЦК, где в настоящее время пересекаются интересы онкологии, гепатологии, хирургической гепатологии и трансплантологии[5–7].

Трансплантация печени представляется наиболее оптимальным методом лечения ГЦК, так как в конечном итоге устраняется как первичная опухоль печени, так и предраковое заболевание – цирроз[8]. Мировой опыт свидетельствует, что около 25% всех трансплантаций печени выполняются в связи с ГЦК[2]. Главенствующим вопросом остается определение объема опухолевого поражения, при котором проведение ортотопической трансплантации печени (ОТП) можно считать безопасным и целесообразным. «Хронический» дефицит донорских органов и неудовлетворительные отдаленные результаты у пациентов, трансплантированных на поздних стадиях ГЦК, обусловили появление концепции, когда результаты 5-летней общей выживаемости (ОВ) оперированных больных должны быть сопоставимы с результатами выживаемости у пациентов, трансплантированных вне онкологического заболевания печени.

Применительно к ГЦК наиболее востребованными являются «Миланские критерии», разработанные в 1996 г V. Mazzafero и соавторами – опухолевое поражение ограниченное солитарным узлом, диаметром не более 5 см или тремя узлами, каждый из которых не более 3 см[9]. Данная классификация принята большинством трансплантационных центров и позиционируется как базис в определении показаний к ОТП у пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой [2,10]. ОТП, выполненная в соответствии с «Миланскими критериями», позволяет прогнозировать 5-летнюю ОВ не ниже 75%. Отдельные публикации последних лет демонстрируют результаты 5-летней безрецидивной выживаемости на

Таблица 1. Некоторые расширенные критерии постановки в лист ожидания трансплантации печени при ГЦК

Автор, год публикации	Описание	Число больных	Отдаленные результаты
Yao et al, 2001	Солитарный опухолевый узел ≤ 6.5 см, или 2–3 узла, наибольший – ≤ 4.5 см. Сумм. размер опухолевых очагов ≤ 8 см	70	5- летняя ОВ – 72.4%
Herrero et al, 2001	Один очаг ≤ 6 см или 2–3 очага, наибольший из которых ≤ 5 см	47	5- летняя ОВ – 79%
Roayaie et al, 2002	Любое количество очагов ≤ 5–7 см	43	5-летняя БРВ 55%
Keneteman et al 2004	1 очаг < 7.5 см или несколько очагов < 5 см	40	4-летняя ОВ – 82.9%, 4-летняя БРВ –76.8%
Onaca et al, 2007	Один очаг ≤ 6 см, или 2–4 очага ≤ 5 см	1 206	5- БРВ – 64%
Soejima et al, 2007	Любое количество очагов ≤ 5 см	67	3-летняя ОВ – 68.6%
Jonas et al, 2007	Единичный очаг до 6 см или любое число очагов не более ≤ 6 см, суммарный размер ≤ 15 см	21	3-летняя ОВ – 53%
Sugawara et al, 2007	Не более 5 очагов ≤ 5 см	78	3-летняя БРВ – 94%
Silva et al, 2008	От 1 до 3 очагов ≤ 5 см. Суммарный размер опухоли ≤ 10 см	257	5-летняя ОВ – 67%
Mazzaferro et al, 2009	Суммарный размер до 7 см, число очагов ≤7, без микрососудистой инвазии	1 556	5-летняя ОВ –71.2%
Kwon et al, 2007	Любое количество очагов ≤ 5 см каждый, AFP ≤ 400 нг/мл	139	5-летняя ОВ –79.9%
Takada et al, 2007	До 10 очагов ≤ 5 см, PIVKA-II ≤ 400 мАЕ/мл	136	5-летняя ОВ – 87%
Zheng et al, 2008	Суммарный размер опухоли ≤ 8 см Суммарный размер очагов > 8 см для высокодифференцированной опухоли и AFP ≤ 400 нг/мл	195	5-летняя ОВ – 70.7%, 5-летняя БРВ – 62.4%
Lai et al, 2012	Суммарный опухолевый размер ≤ 8 см, AFP ≤ 400 нг/мл	158	5 – летняя БРВ 74.4%
Grąt et al, 2014	Калифорнийские критерии или «критерии до 7», AFP < 100 нг/мл	121	5-летняя ОВ 100%
Toso et al, 2015	Суммарный объем опухоли ≤ 115 см3, уровень AFP ≤ 400 нг/мл	166	4-летняя ОВ 74.6%

AFP – альфа-фетопротеин, ОВ – общая выживаемость, БРВ – безрецидивная выживаемость

уровне 90% [11,12]. Вместе с тем, внедрение «Миланской» модели значительно ограничило число кандидатов на пересадку печени, так как по статистике, ГЦК диагностируется, как правило, на более поздних стадиях.

Не менее популярная «Барселонская» классификация (BCLC), принятая за стандарт в большинстве западных гепатологических центров также ориентирована на «Миланские» критерии[10,13]. Помимо объема опухолевого поражения данная классификации учитывает физический статус и тяжесть цирроза. Согласно «Барселонской» модели, трансплантации печени подлежат пациенты удовлетворяющие «Миланским» критериям и имеющие сохранный физический статус. Таким образом, имея в своей основе «Миланскую» модель, «Барселонская классификация» ограничивает применение ОТП в еще большей степени, чем «Миланские» критерии. Так, согласно «Барселонским» рекомендациям, пациент удовлетворяющий «Миланским» критериям, но имеющий цирроза Child-Pugh класса «С» не должен рассматриваться в качестве кандидата на ОТП. Очевидно, что впечатляющие отдаленные результаты пересадки печени у пациентов с ГЦК во многом объясняются строгостью критериев при отборе потенциальных кандидатов на ОТП.

Вместе с тем, исследования последних 15 лет показали, что при определении показаний к трансплантации печени онкологические критерии могут быть существенно расширены, а результаты ОТП могут быть сопоставимы с показателями 5-летней выживаемости у больных, оперированных в рамках «Миланских» рекомендаций [14–31] (табл. 1).

Среди предложенных при ГЦК наиболее популярны критерии трансплантации печени Калифорнийского Университета (Yao et al, 2001), т.н «критерии до 7» (V. Mazzafero et al, 2009), критерии Токийского университета (Sugawara et al, 2007), а также критерии Гуанчжоу (Zheng et al, 2008). В сравнении с «Миланской» моделью, Калифорнийские критерии расширают показания к ОТП на 16,3%, критерии Herrero – на 19,6%, критерии Гуанчжоу – на 51,5% [4]. Стоит ли говорить, что в большинстве случаев описанные критерии не вписываются в рамки рекомендаций «Барселонской» классификации?

Выбор оптимальных критериев отбора пациентов на ОТП – вопрос чрезвычайно сложный. Трансплантация печени при ГЦК стала заложницей собственного успеха [8]. С одной сто-

роны, показатели 5-летней выживаемости являются наиболее убедительным аргументом в пользу выбора «Миланской» или «Барселонской» модели в условиях постоянного дефицита донорских органов. С другой – использование расширенных критериев оценки опухолевого поражения представляет реальный шанс если не на выздоровление, то на существенное увеличение продолжительности и улучшение качества жизни. Во-первых, нельзя не учитывать опыт центров, использующих в своей практике расширенные критерии и получивших удовлетворительные отдаленные результаты, особенно в странах Азиатского региона, где высокая заболеваемость ГЦК [32]. Во-вторых, опыт многих клиник свидетельствует, что как бы не было велико стремление уложиться в рамки «Миланских критериев», в реальности не менее 20–30% пациентов оперируются на более поздних стадиях. Несмотря на всю аккуратность в интерпретации результатов лучевых методов визуализации до трансплантации, послеоперационное стадирование опухоли часто изменяется в сторону увеличения стадии в связи с наличием новых находок при патологоанатомическом исследовании удаленной печени [10,33]. Кроме того, исследования последних лет показывают, что не только размеры и количество опухолевых узлов определяют прогноз выживаемости: в настоящее время большое значение в определении прогноза отводится биологическим свойствам опухоли [10,34]. По мнению V. Mazzafero и соавт, морфология и биология опухоли отличаются также, как внешность и поведение, и не всегда одно соответствует другому [35]. Косвенно оценить агрессивность опухоли можно по уровню онкомаркеров (альфа-фетопротеин, PIVKA II) и результатам динамического наблюдения после проведенной локорегионарной неоадъювантной терапии – отсутствие прогрессирования позволяет рассчитывать на хорошие отдаленные результаты после ОТП. Шансы на внесение пациента в лист ожидания могут быть повышены применением бридж-терапии и политики «down-stage» (локорегионарного неоадьювантного лечения или таргетной терапии), имеющих цель добиться полного или частичного некроза опухоли, и, тем самым, понижения стадии до рекомендуемых «Миланских» или других критериев. Арсенал методов, используемых в этих целях представлен радиочастотной абляцией, трансартериальной химиоэмболизацией, таргетной терапией (Сорафениб) [1,10, 34,36–40].

И последнее – как уже было отмечено, современные принципы отбора пациентов с ГЦК на трансплантацию основаны, в том числе, на соблюдении интересов других больных, состоящих в листе ожидания и не имеющих опухолевого поражения печени. По причинам не только медицинским, но и этическим, использование донорских органов должно быть максимально эффективным как с точки зрения ближайших, так и отдаленных результатов. Но больные с ГЦК такие же люди, имеющие право на свой шанс, и безнравственно отказывать им в этой возможности (особенно с учетом хороших отдаленных результатов, полученным в клиниках, разработавших расширенные критерии). Так ли много найдется областей висцеральной онкохирургии, где результаты 3-х и 5-летней выживаемости могли бы конкурировать с отдаленными результатами трансплантации печени при ГЦК?

Авторы этих строк убеждены, что критерии отбора для трансплантации печени у пациентов с ГЦК необходимо расширять, однако не готовы ответить, до каких пределов это расширение допустимо.

ЛИТЕРАТУРА

1. Khan A.S, et al. Current surgical treatment strategies for hepatocellular carcinoma in North America. //World J Gastroenterol 2014; 20(41): 15007–15017.
2. Bruix J., Sherman M. Management of Hepatocellular Carcinoma: An update (AASLD practice guideline) // Hepatology. July 2010.
3. Byam J, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. // Hepatobiliary Surg Nutr 2013;2(1):22–30.
4. Elshamy M, et al. Hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: Management and transplant selection criteria // World J Hepatol 2016 July 28; 8(21): 874–880.
5. Mazzaferro V., et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. // Annals of Surgical Oncology 15(4):1001–1007.
6. Weledji E., et al. How grim is hepatocellular carcinoma? // Annals of Medicine and Surgery 3 (2014) 71–76.
7. Hackl C., et al. Liver transplantation for malignancy: current treatment strategies and future perspectives. // World J Gastroenterol 2014 May 14; 20(18): 5331–5344.
8. Kornberg A. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond Milan criteria: multidisciplinary approach to improve outcome. // ISRN Hepatology, Vol. 2014 (2014), Article ID706945, 25 pages.
9. Mazzaferro V, et al. Liver transplantation for the treatment of small hepatocellular carcinomas in patients with cirrhosis. // N Engl J Med 1996; 334:693–699.
10. Clavien et al. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. // Lancet Oncol. 2012 Jan; 13(1): e11–e22.
11. Mehta N, et al. Outcomes after liver transplantation for patients with hepatocellular carcinoma and a low risk of dropout from the transplant waiting list. // Liver Transpl. 2014; 20(5): 627–628.
12. Graziadei IW, et al. Chemoembolization followed by liver transplantation for hepatocellular carcinoma impedes tumor progression while on the waiting list and leads to excellent outcome. // Liver Transpl 9(6):557–63, Jun 2003.
13. Llovet JM, et al. Prognosis of hepatocellular carcinoma: the BCLC staging classification. // Semin Liver Dis. 1999;19:329–338.
14. Yao FY, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: expansion of the tumor size limits does not adversely impact survival. // Hepatology 2001; 33: 1394–1403.
15. Herrero JI, et al. Influence of tumor characteristics on the outcome of liver transplantation among patients with liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. // Liver Transpl 2001; 7: 631–636.
16. Roayaie S, et al. Long-term results with multimodal adjuvant therapy and liver transplantation for the treatment of hepatocellular carcinomas larger than 5 centimeters. // Ann Surg 2002; 235: 533–539.
17. Kneteman NM, et al. Sirolimus-based immunosuppression for liver transplantation in the presence of extended criteria for hepatocellular carcinoma. // Liver Transpl 2004; 10: 1301–131.

18. Onaca N, et al. Expanded criteria for liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma: a report from the International Registry of Hepatic Tumors in Liver Transplantation. // Liver Transpl 2007; 13: 391–399.

19. Soejima Y, et al. Extended indication for living donor liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma. // Transplantation 2007; 83: 893–899.

20. Jonas S, et al. Living donor liver transplantation of the right lobe for hepatocellular carcinoma in cirrhosis in a European center. // Liver Transpl 2007; 13: 896–903.

21. Sugawara Y, et al. Living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Tokyo University series. // Dig Dis 2007; 25: 310–312.

22. Silva M, et al. Expanded criteria for liver transplantation in patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma. // Liver Transpl 2008; 14: 1449–1460.

23. Mazzaferro V, et al; Metroticket Investigator Study Group. Predicting survival after liver transplantation in patients with hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: a retrospective, exploratory analysis. // Lancet Oncol. 2009; 10: 35–43.

24. Kwon CH, et al. HCC in living donor liver transplantation: can we expand the Milan criteria? // Dig Dis 2007; 25: 313–319.

25. Takada Y, et al. Living donor liver transplantation for patients with HCC exceeding the Milan criteria: a proposal of expanded criteria. // Dig Dis 2007; 25: 299–302.

26. Zheng SS, et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma: Hangzhou experiences. // Transplantation 2008; 85: 1726–1732.

27. Fujiki M, et al. Significance of des-gamma-carboxy prothrombin in selection criteria for living donor liver transplantation for hepatocellular carcinoma. // Am J Transplant 2009; 9: 2362–2371.

28. Lai Q, et al. Combination of biological and morphological parameters for the selection of patients with hepatocellular carcinoma waiting for liver transplantation. // Clin Transplant 2012; 26: E125-E131.

29. Grąt M, et al. Combination of morphologic criteria and α-fetoprotein in selection of patients with hepatocellular carcinoma for liver transplantation minimizes the problem of posttransplant tumor recurrence. //World J Surg 2014; 38: 2698–2707.

30. Toso C, et al. Total tumor volume and alpha-fetoprotein for selection of transplant candidates with hepatocellular carcinoma: A prospective validation. // Hepatology 2015; 62: 158–165.

31. Lee SD, et al. Clinical impact of 18F-Fluorodeoxyglucose positron emission tomography /computed tomography in living donor liver transplantation for advanced hepatocellular carcinoma. // Transplantation 2015; 99: 2142–2149.

32. See C. C., Sheung T. F. Selection of patients of hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria for liver transplantation. // Hepatobiliary Surg Nutr 2013;2(2):84–88.

33. Duffy J. P., et al. Liver transplantation criteria for hepatocellular carcinoma should be expanded: a 22-year experience with 467 patients at UCLA. // Ann Surg 2007;246: 502–511.

34. Xu D. W., et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma beyond the Milan criteria: A review. // World J Gastroenterol 2016; 22(12): 3325–3334.

35. Mazzaferro V., et al. Liver transplantation for hepatocellular carcinoma. // Annals of Surgical Oncology 15(4):1001–1007.

36. Chapman WC, et al. Outcomes of neoadjuvant transarterial chemoembolization to downstage hepatocellular carcinoma before liver transplantation. // Ann Surg 2008; 248: 617–625.

37. Yao FY, et al. Excellent outcome following down-staging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplantation: an intention-to-treat analysis. // Hepatology 2008; 48: 819–827.

38. Vagefi PA, Hirose R. Downstaging of hepatocellular carcinoma prior to liver transplant: is there a role for adjuvant Sorafenib in locoregional therapy? // J Gastrointest Canc (2010) 41:217–220.

39. Yoo EJ, et al. Orthotopic liver transplantation after the combined use of locoregional therapy and sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. OncoTargets and Therapy 2013:6 755–759.

40. Bhardwaj N., et al. Current treatment approaches to HCC with a special consideration to transplantation. // Journal of Transplantation Volume 2016, Article ID7926264, 9 pages.

ЛАЗАРЕВИЧ Н. Л., КРИВЦОВА О. М., СКОВОРОДНИКОВА П. А.
LAZAREVICH N. L., KRIVTSOVA O. M., SKOVORODNIKOVA P. A.

Молекулярно-генетические особенности клинического прогноза ГЦР

Цитирование: Лазаревич Н.Л., Кривцова О.М., Сковородникова П.А. Молекулярно-генетические особенности клинического прогноза ГЦР // Злокачественные опухоли. — 2016. — № 4, спецвыпуск 1. С. — 40–45.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1-40–45

Резюме

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) — одна из наиболее распространенных форм злокачественных новообразований, характеризующаяся поздними сроками выявления, устойчивостью к химиотерапии и крайне неблагоприятным прогнозом. Молекулярно-биологические исследования последних лет показали, что по спектру вызывающих его молекулярных событий этот тип опухолей является крайне гетерогенным.

В настоящем обзоре рассмотрены основные молекулярно-генетические нарушения, характерные для ГЦР, роль хронической инфекции вирусами гепатита В и С в развитии опухолей, проблема опухолевой гетерогенности и другие сложности и ограничения, препятствующие разработке действенных подходов к прогнозированию течения болезни и выбору оптимальной тактики лечения. Рассмотренные данные указывают на то, что разделение случаев ГЦР на отдельные субклассы в зависимости от их этиологических, морфологических или генетических особенностей может позволить идентифицировать достоверные факторы прогноза внутри отдельных групп и оптимизировать подходы к выбору мишеней для направленной терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

гепатоцеллюлярный рак, мутации, транскриптом, опухолевая гетерогенность, факторы прогноза

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Лазаревич Наталия Леонидовна — НИИ Канцерогенеза ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Биологический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова, г. Москва, e-mail: lazarevich.nl@gmail.com

Кривцова Ольга Михайловна — НИИ Канцерогенеза ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Биологический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова, г. Москва

Сковородникова Полина Андреевна — НИИ Канцерогенеза ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Биологический факультет МГУ им. М. В. Ломоносова, г. Москва

Гепатоцеллюлярный рак (ГЦР) является одной из наиболее распространенных форм рака в мире и самой частой злокачественной опухолью печени. Среди злокачественных новообразований ГЦР занимает шестое место по распространенности и второе по смертности. Ежегодно фиксируется 600–800 тысяч новых случаев и примерно столько же смертельных исходов [1]. Высокая смертность и низкая эффективность лечения ГЦР определяются поздними сроками выявления заболевания и устойчивостью к химиотерапии [2]. Наиболее значимыми факторами риска для возникновения ГЦР являются хронические инфекции вирусами гепатита В (HBV) и С (HCV), алкогольная болезнь печени, отравление химическими гепатоканцерогенами, неалкогольный стеатогепатит и некоторые генетически наследуемые заболевания (порфирия, дефицит α1-антитрипсина, гемохроматоз, тирозинемия и др.) [3]. Для пациентов с ранними стадиями ГЦР в качестве лечения применяется хирургическая резекция, радиочастотная абляция или трансплантация, на поздних стадиях проводится трансартериальная хемоэмболизация или лечение таргетным препаратом сорафениб, эффективное лишь для небольшой части больных [3]. Исследования других таргетных препаратов, предлагаемых для лечения ГЦР, пока не дали удовлетворительных результатов. До настоящего времени не предложено достаточно надежных прогностических маркеров для оценки уровня злокачественности ГЦР, которые бы способствовали выбору оптимальных схем терапии этого заболевания.

В настоящем обзоре мы рассмотрим основные молекулярно-генетические нарушения, характерные для ГЦР, сложности и ограничения, препятствующие разработке эффективных подходов к прогнозированию течения болезни и выбору оптимальной тактики лечения, и перспективы развития исследований в этой области.

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ ГЦР

Каждый клинический случай ГЦР характеризуется уникальным набором драйверных (функционально-значимых, способствующих развитию злокачественного фенотипа) мутаций, выявление которых может позволить понять механизм опухолевой трансформации, идентифицировать дополнительные факторы риска и предложить подходы для направленной терапии.

Классические молекулярно-биологические методы и активно развивающиеся в последние годы технологии массового параллельного секвенирования генома или его кодирующей части (экзома) опухолей позволили установить, что в среднем экзом ГЦР содержит от 40 до 80 соматических мутаций, основными драйверами гепатоканцерогенеза являются мутации генов TERT, CTNNB1, TP53, ARID1A/2, AXIN1 и ряда других.

Активация теломеразы является одним из ключевых событий при злокачественной трансформации гепатоцитов. Мутации в промоторном районе, инсерция вирусной ДНК или амплификации гена регуляторной субъединицы теломеразы TERT являются наиболее часто выявляемым генетическим нарушением не только в ГЦР (~70%), но и в пренеопластических узелках, то есть являются, по-видимому, ранним событием трансформации гепатоцитов, обеспечивающим их репликативное бессмертие. Кроме того, соматические мутации в ГЦР чаще всего затрагивают гены опухолевого супрессора p53 (TP53) и многофункционального белка β-катенина (CTNNB1), вовлеченного как в процессы межклеточной адгезии, так и в регуляцию Wnt–зависимого сигнального каскада (~30% случаев для каждого гена); регулятора стабильности β-катенина AXIN1 (11%); ARID1A, который определяет степень компактизации хроматина, регулируя таким образом процессы транскрипции генов, репликации и репарации ДНК (13%); CDKN2A, кодирующего ингибиторы циклинзависимых киназ p16INK4a и p14ARF (9%) [4]. Профиль генетических изменений и спектр затрагиваемых ими сигнальных путей может зависеть как от стадии опухолевого процесса, так и от этиологических факторов, влияющих на возникновение ГЦР, так, например, мутации в гене CTNNB1 преобладают в опухолях, не ассоциированных с инфекцией HBV. Мутации генов CTNNB1 и TP53, CTNNB1 и AXIN1 в подавляющем большинстве опухолей являются взаимоисключающими.

С меньшей частотой в ГЦР выявляются мутации генов семейства KMT2/MLL, кодирующих гистоновые метилтрансферазы (11%); сенсора повреждения ДНК ATM (6%); опухолевого супрессора RB1 (4%); регуляторов окислительного стресса NFE2L2 (6%) и KEAP1 (4%), компонентов сигнальных путей PI3K/mTOR, MAPK, JAK/STAT, TGFβ и др. [4].

Все эти данные свидетельствуют о том, что по спектру генетических нарушений ГЦР представляет собой крайне гетерогенный класс опухолей. Такая гетерогенность драйверных нарушений, профиль которых может служить основанием для выбора мишеней для направленной терапии ГЦР у конкретного пациента, а также тот факт, что эффективные таргетные препараты для лечения опухолей с наиболее часто представленными мутациями (TERT, CTNNB1, TP53, ARID1A/2, AXIN1) пока не предложены, значительно осложняет разработку эффективных стратегий для лечения ГЦР.

ТРАНСКРИПТОМНЫЙ АНАЛИЗ ИЗМЕНЕНИЯ ПРОФИЛЕЙ ЭКСПРЕССИИ ГЕНОВ ПРИ ГЕПАТОКАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Помимо исследования структурных нарушений генома опухолей, к настоящему времени проведено огромное количество исследований, посвященных поиску и анализу нарушений в транскрипционной программе клетки, которые бы позволили выявить новые диагностические маркеры ГЦР, наиболее универсальные нарушения экспрессии онкогенов и опухолевых супрессоров или активности внутриклеточных сигнальных путей, которые влияют на приобретение клетками злокачественных свойств и могут рассматриваться как ключевые события, определяющие опухолевый рост и метастазирование, а также факторы прогноза.

Эти исследования показали, что гены, экспрессия которых наиболее значимо повышается при прогрессии ГЦР, кодируют транскрипционные факторы, белки, участвующие в передаче сигнала, метаболические ферменты, транспортные и адгезионные молекулы. Важнейшими событиями, определяющими злокачественную трансформацию гепатоцитов и прогрессию ГЦР, являются изменения спектров экспрессии генов, приводящие к изменению активности сигнальных путей, регулируемых васкулоэндотелиальным фактором роста (VEGF), фактором роста тромбоцитов (PDGF), эпидермальным фактором роста (EGF), трансформирующим фактором роста β (TGFβ), инсулиноподобным фактором роста (IGF), фактором роста гепатоцитов (HGF), каскадами митоген-активируемых протеинкиназ (MAPK), фосфоинозитид-3-киназы (PI3K)/AKT/mTOR, сигнальными каскадами Wnt/β-катенин и Hippo [2, 5].

Анализ изменения транскрипционных профилей генов при гепатоканцерогенезе, выявляемых методами гибридизации с микрочипами или полнотранскриптомного секвенирования позволил предложить несколько десятков систем классификации молекулярных профилей подклассов ГЦР, которые направлены на выбор оптимальной терапевтической стратегии и предсказание отдаленных результатов лечения пациентов.

Первая предложенная система классификации образцов ГЦР по профилю транскриптомных изменений в опухолевой ткани, предложенная группой S. Thorgeisson в 2004 г., разделяла образцы на две группы, A и B. Группа A («пролиферативная») характеризуется гиперэкспрессией генов, отвечающих за пролиферацию, прохождение клеточного цикла и метаболизм ДНК и ассоциирована с хромосомной нестабильностью и неблагоприятным прогнозом [6].

Группа J. Llovet предложила подразделять ГЦР на 3 субкласса (S1, S2, S3), ассоциированных с размером опухоли, степенью ее дифференцировки и уровнем экспрессии онкоэмбрионального маркера альфа-фетопротеина (АФП). Для группы S1 характерна активация WNT сигнального пути (за счет активирующих мутаций CTNNB1 и активации TGFβ сигнального пути), для S2 — активация MYC, AKT и активная пролиферация, S3 ассоциирована с дифференцировкой гепатоцитов [7].

Молекулярная классификация, предложенная группой J. Zucman-Rossi, разделяет ГЦР на два основных кластера, включающих 6 подгрупп (G1–G6). Кластер G4-G6 характеризуется хромосомной стабильностью, причем группы G5 и G6 ассоциированы с G5-G6 наличием активирующих мутаций в гене CTNNB1. В кластере G1-G3 наблюдается хромосомная нестабильность, как и в «пролиферативной» группе A, при этом подгруппы G1-G2 ассоциированы с хронической инфекцией HBV, G1 характеризуется экспрессией маркеров стволовых клеток и эмбриональных генов (в том числе АФП), а подгруппа G3 включает опухоли с неблагоприятным прогнозом, в которых инактивированы гены TP53 и CDKN2A и нарушена экспрессия генов, участвующих в регуляции клеточного цикла [8]. При сравнении нескольких предложенных систем молекулярной классификации на общей выборке из 287 случаев ГЦР молекулярный профиль G3 оказался наиболее точным способом предсказания раннего рецидивирования [9].

Развитием этого направления стала предложенная той же исследовательской группой на основе анализа данных по безрецидивной выживаемости пациентов после резекции ГЦР сигнатура из 5 генов (HN1, RAN, RAMP3, KRT19 и TAF9) [10]. Предсказательный эффект предложенной сигнатуры протестирован на нескольких независимых выборках образцов ГЦР, в том числе на парафиновых срезах, что существенно расширяет возможности для использования предлагаемого подхода в клинической практике.

Кроме описанных, в настоящее время предложены системы транскриптомного профилирования на основании экспрессии генов в неопухолевой ткани печени, затронутой циррозом [11] или спектра экспрессии регуляторных микро-РНК, на основании которой описана ассоциация падения уровня экспрессии miR-26 со снижением общей выживаемости пациентов с ГЦР, ассоциированным с хронической инфекцией HBV или HCV, и чувствительностью к терапии интерфероном-α [12]. Необходимо отметить, что значительная часть проведенных исследований проведена на выборках клинических образцов, полученных при резекции опухолей, т. е. состоящих преимущественно из ГЦР на ранней или промежуточной стадии развития опухолевого процесса, и требует дальнейшей верификации на расширенных коллекциях клинического материала.

ВЛИЯНИЕ ВИРУСНОЙ ИНФЕКЦИИ НА ВОЗНИКНОВЕНИЕ ГЕНОМНЫХ И ТРАНСКРИПТОМНЫХ НАРУШЕНИЙ ПРИ ГЕПАТОКАНЦЕРОГЕНЕЗЕ

Около 80% случаев ГЦР ассоциированы с инфекцией HBV или HCV. При хроническом носительстве HBV риск возникновения ГЦР возрастает в 5–15 раз, для HCV — в 11.5–17 раз по сравнению с пациентами, не страдающими хроническим вирусным гепатитом [13]. HBV и HCV могут оказывать прямое или косвенное действие на развитие ГЦР. Некоторые вирусные белки (HBx HBV, белки NS5A, NS3 и коровый белок HCV) непосредственно влияют на уровни экспрессии ряда генов клетки-хозяина. Хроническая инфекция HBV и HCV вызывает ряд последовательных событий, приводящих к циррозу: некроз клеток печени, воспаление, регенерация, истощение ресурсов гепатоцитов и фиброз [5, 14]. При воспалении активируется синтез активных форм кислорода (АФК), создавая среду, способствующую мутагенезу, опухолевой прогрессии и выживанию клеток, имеющих злокачественный фенотип [15]. HCV и HBV, провоцируя хроническое воспаление и окислительный стресс, индуцируют изменение активности некоторых общих сигнальных путей, связанных с p53, Rb, Wnt/β-катенином, Raf/MAPK, TGFβ и Ca2+-опосредованной сигнализацией [5]. Хронический гепатит характеризуется повторяющимися циклами некроза и регенерации, в результате чего могут происходить и накапливаться генетические изменения, например, нарушение системы репарации ДНК [14]. Косвенное влияние оказывает иммуноопосредованное воспаление, вызываемое обоими вирусами гепатита [15].

HBV содержит частично двуцепочечную кольцевую ДНК, которая может встраиваться в геном клетки-хозяина. Интеграция вирусной ДНК происходит при воспалении в процессе пролиферации гепатоцитов, в опухолях чаще всего наблюдается встраивание участков, кодирующих белок HBx. Хотя специфических сайтов встраивания вирусной ДНК в геном не выявлено, с наибольшей частотой интеграция наблюдается в хромосомы 11 и 17. Интеграция HBV в конкретный участок генома может вызывать инактивацию генов, кодирующих опухолевые супрессоры; хромосомную нестабильность; формирование слитных генов с новыми свойствами; активацию генов, ассоциированных с канцерогенезом, промоторными или энхансерными последовательностями вируса. Наиболее высокая частота интеграции HBV в геном ГЦР описаны в районе генов TERT, определяющего репликативное бессмертие клеток (10–15%), гистоновой метилтрансферазы KMT2B/MLL2, регулирующей конформацию хроматина и экспрессию генов (5–10%), и циклина E, контролирующего переход из G1 в S фазу клеточного цикла (5%) [4].

HBx представляет собой транс-активационный белок, который активирует большое количество клеточных и вирусных генов, включая гены контроля пролиферации и апоптоза, снижает уровень протеасомной деградации β-катенина [13, 14]. Среди мишеней HBx — циклины и циклин зависимые киназы (CDK), компоненты сигнальных путей Ras/Raf/MAPK (митоген-активируемая протеинкиназа), Smad, Wnt, PI3K, JAK/STAT, NF-kB и Hedgehog, ответственные за рост и выживание клеток [13; 15]. Ядерный HBx регулирует транскрипцию путем активации факторов CREB, ATF-2, ATF-3, NFAT, C/EBPβ, блокирует каспазы 3 и 8, подавляя апоптоз, усиливает проопухолевое действие TGFβ в клетке, превращая его из негативного регулятора роста в опухолевый промотор [15]. HBx подавляет активность p53 путем прямого связывания или подавления транскрипции, способствует фосфорилированию (инактивации) Rb, подавляет некоторые ингибиторы CDK, ингибирует белок эксцизионной репарации нуклеотидов DDB1, что способствует появлению многоядерных клеток или микроядер в клетках. Воздействуя на митохондрии, HBx увеличивает уровень АФК, что в сочетании с интенсивной пролиферацией повышает риск появления и накопления мутаций. При гипоксии HBx способствует выживанию и росту клеток, активируя фактор, индуцируемый гипоксией HIF1α, который инициирует транскрипцию ангиопоэтина-2 и VEGF и активирует металлопротеиназы, разрушающие внеклеточный матрикс. Таким образом, HBx играет важную роль в дестабилизации генома, влияет на клеточный ответ на гипоксию и стимулирует ангиогенез [15]. Кроме того, HBx индуцирует эпигенетическое подавление экспрессии многих генов и является ключевым фактором инициации эпигенетических изменений в результате взаимодействия с ДНК-метилтрансферазой 3a, осуществляющей метилирование ДНК.

Поскольку HCV — одноцепочечный РНК-позитивный вирус, не обладающий обратно-транскриптазной активностью, вирусная РНК не встраивается в геном клетки-хозяина. Поэтому HCV-ассоциированные случаи ГЦР обычно возникают на фоне цирротических изменений печени, связанных с хроническим воспалением и окислительным стрессом. Кроме того, на различных модельных системах продемонстрирована способность вирусных белков NS3, N4B, NS5B и корового белка HCV стимулировать злокачественную трансформацию за счет индукции пролиферации, подавления апоптоза, влияния на активность внутриклеточных сигнальных каскадов и модуляции иммунного ответа [13, 15].

Таким образом, хроническая инфекция HCV и HBV непосредственно влияет на процессы пролиферации, дифференцировки и выживания клеток печени, способствуя трансформации гепатоцитов. В то же время различные механизмы действия HBV и HCV, наличие или отсутствие цирроза в печени определяют различные сценарии злокачественной трансформации, реализующиеся в каждом конкретном случае.

Важно отметить, что поскольку влиянию хронического воспаления, цирротических изменений или хромосомных нарушений, связанных с интеграцией HBV в геном гепатоцитов, подвергаются перманентно все клетки печени, хроническая вирусная инфекция может приводить к параллельному появлению множественных очагов пролиферации, возникающих вследствие независимых генетических событий, то есть к формированию поликлональных опухолей, находящихся на разных стадиях опухолевой прогрессии (мультицентрический канцерогенез) [16]. Спектр молекулярно-генетических изменений, способствовавших формированию каждого опухолевого узла, может влиять как на прогноз развития заболевания, так и на выбор оптимальной тактики лечения.

МУЛЬТИФОКАЛЬНЫЕ ГЦР

Наиболее эффективным методом лечения больных ГЦР при отсутствии противопоказаний является резекция печени, однако частота рецидивов заболевания в течение пяти лет после операции составляет, по разным оценкам, от 70 до 100% случаев и снижает общую выживаемость. Кроме того, нередко при диагностике ГЦР выявляют несколько опухолевых узлов [17, 18, 19]. Мультифокальный ГЦР и рецидивы заболевания могут возникать в результате образования независимых опухолей de novo, развития опухолей из сателлитных узелков, оставшихся после резекции первичной опухоли и не выявленных методами компьютерной томографии и МРТ, а также в результате метастазирования первичной опухоли [20]. У одного пациента могут обнаруживаться узлы нескольких типов [20, 21]. При этом клинико-патологические характеристики мультифокальных и рецидивирующих ГЦР различаются в зависимости от происхождения последних.

Мультицентрический рост ГЦР является достаточно распространенным явлением, поскольку гепатоканцерогенез протекает на фоне имеющихся у пациента хронических заболеваний печени. Независимые фокусы роста ГЦР чаще образуются на фоне хронического цирроза печени, при этом риск возникновения множественных узлов выше при HCV-ассоциированном ГЦР, чем при HBV-ассоциированном ГЦР, что связывают с активным хроническим воспалением на фоне HCV [17, 21, 22]. Образование внутрипеченочных метастазов ГЦР коррелирует с более поздними по сравнению с развитием множественных независимых ГЦР стадиями (II и III против I и II стадий по системе Эдмондсона). Кроме того, для группы пациентов с образовавшимися de novo опухолями по сравнению с группой пациентов с внутрипеченочными метастазами ГЦР характерна более длительная безрецидивная (23.9–33.8 против 14.2–15.6 месяцев) и общая выживаемость (130.8±8.5 против 80.5±8.5 месяцев) [21, 23].

Рекомендации по лечению пациентов с ГЦР, имеющими внутрипеченочные метастазы, и независимыми мультифокальными опухолями и его эффективность также различаются. При наличии у пациента внутрипеченочных метастазов ГЦР рекомендовано применение интервенционной и адъювантной терапии [21, 24]. При повторной резекции образовавшейся de novo опухоли одногодичная и трехлетняя выживаемость пациентов составили 100% и 80%, а в группе пациентов с внутрипеченочными метастазами ГЦР — 91.7% и 38.1% соответственно [25].

Таким образом, поскольку от происхождения мультифокальных и рецидивирующих ГЦР зависят прогноз выживаемости и тактика лечения пациента, важной задачей является определение клональности и межопухолевой гетерогенности таких ГЦР.

Для дифференциальной диагностики возникающих de novo и метастатических ГЦР предлагается ряд методов. Оценка морфологических [17] и клинико-патологических характеристик, в частности, развития опухоли на фоне цирроза, хронического гепатита B и/или C, размера и расположения опухолевых узлов, наличия эмболии портальной вены и/или сосудов микроциркуляторного русла, стадии ГЦР и сроков безрецидивной выживаемости после резекции первичной опухоли не всегда позволяют однозначно разграничить две группы. Кроме того, по ряду параметров (размер опухоли при рецидиве, уровень сывороточного АФП) достоверных различий между группами не наблюдается, а по некоторым (локализация опухоли, количество узлов) имеющиеся в литературе данные противоречат друг другу [21, 23].

Для анализа клональности могут быть использованы цитогенетические методы, например, метод сравнительной геномной гибридизации метафазных хромосом с дифференциально мечеными образцами ДНК, выделенной из опухолевой ткани, применяемый для выявления хромосомных аберраций [26] или метод флуоресцентной гибридизации in situ (FISH). Кроме того, для определения клональности могут быть использованы различные молекулярно-биологические подходы — метод определения клональности опухолей человека разработанный в том же году A. Jeffreys метод полиморфизма длин рестрикционных фрагментов, заключающийся в анализе «ДНК-отпечатков», полученных в результате разрезания последовательности ДНК рестрикционными эндонуклеазами в высокополиморфных сайтах генов, расположенных на Х-хромосоме, и сайтов, по которым происходит метилирование при инактивации Х-хромосомы у женщин [27]; метод фингерпринтинга ДНК, который который позволяет детектировать наличие соматических изменений, например, делеций и амплификаций [28], а также определение профилей интеграции HBV в ДНК пациента с помощью полимеразной цепной реакции и Саузерн-блоттинга и анализ утраты гетерозиготности по микросателлитным локусам.

В целом, классические цитогенетические и молекулярно-биологические методы достаточно надежны и доступны, позволяют установить клональность опухолевых узлов и выявить некоторые потенциально драйверные события, однако имеют ограничения (например, позволяют проводить диагностику только у HBV-положительных пациентов) и являются менее информативными, чем методы, основанные на полногеномном и полноэкзомном секвенировании опухолей, которые позволяют одновременно оценить паттерн интеграции вирусной ДНК у HBV-положительных пациентов, а также выявить соматические мутации и хромосомные аберрации.

На основе данных полногеномного и полноэкзомного секвенирования 43 образцов HBV-ассоциированной ГЦР 10 пациентов и соответствующей им нормальной ткани Xue и соавторы выявили высокий уровень межопухолевой гетерогенности мультифокальных ГЦР. У разных пациентов доля общих соматических мутаций в опухолевых узлах составила от 8 до 97%. Напротив, в двух независимо возникших опухолях одного пациента общих соматических мутаций выявлено не было, набор потенциально драйверных мутаций и сайты интеграции HBV в них различались. Доля общих для узлов ГЦР одного пациента амплификаций и делеций варьировала от 22.2 до 100% [20].

Построенные на основе этих данных филогенетические деревья показывают, что метастазирование может происходить как на ранних (порядка 20% общих с первичной опухолью соматических мутаций в метастазе), так и на более поздних этапах прогрессии. В двух исследованных Xue и соавторами опухолевых тромбах доля общих с первичной опухолью мутаций составляла около 40%, а в девяти сателлитных узлах, обнаруженных у семи пациентов — около 90%. Таким образом, образование сателлитных узлов происходит на более поздних этапах прогрессии опухолей. Кроме того, авторы показали, что большинство потенциально драйверных соматических мутаций и интеграций HBV в драйверные гены являются ранними и, следовательно, общими для первичных ГЦР и их метастазов событиями, однако, у некоторых пациентов обнаруживаются потенциально драйверные мутации и интеграции HBV, специфические для отдельных метастазов, например, мутации в CTNNB1, RUNX1T1 и интеграции в TERT и MLL4/KMT2B [20].

Miao и соавторы для определения клональности мультифокальных HBV-ассоциированных ГЦР провели полногеномное секвенирование образцов тканей двух пациентов. В результате анализа сайтов интеграции HBV, соматических мутаций, небольших инсерций, делеций и хромосомных аберраций было установлено, что множественные узлы ГЦР одного из пациентов с низкодифференцированной первичной опухолью происходят от ее субклонов, тогда как две опухоли другого пациента возникли независимо. Кроме того, сопоставление частоты и функциональных эффектов мутаций в кодирующих участках генов показало, что при прогрессии опухоли отношение числа мута-

ций, приводящих к изменению структуры белка к количеству синонимичных замен возрастает. Так, в метастазах пациента 1 оно составляет 1.49, в опухолевом тромбе портальной вены — 1.17, в первичной опухоли — 0.96, а для двух независимых ГЦР пациента 2 эти значения практически не различаются и составляют порядка 0.8. Приведенные данные свидетельствуют о росте уровня межузловой гетерогенности при метастазировании ГЦР, а также о наличии положительного отбора мутаций, дающих селективное преимущество опухолевым субклонам [18].

Таким образом, в идеале для надежной дифференциальной диагностики возникших de novo и метастатических ГЦР оптимальным способом является проведение полногеномного и/или полноэкзомного секвенирования. Принимая во внимание высокий уровень межопухолевой гетерогенности ГЦР, при анализе генетических нарушений по возможности не следует ограничиваться исследованием первичной опухоли/одного узла, поскольку потенциальные драйверные события различаются в случае независимо возникших опухолей, а в опухолях, возникших из клона первичного узла, также могут варьировать, особенно при ее раннем метастазировании.

Транскриптомный анализ также позволяет выявлять потенциальные маркеры ГЦР и мишени для терапии. Анализ транскриптомов пациентов с HBV-ассоциированного ГЦР из расширенной выборки из 174 пациентов позволил Miao и соавторам выявить 4 потенциальных маркера дифференцировки ГЦР, а именно SFN, кодирующего адаптерный белок, задействованный в активации каскада Akt/mTOR, TTK, кодирующего протеинкиназу сигнального пути p53, гена, кодирующего серин-треониновую киназу митотического чекпоинта BUB1и MCM4, кодирующего субъединицу ДНК-хеликазного комплекса. Согласно данным, представленным авторами, уровень экспрессии TTK может рассматриваться как независимый прогностический критерий метастатического потенциала ГЦР, сроков безрецидивной и общей выживаемости. Медиана продолжительности безрецидивной выживаемости среди пациентов, в ГЦР которых TTK экспрессируется на высоком уровне, составляет 3.53 месяца по сравнению с 12.48 месяцами в группе пациентов с низкой экспрессией TTK в опухоли [18].

Сопоставление данных экзомного секвенирования образцов независимых мультифокальных ГЦР и их метастазов одного пациента привело к обнаружению Shi и соавторами потенциального драйвера гепатоканцерогенеза. Несмотря на независимое происхождение двух первичных ГЦР в FAT4 были обнаружены мутации, приводящие к аминокислотным заменам во вне- и внутриклеточном доменах. Проведенное на расширенной панели из 60 пар образцов нормальной и опухолевой ткани пациентов с HBV-ассоциированным ГЦР, а также 25 линий клеток гепатомы секвенирование по Сэнгеру привело к выявлению в 16 образцах ГЦР 15 миссенс-мутаций и 1 нонсенс-мутации FAT4, а также обнаружению мутаций указанного гена в 14 клеточных линиях. Наличие мутаций в FAT4 на выборке из 60 случаев ГЦР коррелировало с инвазией в сосуды (P = 0.032), поздними стадиями опухолевой прогрессии (P = 0.088) и высоким риском рецидива заболевания (P = 0.041) [29].

ФИБРОЛАМЕЛЛЯРНАЯ КАРЦИНОМА — ОТДЕЛЬНЫЙ ПОДТИП ГЦР С УНИКАЛЬНЫМ СПЕКТРОМ МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ

Ярким примером того, что разделение случаев ГЦР на отдельные субклассы в зависимости от их этиологических, морфологических или генетических особенностей может привести к идентификации новых критических детерминант опухолевого роста или мишеней для направленной терапии является серия работ, посвященных исследованию молекулярно-генетических нарушений в отдельном гистологическом подтипе ГЦР — фиброламеллярных ГЦР (флГЦР). флГЦР выявляются обычно у молодых пациентов (до 30 лет), не связан с хроническими патологиями печени, такими как цирроз или вирусные гепатиты. флГЦР характеризуется крупными плейоморфными гепатоцитами с большими ядрами, наличием в строме ламеллярных коллагеновых волокон, образующих разветвленную сеть и часто имеет агрессивное течение с неблагоприятным прогнозом [30].

В 2014 году при полнотранскриптомном секвенировании образцов флГЦР был впервые описан химерный ген, который выявляется только в опухолевых клетках, и не встречается в клетках печени тех же пациентов [31]. Такой ген образуется в результате делеции участка 19 хромосомы длиной около 400 тысяч пар нуклеотидов, приводящей к слиянию генов DNAJB1 (шаперон DnaJ) и PRKACA (каталитическая субъединица протеинкиназы А). Образующийся химерный белок сохраняет киназный домен протеин киназы А, активирующий Ras и MAPK сигнальные пути, эстрогеновую сигнализацию и апоптоз, однако теряет домен, регулирующий его активность. Экзогенная экспрессия химерного варианта DNAJB1-PRKACA в культурах клеток гепатом человека вызывает повышение скорости пролиферации и колониеобразующего потенциала [32]. Экспрессия химерного гена в 80–100% опухолей и его отсутствие в нормальных клетках позволяет предполагать ключевую роль химерного белка в патогенезе флГЦР [33]. На основании транскриптомного анализа предложен прогностический сет из 8 генов, экспрессия которых коррелирует с выживаемостью пациентов. Он включает регулятор активности PI3K/PTEN сигнального пути PEAR, рецептор, ингибирующий NK-клетки KLRD1, регулятор белков семейства Ras RAPGEF1 и др. и позволяет разделить образцы флГЦР на группы с благоприятным и неблагоприятным прогнозом, критически отличающиеся по уровню средней выживаемости после хирургического лечения. Результаты геномного и транскриптомного секвенирования позволили предложить новые потенциальные терапевтические мишени для флГЦР — слитный белок DNAJB1-PRKACA с повышенной киназной активностью, мутации BRCA2 (4.2%), которые определяют возможность применения ингибиторов PARP, компоненты mTOR и EGF сигнальных путей, активация которых выявляется в 70% и 88% опухолей, соответственно [33].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, полученные к настоящему времени результаты анализа геномных и транскриптомных нарушений при ГЦР свидетельствуют о том, что по спектру вызывающих его молекулярных событий этот тип опухолей является крайне гетерогенным. Дополнительным фактором, осложняющим выбор эффективной терапевтической стратегии является высокая гетерогенность опухолей, в том числе множественных узлов, выявляемых у одного пациента, свойственная прежде всего ГЦР, возникающим на фоне хронических инфекций вирусами гепатита В и С. Все эти факты указывают на то, что разделение случаев ГЦР на отдельные субклассы в зависимости от их этиологических, морфологических или генетических особенностей (хроническая инфекция HBV HCV, наличие цирроза, спектр драйверных генетических нарушений) может позволить оптимизировать подходы к выбору мишеней для направленной терапии, идентифицировать достоверные факторы прогноза внутри отдельных групп и существенно повысить эффективность лечения [34]. Кроме того, дополнительные успехи в идентификации ключевых механизмов гепатокацерогенеза и разработке эффективных методов лечения ГЦР могут быть достигнуты при исследовании взаимодействий опухолевых клеток со стромальным компонентом опухолей [35] и клетками, осуществляющими противоопухолевую защиту организма [36].

ЛИТЕРАТУРА

1. Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2015; 65(2): 87–108.
2. Marquardt JU, Galle PR, Teufel A. Molecular diagnosis and therapy of hepatocellular carcinoma (HCC): An emerging field for advanced technologies. J Hepatol. 2012; 56(1): 267–275.
3. Calvisi DF, Frau M, Tomasi ML, Feo F, Pascale RM. Deregulation of signalling pathways in prognostic subtypes of hepatocellular carcinoma: Novel insights from interspecies comparison. Biochim Biophys Acta — Rev Cancer. 2012; 1826(1): 215–237.
4. Schulze K, Nault JC, Villanueva A. Genetic profiling of hepatocellular carcinoma using next-generation sequencing. J Hepatol. 2016. pii: S0168–8278(16)30249–5.
5. Han ZG. Functional Genomic Studies: Insights into the Pathogenesis of Liver Cancer. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2012; 13(1): 171–205.
6. Lee JS, Chu IS, Heo J., Calvisi DF, Sun Z, Roskams T, et al. Classification and prediction of survival in hepatocellular carcinoma by gene expression profiling. Hepatology. 2004; 40: 667–676.
7. Hoshida Y, Nijman SM, Kobayashi M, Chan JA, Brunet JP, Chiang DY, et al. Integrative transcriptome analysis reveals common molecular subclasses of human hepatocellular carcinoma. Cancer Res. 2009; 69: 7385–7392.
8. Boyault S, Rickman DS, De Reyniès A, Balabaud C, Rebouissou S, Jeannot E, et al. Transcriptome classification of HCC is related to gene alterations and to new therapeutic targets. Hepatology. 2007; 45: 42–52.
9. Villanueva A, Hoshida Y, Battiston C, Tovar V, Sia D, Alsinet C, et al. Combining clinical, pathology, and gene expression data to predict recurrence of hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2011; 140(5): 1501–12.e2.
10. Nault JC, De Reynies A, Villanueva A, Calderaro J, Rebouissou S, Couchy G, et al. A hepatocellular carcinoma 5-gene score associated with survival of patients after liver resection. Gastroenterology. 2013; 145: 176–187.
11. Hoshida Y, Villanueva A, Kobayashi M, Peix J, Chiang DY, Camargo A, et al. Gene expression in fixed tissues and outcome in hepatocellular carcinoma. N Engl J Med. 2008; 359: 1995–2004.
12. Ji J, Yu L, Yu Z, Forgues M, Uenishi T, Kubo S, et al. Development of a miR-26 companion diagnostic test for adjuvant interferon-alpha therapy in hepatocellular carcinoma. Int J Biol Sci. 2013; 9(3): 303–12.
13. Tsai WL, Chung RT. Viral hepatocarcinogenesis. Oncogene. 2010; 29(16): 2309–2324.
14. Röcken C, Carl-McGrath S. Pathology and Pathogenesis of Hepatocellular Carcinoma. Dig Dis. 2001; 19(4): 269–278.
15. Mesri EA, Feitelson MA, Munger K. Human viral oncogenesis: A cancer hallmarks analysis. Cell Host Microbe. 2014; 15(3): 266–282.
16. Marquardt JU, Seo D, Andersen JB, Gillen MC, Kim MS, Conner EA, et al. Sequential transcriptome analysis of human liver cancer indicates late stage acquisition of malignant traits. J Hepatol. 2014; 60(2): 346–53.
17. Nakashima O, Kojiro M. Recurrence of hepatocellular carcinoma: multicentric occurrence or intrahepatic metastasis? A viewpoint in terms of pathology. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2001; 8(5): 404–409.
18. Miao R, Luo H, Zhou H, Li G, Bu D, Yang X, et al. Identification of prognostic biomarkers in hepatitis B virus-related hepatocellular carcinoma and stratification by integrative multi-omics analysis. J Hepatol. 2014; 61(4): 840–849.
19. Консервативное лечение первичного и метастатического рака печени / Под ред. В. А. Горбуновой. — 288 с., М.: ООО «Медицинское информационное агентство», 2013.
20. Xue R, Li R, Guo H, Guo L, Su Z, Ni X, et al. Variable Extent of Intra-tumor Heterogeneity Revealed by Genomic Sequencing of Multiple Lesions in Patients with Hepatocellular Carcinoma. Gastroenterology. 2016; 150(4): 998–1008.
21. Wang B, Xia CY, Lau WY, Lu XY, Dong H, Yu WL, et al. Determination of clonal origin of recurrent hepatocellular carcinoma for personalized therapy and outcomes evaluation: a new strategy for hepatic surgery. J Am Coll Surg. 2013; 217(6): 1054–1062.
22. Matsumoto Y, Fujii H, Matsuda M, Kono H. Multicentric occurrence of hepatocellular carcinoma: diagnosis and clinical significance. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2001; 8(5): 435–440.
23. Li Q, Wang J, Juzi JT, Sun Y, Zheng H, Cui Y, et al. Clonality analysis for multicentric origin and intrahepatic metastasis in recurrent and primary hepatocellular carcinoma. J Gastrointest Surg. 2008; 12(9): 1540–1547.
24. Lu LC, Hsu CH, Hsu C, Cheng AL. Tumor Heterogeneity in Hepatocellular Carcinoma: Facing the Challenges. Liver Cancer. 2016; 5(2): 128–138.
25. Arii S, Teramoto K, Kawamura T, Okamoto H, Kaido T, Mori A, Imamura M. Characteristics of recurrent hepatocellular carcinoma in Japan and our surgical experience. J Hepatobiliary Pancreat Surg. 2001; 8(5): 397–403.
26. Kallioniemi A, Kallioniemi OP, Sudar D, Rutovitz D, Gray JW, Waldman F, Pinkel D. Comparative genomic hybridization for molecular cytogenetic analysis of solid tumors. Science. 1992; 258(5083): 818–821.
27. Vogelstein B, Fearon ER, Feinberg AP. Use of restriction fragment length polymorphisms to determine the clonal origin of human tumors. Science. 1985; 227(4687): 642–645.
28. Welsh J, McClelland M. Fingerprinting genomes using PCR with arbitrary primers. Nucleic acids research. 1990; 18(24): 7213–7218.
29. Shi JY, Xing Q, Duan M, Wang ZC, Yang LX, Zhao YJ, et al. Inferring the progression of multifocal liver cancer from spatial and temporal genomic heterogeneity. Oncotarget. 2016; 7(3): 2867.
30. Liu S, Chan KW, Wang B, Qiao L. Fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Am. J. Gastroenterol. 2009; 104: 2617–2624.
31. Honeyman JN, Simon EP, Robine N, Chiaroni-Clarke R, Darcy DG, Lim II, et al. Detection of a recurrent DNAJB1-PRKACA chimeric transcript in fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Science. 2014; 343(6174): 1010–1014.
32. Xu L, Hazard FK, Zmoos AF, Jahchan N, Chaib H, Garfin PM, et al. Genomic analysis of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Hum Mol Genet. 2015; 24(1): 50–63.
33. Cornella H, Alisnet C, Sayols S, Zhang Z, Hao K, Cabellos L, et al. Unique genomic profile of fibrolamellar hepatocellular carcinoma. Gastroenterology. 2015; S0016–5085(14)01580–7.
34. Chan SL, Wong AM, Lee K, Wong N, Chan AK. Personalized therapy for hepatocellular carcinoma: Where are we now? Cancer Treat Rev. 2016; 45: 77–86.
35. Heindryckx F, Gerwins P. Targeting the tumor stroma in hepatocellular carcinoma. World J Hepatol. 2015; 7(2): 165–176.
36. Lavi O, Skinner J, Gottesman MM. Network features suggest new hepatocellular carcinoma treatment strategies. BMC Syst Biol. 2014; 8: 88.

ПАТЮТКО Ю. И., КУДАШКИН Н. Е.
PATYUTKO YU.I., KUDASHKIN N. E.

Хирургическое лечение больных гепатоцеллюлярным раком BCLC B

Цитирование: Патютко Ю. И., Кудашкин Н. Е. Хирургическое лечение больных гепатоцеллюлярным раком BCLC B // Злокачественные опухоли.– 2016.– № 4, спецвыпуск 1. С.– 46–47.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1-46–47

Резюме
BCLC классификация используется в настоящее время в качестве основного руководства по методическим подходам терапии больных гепатоцеллюлярным раком. Исходя из этого алгоритма, хирургический метод, единственный позволяющий добиться радикального излечения пациента, рекомендуется лишь только на ранних стадиях. Анализ данных литературы свидетельствует о необходимости пересмотра его роли и места в BCLC, особенно у больных, отнесенных к промежуточной стадии заболевания, а так же позволяет сделать вывод, что хирургическое лечение в виде резекции печени различного объема у больных гепатоцеллюлярным раком BCLC B в большинстве случаев должно рассматриваться, в качестве приоритетной основы при обсуждении и планировании этапности лечебных воздействий., В случае невозможности его выполнения показана трансартериальная химиоэмболизация (ТАХЭ).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА
гепатоцеллюлярный рак, хирургическое лечение, BCLC B

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Патютко Юрий Иванович – д.м.н., заведующий отделением опухолей печени и поджелудочной железы ФГНБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина», г. Москва

Кудашкин Николай Евгеньевич – к.м.н., научный сотрудник отделения опухолейпечени и поджелудочной железы ФГНБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина», г. Москва, e-mail: dr.kudashkin@mail.ru

BCLC классификация была утверждена европейской (EASL) и американской (AASLD) ассоциациями по изучению болезней печени в качестве основного руководства по методическим подходам терапии больных гепатоцеллюлярным раком (ГЦР), в связи с ее универсальностью [1]. Исходя из этого алгоритма, хирургический метод, единственный позволяющий добиться радикального излечения пациента, рекомендуется лишь только на ранних стадиях заболевания, то есть у больных с небольшими единичными образованиями в случае отсутствия портальной гипертензии и гипербилирубинемии, все остальные могут рассчитывать лишь только на консервативное лечение[2]. Данные исследований последних лет свидетельствуют о необходимости пересмотра роли и места хирургического лечения в BCLC, особенно у больных, отнесенных к промежуточной стадии заболевания. Предлагаемое паллиативное лечение этой категории пациентов в виде трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) не всегда является адекватной альтернативой потенциально радикальному хирургическому[3,4].

Среди методов хирургического лечения можно отметить 2 основных – это резекция и трансплантация печени. Трансплантация печени является методом выбора в случаях небольших размеров опухолевого образования на фоне значительного нарушения печеночно-клеточной функции в исходе цирротической трансформации органа[5]. Использование данного метода в иных условиях крайне спорно. Это обусловлено ограниченным количеством донорских органов и потребностью в пожизненной иммуносупрессивной терапии в послеоперационном периоде. В связи с этими обстоятельствами показания к трансплантации печени в BCLC определены достаточно четко и точно.

Исторически резекция печени у больных гепатоцеллюлярным раком выполнялась крайне редко, что было обусловлено высоким уровнем осложнений и послеоперационной летальности. Развитие хирургических технологий позволило значительно расширить показания к ее выполнению, послужило толчком к широкому внедрению в клиническую практику и одним из важнейших аргументов в решении вопроса о необходимости пересмотра ранее утвержденных алгоритмов BCLC относительно, именно, резекционных вмешательств [6]. Одним из наиболее важных параметров является размер опухолевого узла, который коррелирует с наличием узлов-сателлитов, частотой выявления отдаленных проявлений болезни и уровнем встречаемости сосудистой инвазии, тем самым определяя прогноз. Кроме того, при наличии большого образования для достижения радикализма в подавляющем большинстве случаев требуются более обширные вмешательства, что следует особенно учитывать при планировании операции у больных с циррозом печени[7]. Согласно BCLC резекция может быть показана при размерах образования менее 5см. В литературе встречается большое количество сообщений о приемлемых непосредственных и отдаленных результатах резекции больших образований при ГЦР (более 8–10см.)[8,9], значительно превосходящих результаты ТАХЭ. Zhong J. H. с соавторами [9] при сравнении резекции печени с ТАХЭ у пациентов с большими узлами гепатоцеллюлярного

рака (средний размер 8,8 см.) показали, что удаление опухоли ведет к улучшению 5-летней общей выживаемости (41% и 18%, соответственно).

Важный практический интерес представляет тактические подходы ведения больных с множественными образованиями ГЦР, наличие которых является независимым фактором неблагоприятного прогноза и раннего рецидива при их удалении, на основании чего они отнесены в классификации BCLC к промежуточной стадии болезни. Zhong J.H. с соавторами [10], анализируя результаты лечения подгруппы пациентов с 3-мя и более узлами в печени сравнил методы лечения (резекция или ТАХЭ), показав значительный выигрыш в 1-о (90% против 59%), 3-х (52% против 11%) и 5-ти летней (33% против 6%) общей выживаемости в случаях выполнения резекции.

Наличие портальной гипертензии несет под собой риск послеоперационных кровотечений, влияет на скорость регенерации печени и увеличивает частоту острой печеночной недостаточности в раннем послеоперационном периоде. В работах Santambrogio R. с соавторами [11] и He W. с соавторами [12] показано, что частота осложнений, летальность и уровень общей отдаленной выживаемости при выполнении резекции у больных с/без портальной гипертензии сопоставимы. Наличие портальной гипертензии, таким образом, не должно рассматриваться как противопоказание к резекции печени.

Хирургическое лечение в виде резекции печени различного объема у больных гепатоцеллюлярным раком BCLC B в большинстве случаев должно рассматриваться в качестве приоритетной основы при обсуждении и планировании этапности лечебных воздействий, в случае невозможности его выполнения показана ТАХЭ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Bruix J., Sherman M. Management of hepatocellurar carcinoma: an apdate. Hepatology. 2011: 53(3): 1020–1022.
2. Guy J., Kelley R.K., Roberts J. et al. Multidisciplinary management of hepatocellular carcinoma. Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2012; 10: 354–362.
3. Guglielmi A., Ruzzenente A., Conci S., Valdegamberi A., Vitali M., Bertuzzo F., De Angelis M., Mantovani G., Iacono C. Hepatocellular carcinoma: surgical perspectives beyond the barcelona clinic liver cancer recommendations. World J. Gastroenterol. 2014; 20: 7525–7533.
4. Forner A., Gilabert M., Bruix J., Raoul J.L. Treatment of intermediate-stage hepatocellular carcinoma. Nat Rev Clin. Oncol. 2014; 11: 525–535.
5. Clavien P.A., Lesurtel M., Bossuyt P.M. et al. OLT for HCC Consensus Group. Recommendations for liver transplantation for hepatocellular carcinoma: an international consensus conference report. Lancet Oncol. 2012; 13(1):11–22.
6. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Сагайдак И.В., Кудашкин Н.Е., Гахраманов А.Д., Мороз Е.А., Чай И. Хирургическое лечение гепатоцеллюлярного на фоне цирроза печени. Российский онкологический журнал. 2014. Т. 19. № 4. С. 39–40.
7. Poon R.T., Fan S.T., Lo C.M., Liu C.L., Lam C.M., Yuen W.K., Yeung C., Wong J. Extended hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: is it justified? Ann. Surg. 2002; 236: 602–611.
8. Lin C.T., Hsu K.F., Chen T.W., Yu J.C., Chan D.C., Yu C.Y., Hsieh T.Y., Fan H.L., Kuo S.M., Chung K.P., Hsieh C.B. Comparing hepatic resection and transarterial chemoembolization for Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stage B hepatocellular carcinoma: change for treatment of choice? World J. Surg. 2010 Sep; 34(9): 2155–2161.
9. Zhong J.H., Xiang B.D., Gong W.F., Ke Y., Mo Q.G., Ma L., Liu X., Li L.Q. Comparison of long-term survival of patients with BCLC stage B hepatocellular carcinoma after liver resection or transarterial chemoembolization. PLoS One 2013; 8: 681–693.
10. Zhong J.H., Ke Y., Gong W.F., Xiang B.D., Ma L., Ye X.P., Peng T., Xie G.S., Li L.Q. Hepatic resection associated with good survival for selected patients with intermediate and advanced-stage hepatocellular carcinoma. Ann. Surg. 2014; 260: 329–340.
11. Santambrogio R., Kluger M.D., Costa M., Belli A., Barabino M., Laurent A., Opocher E., Azoulay D., Cherqui D. Hepatic resection for hepatocellular carcinoma in patients with Child-Pugh's A cirrhosis: is clinical evidence of portal hypertension a contraindication? HPB (Oxford) 2013; 15: 78–84.
12. He W., Zeng Q., Zheng Y., Chen M., Shen J., Qiu J., Chen M., Zou R., Liao Y., Li Q., Wu X., Li B., Yuan Y. The role of clinically significant portal hypertension in hepatic resection for hepatocellular carcinoma patients: a propensity score matching analysis. BMC Cancer 2015; 15: 263.

ПЕТУХОВА И. Н., ДМИТРИЕВА Н. В., БАГИРОВА Н. С., ГРИГОРЬЕВСКАЯ З. В.,
ШИЛЬНИКОВА И. И., ВАРЛАН Г. В., ТЕРЕЩЕНКО И. В.

PETUKHOVA I.N., DMITRIEVA N.V., BAGIROVA N.S., GRIGORYEVSKAYA Z.V.,
SHILNIKOVA I.I., VARLAN G.V., TERESHCHENKO I.V.

Послеоперационные инфекции у онкологических больных

Цитирование: Петухова И. Н., Дмитриева Н. В., Багирова Н. С., Григорьевская З. В., Шильникова И. И. и др. Послеоперационные инфекции у онкологических больных // Злокачественные опухоли.– 2016.– № 4, спецвыпуск 1. С.– 48–53.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1-48–53

Резюме

Послеоперационные инфекции – частое осложнение у онкологических больных, к которому предрасполагают тяжесть состояния больного и большой объем выполняемой операции, наличие иммуносупрессии, связанной с заболеванием и ранее проводимым лечением, и многое другое. В данной статье представлены основные инфекционные осложнения, которые возникают в послеоперационном периоде у онкологических больных, их этиология и алгоритмы этиотропной и эмпирической терапии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

послеоперационные инфекции, раневые инфекции, госпитальная пневмония, инфекция кровотока, госпитальные уроинфекции, клостридиальный колит

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Петухова Ирина Николаевна – д.м.н., ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина Минздрава России, г. Москва, e-mail: irinapet@list.ru

Дмитриева Наталья Владимировна – д.м.н., проф., ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина Минздрава России, г. Москва, e-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru

Багирова Наталия Сергеевна – д.м.н., ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина Минздрава России, г. Москва, e-mail: nbagirova@mail.ru

Григорьевская Злата Валерьевна – д.м.н., ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина Минздрава России, г. Москва, e-mail: zlatadoc@list.ru

Шильникова Ирина Ивановна – к.м.н., ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина Минздрава России, г. Москва, e-mail: iish54@mail.ru

Варлан Геннадий Валентинович – д.м.н., ГБУЗ « ГКБ № 5 ДЗМ», Москва, e-mail: kankan@post.ru

Терещенко Инна Васильевна – ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина Минздрава России, г. Москва, e-mail: in.ter68@inbox.ru

Инфекции – одна из главных причин заболеваемости и смертности онкологических больных, наряду с опухолевым заболеванием. По нашим данным, наиболее часто у онкологических больных диагностируют раневые инфекции и пневмонии (30–35% от общего числа инфекций каждая) и инфекции мочевыводящих путей (ИМП) (20–25%), осложняющие длительную катетеризацию мочевых путей у 70–80% больных. Фебрильные нейтропении составляют менее 10% от общего числа инфекций. Все эти инфекции могут сопровождать бактериемия или сепсис, общая частота которого приближается к 10% [1].

Основные очаги инфекции зависят от локализации и распространенности опухоли, а также вида хирургического вмешательства и используемых медицинских устройств (таблица 1) [2].

Спектр возбудителей инфекционных осложнений у онкологических больных включает грамотрицательные, грамположительные аэробные бактерии и дрожжеподобные грибы в соотношении 55%: 38%: 7%. Мультирезистентные (MDR) микроорганизмы составляют ~60% среди E. coli, свыше 80% среди K. pneumoniae, ~ 30% среди P. aeruginosa, 12% среди S. aureus, 80–90% среди коагулазо-негативных стафилококков (КНС), 3–5% среди энтерококков (неопубликованные данные). Спектр микроорганизмов даже в однопрофильных стационарах значительно отличается.

Большинство инфекций у больных солидными опухолями вызываются собственной резидентной микрофлорой. Заселение госпитальными микроорганизмами возникает после госпитализации, особенно при пролонгированной массивной антибиотикотерапии.

Таблица 1. Основные очаги инфекции у онкологических больных [2]

Локализация опухоли и область оперативного вмешательства	Основные очаги инфекции
Головной мозг	Поверхностная раневая инфекция, эпидуральная или субдуральная инфекция, абсцесс мозга, менингит, вентрикулит, инфекция шунта, инфекция мочевыводящей системы, аспирационная пневмония
Голова и шея	Поверхностная раневая инфекция, глубокая раневая инфекция мягких тканей лица/шеи, мастоидит, синусит, аспирационная/нозокомиальная пневмония, менингит, абсцесс мозга, ретрофарингеальный или паравертебральный абсцесс, остеомиелит
Верхние отделы ЖКТ	Медиастинит, трахеоэзофагеальный свищ с развитием пневмонии, перфорация желудка или несостоятельность швов анастомоза с формированием интраабдоминального абсцесса
Молочная железа	Поверхностная раневая инфекция, флегмона, мастит, абсцесс
Гепатобилиарная зона	Раневая инфекция, перитонит, восходящий холангит с или без бактериемии, панкреатит, поддиафрагмальный абсцесс, подпеченочный абсцесс, абсцесс в ложе удаленной поджелудочной железы и др.
Нижние отделы ЖКТ и малый таз	Поверхностная раневая инфекция, перитонит, интраабдоминальный абсцесс или абсцесс малого таза, уроинфекция (в том числе катетер-ассоциированная), тифлит, энтероколит (вследствие лучевой терапии), парапроктит, остеомиелит костей таза
Урогенитальная зона и простата	Инфекция мочевыводящих путей с или без бактериемии, простатит, катетер-ассоциированная инфекция мочевыводящих путей, поверхностная и глубокая раневая инфекция
Кости, суставы, хрящи	Поверхностная раневая инфекция, инфекция в области эндопротеза, наружный свищ на фоне инфицирования мягких тканей, бурсит, синовиит, септический артрит, остеомиелит

Таблица 2. Основные микроорганизмы в зависимости от очага инфекции [2]

Очаг инфекции	Основные микроорганизмы
Кровоток	Коагулазонегативный стафилококк (КНС), золотистый стафилококк, энтерококки, стрептококки, энтеробактерии, синегнойная палочка, кандиды
ЦНС (включая послеоперационные инфекции и инфекции шунта)	КНС, золотистый стафилококк, кишечные грамотрицательные палочки, пневмококк, гемофильная палочка, анаэробы полости рта, Listeria monocytogenes, Cryptococcus neoformans
Респираторный тракт (верхние дыхательные пути, абсцесс легкого, эмпиема)	Пневмококк, гемофильная палочка, Moraxella catarrhalis, Enterobacteriaceae, P.aeruginosa, КНС, S.aureus, анаэробы полости рта (пептококки, пептострептококки, фузобактерии и т.д.)
Желчные пути	Кишечные грамотрицательные палочки, энтерококки, кишечные анаэробы, кандиды
Брюшная полость и малый таз	Кишечные грамотрицательные палочки, энтерококки, кишечные анаэробы (бактероиды, клостридии), кандиды
Катетер-ассоциированные инфекции	КНС, золотистый стафилококк, Bacillus spp., Corynebacterium jeikeium, P. aeruginosa, Acinetobacter spp., Stenotrophomonas maltophilia, кишечные грамотрицательные палочки, микобактерии (быстрорастущие), кандиды
Кожа и кожные структуры	Золотистый стафилококк, стрептококки, синегнойная палочка, кишечные грамотрицательные палочки, анаэробы

Таблица 3. Стартовая эмпирическая терапия острой госпитальной ИМП легкой и средней степени тяжести [10,11]

Препарат	Дозы и режимы применения
Цефуроксим	1,5 г 3 раза в сутки
Цефотаксим	1 г 4 раза в сутки или 2 г 3 раза в сутки
Тикарциллин+клавулановая кислота	3,2 г 4–6 раз в сутки
Левофлоксацин[1]	500 мг 1 раз в сутки внутривенно капельно или 750 мг 1 раз в сутки внутрь
Ципрофлоксацин[1]	500 мг 2 раза в сутки
Офлоксацин[1]	400 мг 2 раза в сутки

[1]Фторхинолоны могут быть использованы только в том случае, если частота выделения резистентных к ним микроорганизмов (E. coli) в конкретном стационаре ниже 20%.

Хирургическая раневая инфекция и катетер-ассоциированная инфекция, как правило, вызываются микроорганизмами, колонизирующими поверхность кожи (КНС, золотистыми стафилококками, стрептококками, Bacillus spp., Corynebacterium spp.), однако такие оппортунистические патогены, как Acinetobacter spp., Enterobacteriaceae, Pseudomonas aeruginosa и Candida spp., в настоящее время являются значимыми патогенами и вызывают нозокомиальные инфекции [3]. Основные микроорганизмы, встречающиеся в очагах инфекции, поражающих различные органы/системы, представлены в таблице 2.

РАНЕВЫЕ ИНФЕКЦИИ (РИ)

Микробная контаминация операционной раны является неизбежной даже при идеальном соблюдении правил асептики и антисептики. К концу операции в 80–90% случаев раны обсеменены различной микрофлорой, чаще всего Staphylococcus aureus, КНС, Enterococcus spp. и Escherichia coli. В исследованиях, в которых изучалось количественное содержание микроорганизмов в тканях в зоне операции, было показано, что при контаминации, превышающей 105 микроорганизмов на 1г ткани, риск РИ значительно возрастает. Кроме того, значение имеют свойства микроорганизмов: их способность вызывать инвазию, продуцировать токсины (характерно для грамотрицательных микроорганизмов), прикрепляться и выживать в тканях хозяина (характерно для грамположительных микроорганизмов) [3,4].

Возникновению экзогенной РИ у онкологического больного способствуют снижение иммунитета, масштабы оперативного вмешательства (длительность и объем операции), применение значительного количества инструментальных методов исследования и лечения и многое другое. Показано, что само по себе наличие онкологического заболевания является независимым фактором риска развития РИ: риск послеоперационных инфекций у онкологических больных в 3 раза превышает таковой у больных без онкологического заболевания (74,1% против 25,9%) [5,6].

При выборе антимикробной терапии в случае поверхностных РИ руководствуются результатами посева и антибиотикограммой. При глубоких раневых инфекциях, в том числе интра-абдоминальных инфекциях (ИАИ), эмпирическая терапия включает цефалоспорины III–IV поколения (цефтазидим, цефепим) в комбинации с метронидазолом, защищенные пенициллины (пиперациллин+тазобактам, тикарциллин+клавулановая кислота); при тяжелом состоянии больного, при перитоните – карбапенемы (меропенем, имипенем+циластатин) в монотерапии либо в комбинации с ванкомицином или линезолидом (последний – только при выделении ванкомицин-резистентных энтерококков [VRE]). При ИАИ средней тяжести, если в посеве выделяются БЛРС-продуцирующие кишечные палочки и клебсиеллы возможно использование эртапенема 1 г 1 раз в сутки. Обязательно дренирование очага инфекции [4].

Увеличение числа РИ наблюдают у больных, получавших предоперационную лучевую терапию (ЛТ). Операция при недостаточном восстановлении лейкоцитов и нейтрофилов после курса химиотерапии также способствует развитию РИ. Повышенной частотой РИ сопровождается применение бевацизумаба [1].

Назальное носительство золотистого стафилококка медперсоналом и больными увеличивает частоту вызванных им РИ. Профилактика заключается в 5-дневной предоперационной обработке носовых ходов больного и медперсонала мазью мупироцина при выделении у них из носа S. aureus.

Больные с диссекцией лимфатических узлов имеют пожизненный риск развития стафилококковых/стрептококковых инфекций кожи в зонах нарушения лимфооттока. Даже минимальная травма кожи может приводить к развитию целлюлита/флегмоны, поэтому необходимо избегать венепункций, измерения артериального давления и проведения других рутинных процедур на пораженной конечности [7]. При рожистом воспалении (возбудитель – Streptococcus pyogenes, стрептококки групп A, C, G) препаратами выбора являются пенициллины (амоксициллин+клавулановая кислота 625 мг 3 раза в сутки внутрь или 1,0 г 2 раза в сутки внутрь). Альтернативой может быть азитромицин 500 мг 1 раз в сутки внутрь, цефазолин 1 г 3–4 раза в сутки внутримышечно. Длительность лечения – не менее 10 дней. При 3 рецидивах и более показана круглогодичная профилактика бензатин-бензилпенициллином в дозе 1,2–2,4 млн. ед. каждые 4 недели на протяжении 2–3 лет [1, 8].

ИНФЕКЦИИ МОЧЕВЫВОДЯЩИХ ПУТЕЙ (ИМП)

Уроинфекции у онкологических больных, за небольшим исключением, являются госпитальными. Клиническая картина ИМП может варьировать от пиелонефрита и уросепсиса до бессимптомной бактериурии. Посев мочи позволит скорректировать антибактериальное лечение, если оно было назначено эмпирически, и проводить этиотропную терапию [9–11].

Для стартовой эмпирической терапии госпитальной ИМП рекомендуются фторхинолоны, защищенные пенициллины, цефалоспорины II–III поколения и аминогликозиды, однако нефротоксичность последних не позволяет рекомендовать их для лечения ИМП у онкологических больных. Резистентность E. coli и других энтеробактерий, синегнойной палочки к фторхинолонам (особенно к ципрофлоксацину) может достигать 50–90% (что существенно выше заявленной в Федеральных Клинических рекомендациях 20% [9]). Варианты лечения острой осложненной (госпитальной) ИМП отражены в табл. 3. При неэффективности начальной антимикробной терапии необходима смена антибиотиков (табл. 4) [10, 11].

Длительность лечения осложненной ИМП составляет 7–14 суток (иногда до 21 суток). При обструкции мочевых путей в сочетании с инфекцией мочевых путей необходимо экстренное дренирование [10, 11].

ПНЕВМОНИИ

Риск послеоперационных пневмоний особенно высок в торакальной онкологии, в частности у больных раком легкого, у которых легочные инфекции нередко имеются до операции и связаны с частичной обструкцией бронхиального дерева, что приводит к ателектазу и постобструктивному пневмониту. Изредка инфекция может прогрессировать с образованием абсцессов и даже эмпиемы. В небольшом числе случаев инфекция возникает в пределах зоны некроза опухоли. Эти инфекции преимущественно являются полимикробными и вызываются стафилококками, грамотрицательными палочками, анаэробами. Помимо длительной терапии антибиотиками широкого спектра действия с целью улучшения дренажной функции необходимы воздействия, позволяющие преодолеть обструкцию, как-то: противоопухолевая химиотерапия, лучевая терапия, постановка стента [12].

Среди больных раком пищевода, которым проводятся расширенные и комбинированные операции, частота развития послеоперационной пневмонии достигает 36%, что в зна-

чительной степени обусловлено не только объемом операции, но и общим ослабленным состоянием больного в связи с нарушением питания [13].

Риск послеоперационных пневмоний у больных с другими локализациями опухоли возрастает при необходимости длительного пребывания в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) и проведении искусственной вентиляции легких (ИВЛ). Пребывание больного в ОРИТ (в течение 7–14 сут) способствует развитию пневмонии у 16–23% больных, а у пациентов, находящихся на ИВЛ, риск развития ассоциированной с вентиляцией пневмонии (ВАП) в течение 5 дней превышает 68%. При лечении ВАП учитывают вероятность инфицирования мультирезистентными стафилококками, синегнойными палочками, мульти- и панрезистентными ацинетобактерами, клебсиеллами и другими энтеробактериями, что как правило подтверждается результатами посевов мокроты [12,14,15].

Послеоперационная пневмония иногда развивается и у послеоперационных больных, переведенных в профильное отделение после кратковременного (1–2 суток) пребывания в ОРИТ или вообще не госпитализировававшихся в ОРИТ. В этом случае вероятность инфицирования высокорезистентной микрофлорой существенно ниже. До 70% подобных больных получают эмпирическую терапию. При наличии мокроты производят ее посев, по результатам которого назначают этиотропную терапию.

Алгоритм лечения послеоперационных пневмоний представлен в таблице 5 [1, 12].

ИНФЕКЦИИ КРОВОТОКА (ИК)

ИК чаще всего связаны с наличием и длительным стоянием внутрисосудистых катетеров. Катетер-ассоциированные ИК, как правило, отвечают на лечение парентеральными антибиотиками без удаления катетера, если нет признаков туннельной инфекции. Наличие туннельной или перипортальной инфекции, септические эмболы, гипотензия, связанная с использованием катетера – показания для его удаления. Для эффективного лечения бактериемии, вызванной золотистым стафилококком, P. aeruginosa, A. baumannii, C. jeikeium, VRE или любой фунгемии обязательно необходимо удаление инфицированного катетера [16].

Терапия катетер-ассоциированных ИК, как правило, этиотропная. Для лечения ИК, вызванных золотистым стафилококком, рекомендованы ванкомицин 1,0г 2 раза в сутки и даптомицин в дозе 8–10 мг/кг в сутки. Лечение ИК, вызванных грамотрицательными бактериями, в значительной степени зависит от результатов антибиотикограммы.

Если возбудитель не выявлен, но имеется клиническая картина сепсиса, лечение начинают с комбинированной терапии карбапенемами (имипенем+циластатин или меропенем) и препаратами, активными в отношении грамположительных бактерий (ванкомицином или линезолидом с антимикотиками или без них) [1].

При лечении кандидемии при среднетяжелом или тяжелом состоянии пациента, недавнем применении азольных антимикотиков используются эхинокандины (каспофунгин 70 мг/сут в 1-й день, далее 50 мг/сут, анидулафунгин 200 мг в 1 сутки, далее 100 мг в сутки, микафунгин 100 мг в сутки), при нетяжелом, стабильном состоянии пациентов и отсутствии применения азольных антимикотиков – флуконазол внутривенно 12 мг/кг в сутки в 1-й день, далее 6 мг/кг в сутки [17]. При выделении из крови Candida parapsilosis также может применяться вориконазол внутривенно 400 мг (6 мг/кг) 2 раза в сутки в 1-й день, далее 4 мг/кг 2 раза в сутки внутрь или внутривенно. Длительность лечения кандидемии, а также ИК, вызванной S.aureus,– не менее 14 дней после отрицательного посева крови, других ИК – в зависимости от эффективности схемы лечения и состояния больного, но не менее 7 дней.

АНТИБИОТИК-АССОЦИИРОВАННАЯ ДИАРЕЯ (ААД)

Острая диарея у онкологических больных может быть вызвана патогенной кишечной микрофлорой (энтеротоксигенные кишечные палочки, Salmonella spp., Shigella spp., S. aureus, Campylobacter jejuni, Yersinia enterocolitica), однако в послеоперационном периоде на фоне и после введения антибиотиков наиболее частой причиной диареи является проведение антимикробной терапии, а ее возбудителем является спорообразующая анаэробная бактерия – Clostridium difficile [18]. Наиболее тяжелым проявлением ААД является псевдомембранозный колит.

Если причина диареи – колит, вызванный Clostridium difficile, то применение лоперамида ведет к усугублению процесса,

Таблица 4. Терапия осложненной (госпитальной) инфекции мочевых путей при неэффективности стартовой терапии (2-я линия), либо при тяжелом течении инфекции (1-я линия) [10,11]

Препарат	Дозы и режимы применения
При ухудшении состояния и подозрении или выявлении инфекции, вызванной P. aeruginosa	
Цефепим[1]	2 г 2–3 раза в сутки
Цефтазидим[1]	2 г 2–3 раза в сутки
При тяжелом течении инфекции, уросепсисе либо ухудшении состояния при неизвестной этиологии инфекции мочевых путей	
Имипенем+циластатин	500 мг 4 раза в сутки
Меропенем	1 г 3 раза в сутки
Дорипенем	0,5г 3 раза в сутки
При отсутствии эффекта от стартовой терапии в стационаре, где распространены БЛРС-продуценты, либо при выявлении кишечной палочки или клебсиеллы, продуцирующей БЛРС	
Эртапенем[2]	1 г 1 раз в сутки

[1]Доза цефепима и цефтазидима при ИМП, вызванной синегнойной палочкой – 6 г/сут. Возможна комбинация с амикацином в дозе 15 мг/кг в сутки, но не более 1,5 г/сут.

[2]Эртапенем можно также использовать в целях долечивания при мочевых инфекциях, вызванных БЛРС-продуцентами, после первоначальной терапии имипенемом+циластатином или меропенемом.

Таблица 5. Режимы лечения больных пневмонией в онкологическом стационаре

Показания	Отягощающие факторы	Препараты и режимы
Госпитальная, в том числе, послеоперационная пневмония (вне ОРИТ)	Без отягощающих факторов, молодой и средний возраст, состояние средней тяжести	Цефалоспорины III поколения: • цефтриаксон 1–2 г 1 раз в сутки • цефотаксим 1 г 4 раза в сутки или 2 г 3 раза в сутки Защищенные полусинтетические пенициллины: • тикарциллин+клавулановая кислота 3,2 г 4–6 раз/сут • ампициллин+сульбактам 3,0 г 3–4 раза в сутки Фторхинолоны: • левофлоксацин 500–750 мг 1 раз в сутки
	Сопутствующая патология, пожилой возраст и/или недавнее пребывание в стационаре (в течение 3 мес до госпитализации), тяжелое состояние	Цефалоспорин IV поколения: • цефепим 2 г 2 раза в сутки Защищенные полусинтетические пенициллины: • пиперациллин+тазобактам 4,5 г 3 раза в сутки При тяжелом состоянии – карбапенемы[1]: • имипенем+циластатин 0,5 г 4 р/сут • меропенем 1 г 3 раза в сутки
Пневмония, возникшая у больного в ОРИТ, вентилятор-ассоциированная пневмония	Тяжелое состояние больного, наличие множества входных ворот инфекции (катетеры, дренажи), ИВЛ, сопутствующая патология, высокий риск инфицирования MDR-микрофлорой	Карбапенемы1: • имипенем+циластатин 0,5 г 4 р/сут • меропенем 1 г 3 раза в сутки • дорипенем 0,5–1,0г 3 раза в сутки В комбинации с антиграм(+) препаратами: • ванкомицин 1,0 г 2 раза в сутки • линезолид 600 мг 2 раза в сутки При выделении карбапенем-резистентных, MDR-Acinetobacter, MDR-Klebsiella pneumoniae – используются в виде 2–3 компонентных комбинаций с карбапенемами: • тигециклин 100 мг – 1-я доза, далее 50 мг 2 раза в сут • полимиксин В1,5–2,5 мг/кг/сут в/венно за 2 введения (либо колистин 1–2 млн. ед 3 р/сут ингаляционно) • амикацин 15 мг/кг сутки

[1]При улучшении состояния больного проводится деэскалация в виде перехода на антибиотики, имеющие более узкий спектр действия или переход с комбинации на монотерапию.

поэтому до его назначения необходимо провести исследование кала на токсины А и В C. difficile.

Прекращение приема антибиотиков эффективно лишь у 15% больных. Терапия вызванного C. difficile колита включает отмену проводимого антибактериального лечения (если это возможно), назначение метронидазола внутрь 500 мг 3–4 раза в сутки при диарее легкой и средней степени выраженности или ванкомицина внутрь в дозе 0,5 г 4 раза в сутки. В тяжелых случаях применяют метронидазол внутривенно в тех же дозах одновременно с приемом ванкомицина внутрь. Длительность терапии – 10–14 дней. При рецидиве вновь назначают ванкомицин или метронидазол с добавлением энтерола 2 капс. 2–4 раза в сутки. Длительность терапии энтеролом – не менее 14 дней. В скором времени для лечения рецидивирующих клостридиальных колитов можно будет применять новый препарат из группы макролидов – фидаксомицин, который в настоящее время находится в III фазе клинических испытаний.

Использование антибиотиков с целью элиминации условно-патогенных микроорганизмов также может быть сопряжено с усугублением дисбактериоза, поэтому для коррекции нарушенного баланса кишечной микрофлоры рекомендуются пробиотики (бифидум-бактерин, лактобактерин, Бифиформ, Линекс, Максилак и др.) [18].

ЛИТЕРАТУРА

1. Петухова И. Н., Дмитриева Н. В. Инфекции в онкологии и лечение дисбактериоза (Глава 64) //В кн. «Рациональная фармакотерапия в онкологии» под ред. М. И. Давыдова, В. А. Горбуновой, Москва, «Литтерра», 2015, с. 686–691.
2. Дмитриева Н.В, Петухова И. Н. Инфекции в онкологии (глава 8) // РЛС, Энциклопедия клинической онкологии (основные средства и методы диагностики и лечения злокачественных новообразований) под ред. М. И. Давыдова, Москва, ООО «РЛС 2004», 2004, с. 873–88.
3. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999 // Infect. Control Hosp. Epidemiol.– 1999.– Vol. 20.– P. 247–280.
4. Петухова И. Н. Лечение инфекций в области хирургического вмешательства (глава VI) // «Антимикробная терапия внутрибольничных инфекций» под ред Н. В. Дмитриевой, И. Н. Петуховой, Москва «АБВПресс», 2015, с. 277–293.
5. Петухова И. Н. Факторы риска хирургической инфекции. Общие вопросы профилактики хирургических инфекций // В кн.: «Послеоперационные инфекционные осложнения:

диагностика, лечение, профилактика. Практическое руководство» под ред. Н. В. Дмитриевой, И. Н. Петуховой, 2013, Москва, «Практическая медицина», с. 61–88.

6. П2004, с. 873–88 пнал, //ых мультирезистентными и др. тков Д. С. Лечение послеоперационных пневмоний, вызванных карблогических боLohde E., Muller S., Luck M., et al. Analysis of Risk Factors for Postoperative Infectious Complications // In: Recent advances in Chemotherapy. Proc 18-th Intern Congr Chemother, 1993.– pp. 728–729.

7. Варлан Г. В. Профилактика раневой инфекции у больных раком молочной железы //Дисс. …канд. мед. наук, М., 2001–138 с. 8. Петухова И. Н., Дмитриева Н. В. Что нового в лечении инфекций мягких тканей и раневых инфекций? Роль биопленок // Злокачественные опухоли, 2015, № 4, Спецвыпуск 2, стр.35–38.

9. Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов. Федеральные клинические рекомендации – М.:, 2015–72 с.

10. Петухова И. Н., Дмитриева Н. В. Инфекции мочевыводящих путей у онкологических больных // «Злокачественные опухоли», 2014, № 3, с. 160–163.

11. Петухова И. Н., Дмитриева Н. В. Терапия инфекций мочевыводящих путей на фоне онкоурологических заболеваний //В кн: «Онкоурология. Фармакотерапия без ошибок (руководство для врачей) под ред. Проф. И. Г. Русакова, проф. В. И. Борисова, Москва, 2014, «Е-ното», с. 469–498.

12. Григорьевская З. В., Дмитриева Н. В., Петухова И. Н., Цветков Д. С. Лечение послеоперационных пневмоний, вызванных карбапенем-резистентными Acinetobacter baumannii // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия, 2011, т. 13, № 2, абстракт, стр.13.

13. Стилиди И. С. Стратегия хирургии рака пищевода. Дисс …докт. мед. наук, М., 2002, 282 с. 14. Дмитриева Н.В, Григорьевская З. В., Дьякова С. А. и др. Разработка стратегических подходов терапии инфекций, вызванных мультирезистентными Acinetobacter baumannii //Сибирский онкологический журнал, 2012, № 4 (52), с. 11–19.

15. Григорьевская З. В., Петухова И. Н., Дьякова С. А., Дмитриева Н. В. Стратегия лечения инфекций, вызванных высокорезистентными (XDR) штаммами синегнойной палочки у онкологических больных // Сибирский онкологический журнал», 2015, № 4, с. 34–38.

16. Багирова Н. С. Микробиологическая диагностика и рациональные подходы к терапии сепсиса у онкогематологических больных // Автореф. Дисс. … докт. мед.наук.– М., 2003–54 с. 17. Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Российские национальные рекомендации / под ред. Н. Н. Климко – М.:, 2010–87 с.

18. Шевола Д, Дмитриева Н. В. «Осложнения антибактериальной терапии. Дисбактериоз кишечника и псевдомембранозный колит» // В кн.: «Послеоперационные инфекции: диагностика и лечение» / Под ред. Н. В. Дмитриевой и И. Н. Петуховой – М.: Практическая медицина, 2013 – с.

СЕМИГЛАЗОВА Т. Ю., ТКАЧЕНКО Г. А., ЧУЛКОВА В. А.
SEMIGLAZOVA T., TKACHENKO G., CHULKOVA V.

Психологические аспекты лечения онкологических больных

Цитирование: Семиглазова Т. Ю., Ткаченко Г. А., Чулкова В. А. Психологические аспекты лечения онкологических больных // Злокачественные опухоли. — 2016. — № 4, спецвыпуск 1. С. — 54–58.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1-54–58

Резюме

Медицинский психолог — обязательный член мультидисциплинарной команды на всех этапах диагностики, лечения и реабилитации онкологического больного. Взаимодействие с онкологическим больным требует от врача профессиональных психологических, коммуникативных навыков и включает в себя понимание психического состояния больного, проявление эмпатии и адекватное информирование о болезни. Работа медицинского психолога в онкологической клинике, основанная на разнообразных и индивидуальных психотерапевтических и психокоррекционных методах, способствует преодолению больными и их родственниками отрицательных поведенческих и эмоциональных последствий заболевания.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

онкологические больные, мультидисциплинарный подход, медицинский психолог, врач-онколог

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Семиглазова Татьяна Юрьевна — д.м.н., заведующая научным отделом инновационных методов терапевтической онкологии и реабилитации НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, профессор кафедры онкологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова, г. Санкт-Петербург, e-mail: tsemiglazova@mail.ru

Ткаченко Галина Андреевна — к.псх.н, медицинский психолог Российского онкологического научного центра им. Н. Н. Блохина, г. Москва, e-mail: mitg71@mail.ru

Чулкова Валентина Алексеевна — к.псх.н, медицинский психолог, старший научный сотрудник НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, доцент кафедры онкологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова и кафедры психологии кризисных и экстремальных ситуаций СПбГУ, г. Санкт-Петербург, e-mail: vchulkova@mail.ru

Больной — это всегда человеческая личность,
со всеми ее сложными переживаниями,
а отнюдь не безличный случай.
Н. Н. Петров
«Вопросы хирургической деонтологии», 1945 г.

В последнее время в медицине крайне актуальна проблема приверженности пациента к лечению — комплаентности (от англ. compliance — согласие), оказывающей важнейшее влияние как на эффективность терапии, так и на качество жизни больного [1–11]. Необходимость учитывать приверженность больного к лечению особенно остро стоит и в онкологии. Новые высокотехнологичные методы диагностики и лечения онкологических больных сосредотачивают внимание врача на проводимом лечении и ответственности за его результат. При этом психологическая сторона заболевания: личность самого больного, его переживания и психоэмоциональное состояние, оказывающие влияние на лечение, учитываются врачом в меньшей степени [12].

В процессе лечения врач непосредственно вступает в психологическое взаимодействие с больным. При онкологическом заболевании это взаимодействие даже больше, чем при любом другом, имеет значение для лечения больного и его адаптации к заболеванию. Врач оказывается именно тем человеком, который наиболее компетентно и в наибольшей степени адекватно может помочь больному существовать в ситуации болезни. От его слов и действий во многом зависит сама жизнь больного. Согласно исследованию, направленному на выявление социально-психологических нужд онкологических больных, наиболее эффективными оказались меры по улучшению коммуникации между врачом и пациентом и только потом — психотерапевтическое и психологическое консультирование, а применение психофармакологических средств — на третьем месте [9]. Таким образом, от врача-онколога требуется психологически грамотное профессиональное взаимодействие с больным. Отсутствие профессиональной подготовки к коммуникативной деятельности, которая является неотъемлемой частью работы любого врача, создает ряд трудностей во взаимоотношениях с онкологическими пациентами.

Отношения «врач-больной» асимметричные. Если положение больного является уникальным, нередко критическим, то для врача отношения с этим больным являются одними из многих отношений с больными, с которыми ему одновременно при-

ходится взаимодействовать в процессе лечения. Трудность для врача составляет необходимость создания индивидуальных отношений с каждым пациентом, но при этом он должен исходить не из своих личных предпочтений и оценок, а руководствоваться осуществлением цели своей профессиональной деятельности. Такие взаимоотношения влияют не только на эмоциональное состояние больного, но и на самого врача, способствуя его эмоциональному выгоранию [10].

В ситуации условно «неблагополучного» психологического взаимодействия с пациентом врач с профессиональной позиции может переходить в сферу личных отношений. То есть, занимаясь профессиональной деятельностью, врач использует не профессиональные коммуникативные умения и навыки, а привычные навыки общения с людьми, которыми он пользуется в своей повседневной жизни.

Смещение с профессиональной позиции в сферу личных отношений повышает эмоциональную напряженность во взаимодействии врача с онкологическим больным, появляется основа для конфликта [10].

Разрешение этих проблем лежит в осознании врачом своей профессиональной позиции и в его стремлении к осознанным взаимоотношениям с пациентом.

В основе эффективного взаимодействия врача с онкологическим больным, оказывающего влияние на психическое и физическое самочувствие больного и определяющее его отношение к болезни и лечению, лежит несколько факторов.

ПОНИМАНИЕ ПЕРЕЖИВАНИЙ И ПСИХИЧЕСКОГО СОСТОЯНИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОГО БОЛЬНОГО

Врачу-онкологу при взаимодействии с онкологическим больным необходимо понимать и учитывать ситуацию онкологического заболевания. При диагностировании злокачественной опухоли у человека разрушается «иллюзия бессмертности», возникает реальная угроза жизни, страх смерти является ядром переживаний онкологического больного. В связи с этим у него происходит разрушение привычной картины мира, которая содержит представления и убеждения человека о себе и окружающем мире, складывающиеся в течение жизни и сознательно, а чаще бессознательно отвечающие потребности жить в безопасном для него мире. Иначе говоря, информация об онкологическом заболевании разрушает безопасное существование больного. При этом он ощущает утрату контроля над ситуацией, болезнью, лечением и жизнью в целом при неопределенном будущем. С позиций клинической психологии, ситуацию онкологического заболевания можно охарактеризовать не просто как стрессовую, а как экстремальную или кризисную ситуацию, для которых характерными являются сверхсильные предельные переживания. Именно предельность переживаний онкологического больного создает угрозу его психической травматизации, одним из проявлений которой является посттравматическое стрессовое расстройство, наблюдаемое примерно у пятой части всех онкологических пациентов.

Клиническая картина посттравматического стрессового расстройства у онкологических больных может включать следующие признаки:

- навязчивые повторяющиеся сны о событиях, связанных с заболеванием; любая боль или другие непонятные больному физические ощущения вызывают у него невротические и психосоматические симптомы, которые символизируют для больного рецидив заболевания, проявление метастазов;
- больной не может говорить о своем заболевании; встреча со специалистами, которые его лечили, вызывает слезы; пациент выражает желание «все забыть», при этом он склонен изолироваться от других людей, не видит жизненной перспективы;
- трудности с засыпанием, раздражительность и вспышки гнева; затруднения с сосредоточением внимания, повышенный уровень настороженности [7].

ПРОЯВЛЕНИЕ ЭМПАТИИ
(сочувствие и сострадание, безоценочное отношение)

Ситуация онкологического заболевания наполнена мучительными и сверхсильными переживаниями больного, требующими огромной душевной работы для разрешения экзистенциальных и других психологических проблем, возникших или ставших актуальными в связи с болезнью. Врачу-онкологу в своей профессиональной деятельности приходится взаимодействовать не с обычным, а с глубоко страдающим пациентом, нуждающимся в эмоциональной поддержке, что становится возможным при наличии у врача эмпатии, которая является одним из основных коммуникативных качеств врача.

Эмпатию можно определить как способность «поставить себя на место другого человека». В отличие от симпатии и антипатии, которые являются оценочными суждениями по отношению к другому человеку (нравится — не нравится), эмпатия — это безоценочное суждение: врач видит, понимает эмоции и реакции больного в ситуации заболевания, но не оценивает, хороши они или плохи, нравятся ему или нет. Эмпатия позволяют врачу не только лучше понять больного человека, его мысли, чувства, желания, но и показать ему то, что врач его понимает и сочувствует ему. Эмпатия позволяет врачу видеть и понимать не только внешне проявляемое поведения пациента, но и его внутреннее состояние, которое явно не проявляется. Она может выражаться как на вербальном, так и на невербальном уровне.

АДЕКВАТНОЕ ИНФОРМИРОВАНИЕ О БОЛЕЗНИ
(обследовании, диагнозе, лечении, возможных осложнениях лечения, дальнейшей жизни в условиях болезни)

Важнейшим аспектом взаимодействия врача с онкологическим больным является информирование больного, особенно в тех случаях, когда больной действительно хочет иметь информацию о болезни. Наличие достаточной информации помогает больному в формировании адекватного отношения к болезни. Скудная информация о заболевании (например, больному сообщается только диагноз), избегание вопросов, касающихся лечения и состояния больного, усиливают его тревогу, порождают страхи и могут создавать или усиливать симптомы болезни. По нашим данным [8], практически все больные признают руководящую роль врача в лечении — это и есть признак того, что больные сами не контролируют ситуацию заболевания и лечения. Врач, предоставляя больному адекватную информацию не только о диагнозе, но и обсуждая с ним план лечения, информируя его о целях проводимых исследований и процедур, создает у больного ощущение, что и сам больной участвует в лечении и тем самым в некоторой степени контролирует ситуацию. Все это способствует осознанию онкологическим больным своих мотивов выздоровления и формированию его ответственного отношения к лечению и к своей жизни и дает ему почувствовать свою силу и свое значение в решении жизненно важных для него проблем.

ПСИХОЛОГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ТЕРАПИИ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Многочисленные зарубежные и отечественные исследования свидетельствуют о положительном влиянии психологических методов терапии на улучшение эмоционального состояния больных, замедление прогрессирования заболевания, улучшения качества их жизни [5–12].

Несмотря на это, до сих пор некоторые онкологи недооценивают роль психолога в лечении больных, часто не обращая внимания на их психологические проблемы.

Содержание психологической помощи заключается в обеспечении эмоциональной, смысловой и экзистенциональной поддержке больного и его членов семьи в кризисной ситуации, обусловленной онкологическим заболеванием. Психологическая помощь направлена на принятие пациентом болезни, адаптации к ней и выработке соответствующих моделей поведения [2]. Таким образом, психологическая помощь направлена на улучшение качества жизни больного.

Постановка онкологического диагноза, госпитализация в специализированную клинику, лечение, сопровождающееся травматичной операцией, возможная последующая инвалидизация с вытекающими последствиями в семейной и профессиональной сферах являются тяжелейшим стрессом для любого человека.

В ответ на стрессовую ситуацию у большинства больных возникают психогенные реакции. На формирование психогенных реакций значительную роль оказывает отношение человека и его ближайшего окружения к заболеванию. Выраженность реакций зависит от многих факторов: возраста, пола, личностных особенностей, социального положения больного, а также от своевременности оказания психологической помощи. Если после лечения эмоциональное состояние больного мешает адаптации к новым условиям функционирования и жизнедеятельности организма, ухудшает качество его жизни, влияя на физическое и материальное благополучие, на взаимоотношения с другими людьми (по службе, с родственниками, детьми), на социальную активность, личностный (карьерный) рост, отдых — у пациентов сохраняется состояние хронического эмоционального стресса. Исходя из вышесказанного, можно однозначно утверждать, что данная категория пациентов остро нуждается в психологической помощи и поддержке.

Выделяют, как правило, несколько естественных этапов с присущими им клиническими особенностями: диагностический, этап поступления в стационар, предоперационный этап, послеоперационный этап, этап выписки, катамнестический этап [3]. На каждом из этих этапов цели и задачи психологической помощи, а также методы работы разные.

Во время проведения психологической работы целесообразно использовать комплексный подход, включающий психологическую диагностику, психологическое консультирование и психологическую коррекцию (индивидуальную и групповую), а также психологическую помощь семье больного (семейное консультирование).

Диагностический этап один из важнейших по выраженности реакций и по возможности определять их дальнейшую динамику. На этом этапе больной впервые сталкивается непосредственно с фактом подозрения или наличия у него онкологического заболевания и необходимостью дать согласие на обследование и лечение.

На этом этапе у большинства больных (до 90%) выявляются тревожно-депрессивные расстройства тяжелой и средней степени тяжести, причем у части пациентов отмечаются острые шоковые реакции [6, 8].

При отсутствии своевременной психологической помощи больным происходит трансформация отдельных проявлений психологического неблагополучия (личностных реакций) в устойчивые психические состояния, которые в дальнейшем существенно ухудшают психическое здоровье человека, ведут к глубокой деформации личности, что накладывает отпечаток на всю систему его жизнедеятельности.

Для снижения у больных эмоциональных расстройств и положительного влияния на соблюдение больными дальнейшего режима противоопухолевого лечения, повышения их личностной комплаентности используются следующие психокоррекционные мероприятия: для индивидуальной коррекции применяются личностно-ориентированные методы, которые включают, прежде всего, убеждение. Этот метод применяется к больным, обладающим высоким уровнем интеллектуального развития и способным самостоятельно или с незначительной помощью справиться с дистрессом, связанным с болезнью. Непременным условием является глубокие знания психолога в области онкологии, тесная связь с врачами-онкологами для совместного обсуждения вопросов, связанных с лечением заболевания.

На данном этапе эффективны методы когнитивной терапии, основной целью которой является изменение дезадаптивных убеждений относительно болезни и лечения, изменение дисфункционального поведения во время предстоящего лечения.

При поступлении в стационар происходит некоторое снижение переживаний, больной постепенно начинает адаптироваться к новой жизненной ситуации. На этом этапе на психологические реакции больного оказывают влияние различные факторы, как положительные, так и отрицательные. Положительными факторами являются начало лечения, внимание медицинского персонала, примеры выздоровления других пациентов. Отрицательным фактором является отрыв от семьи, чувство одиночества, рассказы других больных о неблагоприятном течении заболевания, осложнениях лечения. Обмен информацией, зачастую искаженной слухами, среди которой негативная (смерть во время или после операции, рецидивы заболевания) имеет особо тяжелый характер, что еще больше подавляет настроение больных.

С эмоциональными нарушениями тесно связаны изменения в когнитивной сфере, в которую входят внимание, умственная гибкость, скорость информационных процессов, зрительная память, моторные функции. У больных дистресс ассоциируется со снижением когнитивной функции, потерей концентрации, инсомнией.

Начатая ранее психологическая работа продолжается и направлена на снижение психического напряжения, коррекцию тревожно-депрессивного состояния, нормализацию настроения.

Для коррекции депрессивного состояния с успехом применяются арт-терапия, прослушивание специально подобранной музыки и звуков природы в состоянии мышечной релаксации, бинауральные ритмы, «символдрама».

В процессе арт-терапии изменяется отношение человека к собственному травматическому опыту, переживаниям, а достигнутый психотерапевтический эффект выражается в упорядочивании психосоматических процессов. Объективность этих данных подтверждается психофизиологическими исследованиями.

На данном этапе рекомендована позитивная визуализация в состоянии релаксации — прослушивание специально подобранной музыки и звуков природы в состоянии мышечной релаксации («Natura Sound Therapy»). Данный метод эффективен для снятия боли, страха, общего напряжения, улучшения сна.

Помимо прослушивания звуков природы, нами также используются бинауральные ритмы. Эти ритмы улучшают функционирование мозга, поскольку помогают налаживать межполушарные нервные связи на нужной частоте. С помощью бинауральных ритмов становиться возможным на необходимый период времени сформировать у пациента нужную (терапевтически целесообразную) активность мозга, а вместе с ней и терапевтически целесообразное состояние сознания, которому свойственна эта активность.

Эффективным психотерапевтическим методом при оказании помощи больным является «символдрама». Активная эмоциональная проработка нескольких, нужных именно этому человеку символов, имеет сильнейший психотерапевтический эффект. Задача психолога выяснить, какой образ ближе больному для проработки его проблемы и какой образ даст возможность ему почувствовать ресурс.

В предоперационном периоде наиболее серьезным травмирующим фактором является ожидание самой операции. До операции у всех больных, как правило, уровень тревоги повышен, что является в данном случае нормой. Как известно, в рамках предоперационного стресса существенную роль выполняет тревога. Вполне реальный риск непредвиденного летального исхода, страх «наркоза», страх «не проснуться» и т. д. ставят больного в особую травматичную ситуацию. На этом этапе несомненна важность психологической работы. Основная задача психолога — изменить отношение больного к предстоящей операции и принять факт необходимости операции как единственную возможность спасти жизнь.

В послеоперационном периоде происходит некоторое облегчение всех переживаний больного. На этом этапе преобладают астено-депрессивный и тревожно-ипохондрический синдромы. В сознании больного на передний план выступают страх осложнений, беспокойство в связи с последствиями операции, общая физическая утомляемость. Особые переживания вызывает ожидание гистологического заключения, которое определяет тактику дальнейшего лечения. Безусловно, в этот период важно психологически подготовить пациента к дальнейшему лечению, для чего используются все перечисленные методы психотерапии.

На этапе выписки значимых психопатологических состояний, как правило, не наблюдается. Иногда встречаются отдельные больные, которые испытывают высокий уровень тревоги и страх, которые связывают с отсутствием врачебного контроля в домашних условиях. В этот период важнейшим и принципиальным фактором, способствующим благоприятной адаптации больного, является семейная поддержка. Возвращение в семью может усугубить психическое состояние, если поведение близких людей не отвечает ожиданиям больного. При неадекватном отношении к нему больной оказывается изолированным от семьи и более широкого круга общения, изменяются его отношения с людьми, он оказывается в условиях социальной депривации. Поэтому немаловажным аспектом в работе психолога является оказание помощи и поддержки родственникам и близким больного, которые также находятся в состоянии стресса и испытывают порой даже большие переживания, чем сам больной.

Исследования, связанные с более отдаленной динамикой онкологического заболевания, выделяют два основных варианта адаптации больного: благоприятный и неблагоприятный. Благоприятный вариант проявляется в случае раннего обнаружения опухоли и своевременного лечения без косметических и функциональных нарушений, завершившего выздоровлением. В этом случае после незначительного восстановительного периода пациенты возвращаются к прежнему образу жизни, не обнаруживая признаков нервно-психических расстройств.

Неблагоприятный вариант развивается в случае длительного лечения, сопряженного тяжелыми осложнениями, косметическими дефектами (калечащие операции, алопеция (облысение) после химиотерапии и др.), анатомо-функциональными нарушениями вследствие хирургического вмешательства. В случаях выраженных психических расстройств необходима консультация психиатра.

ПСИХОЛОГИЧЕСКАЯ ПОМОЩЬ РОДСТВЕННИКАМ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Распространено мнение, что родственники должны сохранять внешнее спокойствие и самообладание, чтобы оказывать поддержку больному. Но это мнение ошибочно, потому что больной понимает неестественность этого состояния, и теряет доверие к близким людям. Часто родственники сами так напуганы, что постоянно говорят о болезни, ищут информацию среди знакомых, в интернете, постоянно расспрашивают врачей о возможных осложнениях лечения, прогнозе. Такое поведение еще больше расстраивает больного, и он теряет желание бороться с болезнью. Поддержка родных должна ощущаться как спокойная, сама собой разумеющаяся, основанная на вере в его выздоровление.

Психологическая помощь родственникам предполагает работу со страхами, изменение отношения к заболеванию, а главное, переключение внимания и родных, и самого больного (с помощью родственников) с болезни на каждодневные семейные заботы и дела. Чем больше больной будет вовлечен в обычную жизнь, тем спокойнее будет проходить лечение: чем постоянно бояться какой-то глобальной угрозы (смерти), лучше направить внимание на соблюдение режима сна и бодрствования, диету, прогулки, регулярное выполнение рекомендаций врача, на участии в посильных домашних делах, хобби, садоводство и пр.

Важно быть естественными, говорить с пациентом о его болях, страхах, переживаниях, только так можно помочь и поддержать больного. Главное, чтобы больной ощущал, что близкие все время рядом, помогают вместе, шаг за шагом, преодолеть болезнь.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

1. Взаимодействие с онкологическим больным требует от врача профессиональных психологических и коммуникативных навыков.
2. Эффективное взаимодействие врача-онколога с больным включает в себя понимание переживаний и психического состояния онкологического больного, проявление эмпатии и адекватное информирование о болезни.
3. Для эффективного осуществления психологической помощи медицинскому психологу необходимо знание специфики психических состояний онкологических больных и закономерности их протекания.
4. Медицинский психолог использует в работе разнообразные психотерапевтические и психокоррекционные методы, которые подбираются для каждого пациента индивидуально после предварительной беседы и клинико-психологической диагностики психического состояния.
5. Работа психолога в онкологической клинике способствует преодолению больными и их родственниками отрицательных поведенческих и эмоциональных последствий заболевания.
6. Медицинский психолог — обязательный член мультидисциплинарной команды на всех этапах диагностики, лечения и реабилитации онкологического больного.

ЛИТЕРАТУРА

1. Елфимова Е. В. Личность и болезнь: «внутренняя картина болезни», качество жизни и приверженность / Е. В. Елфимова, М. А. Елфимов // Заместитель главного врача. — 2009. — № 11. — С. 18–25.
2. Новик А. А., Ионова Т. И. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. — СПб.: Издательский дом «Нева»; М.: «ОЛМА-ПРЕСС Звездный мир», 2002. — 320с.
3. Семиглазова Т. Ю., Карицкий А. П., Чулкова В. А., Вагайцева М. В. Качество жизни с точки зрения врача и пациента. Материалы XIX Российского онкологического конгресса, М., 2015.
4. Семиглазова Т. Ю., Семиглазов В. В., Филатова Л. В., Криворотько П. В., Коларькова В. В., Семиглазов В. Ф. Качество жизни — важный критерий эффективности таргетной терапии метастатического поражения скелета при раке молочной железы // Опухоли женской репродуктивной системы. —2013. — № 1–2. — С. 17–22.
5. Карицкий А. П., Чулкова В. А., Пестерева Е. В., Семиглазова Т. Ю. Реабилитация онкологического больного как основа повышения качества его жизни. Вопросы онкологии. —2015. — № 2. — С. 180–184.
6. Семке В. Я., Чойнзонов Е. Л., Куприянова И. Е., Балацкая Л. Н.. Развитие сибирской психоонкологии. — Томск: Изд-во Томского университета. 2008. — 198с.
7. Тарабрина Н. В., Ворона О. В., Курчакова М. С., Падун М. А., Шаталова Н. Е. Онкопсихология: посттравматический стресс у больных раком молочной железы. — М: Изд-во «Институт психологии РАН», 2010. — 175 с. 8. Ткаченко Г. А., Седракян А. Н., Арутюнов С. Д., и др. Анализ эмоционального состояния больных злокачественными новообразованиями различной локализации. Паллиативная медицина и реабилитация. — 2010. — № 2. — С. 61–64.
9. Холланд Дж., Ватсон М. Psycho-Oncology // Сб. статей и материалов Международной школы психосоциальной онкологии «Психосоциальный подход в клинической онкологии: от науки к практике». — 2013 — С. 8–14.
10. Чулкова В. А., Комяков И. П., Карелов А. Е., Демин Е. В., Донских Р. В. Эмоциональное выгорание врачей-онкологов и медицинских сестер онкологической клиники. Учебное пособие для врачей-онкологов — СПб.: Изд-во ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И. И. Мечникова. —2012. — 30 с. 11. Cumming, K. M. Interaction strategies to improve compliance wish medical regimens by ambulatory hemodialysis patients / K. M. Cumming, M. H. Besher // Journal of behavioral medicine. — 1991. — Vol. 4. — № 1. — P. 111–119.
12. Thome S. E., Bultz B. D., Baile W. F. Is There a Cost to Poor Communication in Cancer Care?: A Critical Review of the Literature // Psycho-Oncology: special issue: Patient — Professional Communication. — 2005. — Vol. 14. — № 10. — P. 875–884.

КОСТИНА Н. И., КРОПАЧЕВА О. С.

Психологическая помощь пациентам с онкопатологией и их близким на этапе оказания стационарной помощи

Цитирование: Костина Н. И., Кропачева О. С., Психологическая помощь пациентам с онкопатологией и их близким на этапе оказания стационарной помощи // Злокачественные опухоли. — 2016. — № 4, спецвыпуск 1. С. — 59–63.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1-59–63

Резюме

Основной целью паллиативной помощи является улучшение качества жизни больного и членов его семьи, что достигается благодаря активному выявлению, тщательной оценке и симптоматической терапии боли и других проявлений болезни, а также оказанию психологической, социальной и духовной поддержки как самому пациенту, так и его близким. Облегчить состояние умирающего пациента только с помощью лекарственных средств невозможно. Одной из важнейших задач хосписной службы является помощь родственникам больных. Актуальным является использование специально разработанных методов по предотвращению эмоциональных и физических срывов у людей, потерявших близкого человека. Важная роль в оказании психологической помощи пациентам с онкопатологией и их родственникам отводится сестринскому персоналу.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

неизлечимые заболевания, онкологические больные, облегчение страдания, паллиативная помощь, процесс умирания, хоспис

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Костина Наталия Ивановна — главная медицинская сестра КОГБУЗ «Кировский областной клинический онкологический диспансер», председатель секции «Сестринское дело в онкологии» Кировской ассоциации медицинских сестер, г. Киров, e-mail: Natalina_kokod@mail.ru

Кропачева Олеся Сергеевна — к.м.н., ассистент кафедры сестринского дела ФГБОУ ВО Кировская ГМА Минздрава России, президент Кировской ассоциации медицинских сестер, г. Киров, e-mail: oskropacheva24@gmail.com

Еще в древние времена люди пытались помочь и поддержать друг друга во время болезни и в преддверии надвигающейся смерти. Умирающего человека окружала обстановка таинственности и торжественности. Болезнь и смерть есть и всегда будут неизбежной частью человеческого опыта. По тому, как общество заботится о детях, престарелых и умирающих, судят о зрелости этого общества. С целью облегчения страданий инкурабельного больного, в том числе умирающего, зарождается паллиативная помощь (и хосписная как ее компонент для оказания помощи в конце жизни) [4].

Паллиативная помощь — всесторонняя медико-социальная помощь больным с диагнозом активного (при наличии симптомов, требующих активного медицинского вмешательства) неизлечимого прогрессирующего заболевания на стадии, когда исчерпаны все возможности специального/радикального лечения [1,2,3]. Основной целью такой помощи является улучшение качества жизни больного и членов его семьи, что достигается благодаря активному выявлению, тщательной оценке и симптоматической терапии боли и других проявлений болезни, а также оказанию психологической, социальной и духовной поддержки как самому пациенту, так и его близким.

Необходимо отметить, что в Федеральном законе Российской Федерации № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» впервые в истории отечественного здравоохранения признается необходимость развития в стране паллиативной помощи. «Паллиативная медицинская помощь, — говорится в законе, — представляет собой комплекс медицинских вмешательств, направленных на избавление от боли и облегчение других тяжелых проявлений заболевания, в целях улучшения качества жизни неизлечимо больных граждан» (статья 36) [10]. Паллиативная медицинская помощь в соответствии с законом впервые признана одним из видов медицинской помощи, оказываемой населению. В законе говорится о том, что паллиативная помощь «... оказывается медицинскими работниками, прошедшими обучение по оказанию такой помощи» (статья 36), а также отмечается, что «паллиативная помощь в медицинских учреждениях оказывается в рамках программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи...» (статья 80).

Всемирная организация здоравоохранения провозглашает основные принципы, в соответствии с которыми паллиативная помощь:

- утверждает жизнь и считает смерть естественным закономерным процессом;
- не имеет намерений продления или сокращения срока жизни;
- старается насколько возможно долго обеспечить условия для того, чтобы больной мог вести активный образ жизни;
- предлагает помощь семье пациента во время его тяжелой болезни и психологическую поддержку в период переживания тяжелой утраты;
- использует межпрофессиональный подход с целью удовлетворения всех потребностей пациента и его семьи,

в том числе и организацию ритуальных услуг, если это требуется;
- улучшает качество жизни пациента и может также положительно влиять на течение болезни;
- при достаточно своевременном проведении мероприятий в совокупности с другими методами лечения может продлить жизнь больного [4].

Паллиативная помощь складывается из двух больших компонентов — это облегчение страданий больного на протяжении всего периода болезни (параллельно с радикальным лечением) и помощь (медицинская, психологическая, социальная, духовная) в последние месяцы, дни и часы жизни. Именно помощи больному в конце жизни в России уделялось и до сих пор уделяется очень мало внимания. Неправильным было бы считать, что умирающий больной нуждается только в уходе. На самом деле существуют профессиональные тонкости искусства облегчения страдания больного, которые могут решить только подготовленный врач и медицинская сестра [2].

В настоящее время в ряде стран «помощь (больному) в конце жизни», или хосписная помощь (end-of-life care), выделена как самостоятельное направление паллиативной помощи [4,9]. Ведущим компонентом в этом направлении является формирование особой философии, организация психологической поддержки больного и его семьи. Поэтому часто говорят, что паллиативная помощь и хоспис как одна из форм паллиативной помощи — это не просто медицинская организация, это — философия.

К сожалению, врачей и медицинских сестер не учат искусству оказания помощи умирающим. До сих пор сохраняется игнорирование умирающих больных, им остается недоступной медицинская помощь, весь уход ложится на плечи родственников и близких. Выбор тактики для облегчения страданий умирающего начинается, как и в любом разделе клинической практики, с всесторонней оценки состояния больного. Необходимо активно выявлять проблемы, которые могут причинять страдания больному. Такая оценка формирует основу не столько для поиска решения отдельных проблем, сколько для определения целей лечения. Процесс оценки может сам по себе быть терапевтическим средством. Он дает пациенту возможность осознать, что его воспринимают как личность и относятся к нему с сочувствием [3].

Поскольку симптомы по сути своей носят субъективный характер, «золотым стандартом» для оценки является описание самим пациентом ощущений и переживаний. Существуют проверенные методики оценки симптомов, которые могут помочь врачу представить себе, как пациент воспринимает тот или иной симптом (например, степень его тяжести и др.). Решая вопрос о проведении диагностических тестов, следует оценить их целесообразность с точки зрения возможности облегчить страдания больного. Не стоит проводить сложную диагностику лишь ради того, чтобы выполнить стандарт обследования [4].

У большинства людей в терминальной стадии жизни наблюдаются патологические изменения аффективной и когнитивной функций, при этом возникает целый спектр эмоций и страхов. Страх потерять контроль над собой, быть брошенным, стать обузой, страх боли и других физических страданий нередко бывает настолько сильным, что у больного возникает желание ускорить приближение смерти. Поэтому при разговоре с больным необходимо провести оценку его эмоционального статуса, уловить признаки депрессии, тревожного состояния и нарушения когнитивной функции, поскольку эти проблемы можно и нужно корректировать [2].

ПРИНЦИПЫ ОБЩЕНИЯ С УМИРАЮЩИМ ЧЕЛОВЕКОМ

Облегчить состояние умирающего пациента только с помощью лекарственных средств невозможно. Не менее важно, а может быть и наиболее важно общение с больным, отношение к нему, как к живому человеку, который слышит и чувствует, нуждается в вашем присутствии и участии до самого конца [4]. Поэтому при общении с умирающим человеком:
- будьте всегда готовы оказать помощь;
- проявляйте терпение;
- дайте возможность ему выговориться, умейте активно слушать;
- произнесите несколько утешающих слов, объясните больному, что испытываемые им чувства совершенно нормальны;
- спокойно относитесь к его гневу и недовольству;
- избегайте неуместного оптимизма.

Умирающему больному необходимо чувствовать себя защищенным. Он хочет, чтобы его успокоили, сказали ему, что он не будет страдать в момент умирания. Надо помочь больному справиться со страхом. Надо говорить с ним о его страхах. Нельзя обходить эту тему молчанием. Необходимо спрашивать, слушать и стараться понять, что чувствует больной, помочь ему доделать земные дела, обещать исполнить его последнюю волю, если он сам не успел что-то сделать. Больному важно знать, что для него делается все возможное. Он не должен чувствовать себя в изоляции, не должен ощущать, что от него что-то утаивают. Нельзя использовать ложные обещания выздоровления как способ не говорить с больным на трудные темы. Основная помощь больному состоит в постоянном общении с ним, в совместном проживании последнего периода его земной жизни. С больным следует установить доверительные отношения. Он должен знать, что в момент смерти не останется один, и что кто-то будет помогать ему, прожить этот период. Само по себе наше присутствие у постели тяжелого больного и умирающего может иметь успокаивающее действие. Больной должен быть уверен в том, что ему помогут снять боль и другие тягостные ощущения в момент смерти. Многие больные нуждаются в телесном контакте с близкими людьми в момент смерти. Они просят, чтобы их взяли за руку, положили руку на лоб, обняли и т. п. [1,2,3].

Для того чтобы помочь больному справиться со страхом, необходимо:
- уметь слушать;
- понимать невербальный язык;
- уметь оказать эмоциональную поддержку;
- общаться с больным, открыто, доверительно;
- относиться к нему с сочувствием и уважением;
- честно отвечать на вопросы;
- не внушать несбыточных надежд;
- давать возможность задавать вопросы;
- понимать потребности больного;
- принимать во внимание и стараться удовлетворить его психические, социальные и духовные потребности;
- предвидеть трудности и быть готовым к их преодолению.

Обобщая проблемы, попробуем провести анализ негативных сторон существующей медицинской системы. Принцип радикальной медицины «Вылечить во что бы то ни стало» содержит в самом себе крайне уязвимую позицию. Можно ли вылечить пациента на всю жизнь? И если да, то тогда он должен умирать здоровым? Но если он умирает не по болезни, а идеально — по старости, то старость — это болезнь или нет? Начав задавать подобные вопросы, мы рано или поздно зай-

дем в тупик. Приходится признать, что когда-нибудь физическая жизнь человека приходит к концу, и это закономерность, принадлежащая самой жизни. Трудно даже представить последствия бесконечной физической жизни, если она будет протекать в тех же временных рамках — рождения, детства, зрелости и старости. Что произойдет с человечеством, если оно добьется массового бессмертия? Итак, рассмотрение смерти как абсолютно негативного явления неправомерно. Смерть так же естественна, как и рождение, и является неизбежным атрибутом жизни [4].

Итак, основополагающим принципом паллиативной медицины является признание естественности смерти. Процесс смерти имеет самые непосредственные аналогии с процессом рождения. Второй постулат паллиативной медицины довольно трудно усваивается медиками, воспитанными в традициях радикальной медицины. Звучит он так: процесс родов наиболее благоприятен для ребенка и матери, если он протекает естественно, соответственно биологическим ритмам обоих, когда в него не вмешиваются извне. Точно такое же отношение переносится в паллиативной медицине и на процесс человеческого умирания. Если запущена программа смерти, то недопустимо тормозить умирание или стимулировать, ускорять его. Именно здесь особенна, важна забота врача о душе пациента, которая предполагает помощь больному в том, чтобы выстоять перед лицом фатально неизбежных страданий. И конечно, речь идет, прежде всего, о формировании способности принять и вынести страдания. Забота о пациенте осуществляется комплексно, с точки зрения четырех аспектов помощи: медицинской, психологической, социальной и духовной. Можно сказать, что создание качества жизни должно помочь больному «созреть» для смерти, проходя различные стадии психических переживаний, вплоть до так называемой стадии принятия судьбы [4].

Особое отношение к смерти диктует следующее положение паллиативной медицины. Необходимость полного контакта между врачом, сестрой и пациентом требует совершенного доверия и, конечно же, искренности и честности. Вопрос о том, говорить ли правду о диагнозе и прогнозе заболевания, решается однозначно и индивидуально. Если больной хочет знать правду, ему обязан врач ее сообщить. Проблема заключается в выборе психологических методов, которые позволили бы сказать пациенту правду, не сломав его психику. Важно также не навязывать больному своих представлений о болезни и смерти и по возможности защитить его от прессинга со стороны родственников. Служение, прежде всего самому больному, а не тем, кого он не уполномочивал быть своими представителями, должно быть приоритетным во всех спорных вопросах [6].

Чтобы как-то схематизировать наблюдаемую нами картину болезни, мы приняли за основу те этиологические факторы, которые преобладали на том или ином временном отрезке пути больного. Таким образом, выявилось несколько естественных этапов с присущими им клиническими особенностями:

1. диагностический;
2. этап поступления в стационар;
3. предоперационный;
4. постоперационный;
5. этап выписки;
6. катамнестический этап.

В первые три периода (диагностический, поступление в стационар, предоперационный) наиболее часто наблюдался тревожно-депрессивный синдром, проявляющийся общим беспокойством, страхом перед «безнадежным» заболеванием, угнетенностью, мыслями о бесперспективности, близкой смерти, мучительном конце. Опять же хотелось бы подчеркнуть, что у людей, отказавшихся от операции, после того как они осознали свой онкологический диагноз, последствия калечащей операции, инвалидность, отсутствие гарантий рецидива, — отказ от лечения можно трактовать как «пассивный суицид» [4].

Тревожно-депрессивный синдром был преобладающим среди других и на этапе «поступления в клинику»: 96 случаев (45,2%) и в предоперационном периоде 102 случая (52,3%).

При поступлении больной адаптировался к новым условиям. Терялась связь с привычным образом жизни, происходил контакт с другими онкобольными, обмен информацией, среди которой негативная (смерть во время или после операции) имела особо тяжелый характер, внутренняя картина болезни (по Лурия) [2,3]. у самого больного, зачастую искаженная слухами, представлениями о «заразности рака» и т. д., способствовала переживанию экстремальной ситуации. Исследование связи психогенных реакций с локализацией процесса выявило прямую зависимость между степенью калечащей операции, определяемо местом поражения, и выраженностью эмоциональных расстройств. Эти особенности начинали выявляться на послеоперационном этапе. Так, у больных раком желудка тяжелая степень переживаний отмечалась в 14,6% случаев, у больных раком прямой кишки — в 39,8% [24]. Та же зависимость обнаружилась при различном характере оперативного вмешательства. У больных с экстирпацией прямой кишки при выписке выявлялись более тяжелые переживания (35,8% тяжелой степени эмоциональных расстройств), чем у больных с резекцией (9,5% тяжелых переживаний). Связь психогенных реакций с возрастом больных обнаружила тенденцию к более сильным переживаниям у лиц молодого возраста. Так, в двух группах с приблизительно аналогичными случаями среднее число тяжелых переживаний у больных от 30 до 50 лет составляло 42%, у больных в возрасте от 50 до 70 лет-31,6% [2,4].

Наблюдение над родственниками больных и исследование взаимоотношений в семьях пациентов выявило наличие внутрисемейных конфликтов, моменты неблагополучия в 82% случаев, которые требовали определенной коррекции со стороны персонала хосписа. Следует оговориться, что в основе этих дисгармоний чаще всего лежал экономический фактор (квартирно-бытовые проблемы, завещание, наследство и т. п.). Но также и в иных, положительных в этом плане ситуациях родственники больного и после его потери нуждались в психологической поддержке. Более 75% родственников сохраняли связь с хосписом в течение года. Более длительные сроки связи с хосписом сохраняли 49% близких больного.

Под проблемами больных на поздних, инкурабельных стадиях заболевания мы понимаем такие проблемы в жизни больного, которые им не разрешены и являются факторами, травмирующими его психику. Одна из них — на этом этапе наиболее значимая — проблема смерти и умирания [1,2,3]. Проблема смерти отягощается проблемами лжи. Мы много говорим о лжи во спасение, но обратимся к самим себе: возможно ли не почувствовать приближения смерти?.. Больные ощущают ложь скорее, чем кто-либо другой, ибо в период умирания невероятно обостряются все чувства. Очень часто родственники больного просят не говорить ему правду, они обманывают себя и обманывают больного, пытаясь тем самым облегчить его участь и не отнимать надежду. Нужно сразу поставить родственников перед фактом, что в первую очередь должен соблюдаться принцип уважения человеческого достоинства и автономии пациента. Одним из важных принципов общения с больным является принцип сообщения информации постепенно, по частям. Поскольку известие

о серьезном диагнозе и, особенно о неблагоприятном прогнозе может нанести пациенту тяжелую психическую травму. Открытие правды по частям помогает человеку подготовиться [3].

Безусловно, нам не перечислить всех психологических проблем, с которыми сталкивается уходящий больной, хотя они на поверхности: проблемы любви, надежды, долга, вины, благодарности; сохранение своей жизни в детях, идей — в учениках и т. д. Но все они преломляются в зеркале смерти и настолько индивидуальны, что даже кратко обрисовать их в данном обзоре не представляется возможным.

Подытоживая перечисленные проблемы, можно еще раз подчеркнуть, что боль, смерть и отсутствие гарантированной социальной помощи, — основные проблемы, которые ждут своего разрешения. То внимание, которое мы оказываем приходящим в мир, должно оказываться и тем, кто его покидает. Несмотря на множество индивидуальных особенностей, существуют общие типы реагирования на известие о приближающейся смерти.

Большинство исследователей фиксируют пять основных психологических реакций больного: шок, стадия отрицания, стадия агрессии, стадия депрессии и стадия принятия. Итак, более подробно остановимся на каждой фазе адаптации больного к экстремальной ситуации близкой смерти[4].

Фаза шока. Сознание больного наполняется картиной неотвратимой гибели, и психическую боль этой стадии трудно определить в словах. **За ним следует фаза отрицания**, **вытеснения ситуации**. Однако в переживаниях больного ситуация кризиса остается, хотя и вытесняется в подсознание. Извечный ход спасительной мысли о врачебной ошибке, о возможности нахождения чудотворных лекарств или целителя дает передышку простреленной психике, но в то же время в клинической картине начинают возникать проекции прошлого, эквиваленты кризисной ситуации, которая переживалась пациентом когда-либо раньше. **В фазе агрессии** полученная информация признается, и личность реагирует поиском причины и виноватых. Не стоит забывать, что агрессия часто является реакцией, скрывающей в себе аффект страха. Тем не менее, результаты ее нередко могут быть крайне драматичными. Один пациент удивил врача, которого обвинил в том, что тот «проглядел диагноз» [3,4].

Позиция врача или сестры — принять этот выплеск на себя из милосердия к пациенту. Мы должны помнить, что агрессия, не находящая объекта вовне, обращается на себя и может иметь разрушительные последствия в виде самоубийства. Больной не должен оставаться один, пока не выплеснет свои эмоции. Вслед за агрессией начинается **стадия «торга»**. Больной вступает в переговоры за продление своей жизни, обещая, например, стать послушным пациентом или примерным верующим. **Фаза депрессии также должна быть пережита**, чтобы дать больному новое качество жизни. Чувства обиды и вины, раскаяния и прощения перемешиваются в психике, складываясь в смешанный комплекс, который трудно изжить. Тем не менее, и в оплакивании себя, и в составлении завещания, в которых находят место и надежда на прощение и попытка что-то исправить, депрессивная стадия себя изживает. В страданиях происходит искупление вины. На смену приходит **стадия примирения с судьбой**. Это именно тот момент качественной перестройки жизни, переоценки физических и материальных истин ради истин духовных. Смысл бытия, даже неопределяемый словами, начинает распускаться в умирающем и успокаивает его. Отсюда рождаются улыбки, для близких, и радость свидания, и доверие к воле судьбы [4].

Обычно, когда человек попадает в больницу, он лишается дома: он лишается обычной жизни, своих близких, которых может видеть только в определенные часы, лишен и привычно окружающих его предметов, здесь он подчинен режиму государственного учреждения. Словом, в больнице происходит депривация дома. В связи с этим чуткость, милосердие и внимание персонала к желаниям (и пожеланиям) больного приобретают особую значимость. Именно эти гуманные нравственные начала и заложены в психотерапевтической этике хосписной службы:

1. Отношение к пациенту как к личности.
2. Страдание страшно не само по себе, а когда оно бессмысленно, поэтому смысл обретается в ценностях окружающего мира:
   - в поисках истины, Бога;
   - в красоте;
   - в любви; в прощении и примирении с врагами;
   - д) в окружающем мире.
3. Делать добро.
4. Минимум вреда и травматичности для пациента.
5. Оказание помощи, когда ее ждут или просят.
6. Уважение к жизни.
7. Принятие неизбежности смерти.
8. Использование всех ресурсов пациента.
9. Исполнение последнего желания.
10. Нельзя, чтобы лечение было тяжелее самого заболевания.
11. Стремление сохранить жизнь, но при биологической невозможности — создание условий комфортной смерти.
12. Индивидуальным потребностям больного дается приоритет перед социальными правилами. Больной должен чувствовать свободу, не ограниченную режимными моментами хосписа, поскольку он живет в особом времени и пространстве.
13. Чем меньше ожиданий, тем выше качество жизни.
14. Больной и семья — единое целое. Забота о семье — это продолжение заботы о пациенте [5].

Из этики паллиативной медицины вытекают основные принципы ухода за пациентом:

1. Умение слушать.
2. Терапия присутствием.
3. Умение служить.
4. Умение жить с пациентом.
5. Важность создания психотерапевтической среды.
6. Единство персонала и семьи в уходе за пациентом.
7. Привлечение волонтерской службы.
8. Индивидуальный подход к каждому пациенту и его близким.
9. Использование всех резервов.
10. Удовлетворение духовных потребностей.

Каждый человек уникален, каждый по-своему воспринимает полученную информацию. Реакция пациентов на плохие известия зависят от психологического типа личности. Поэтому для эффективного разговора с больным, поддержки в трудную минуту надо знать его психологические особенности. Выдающийся психотерапевт профессор А. В. Гнездилов на основании собственного опыта описал психогенные реакции различных психологических типов больных и основных способов их терапии [4].

Одной из важнейших задач хосписной службы является помощь родственникам больных.

Смерть больного вызывает эмоциональное и физическое потрясение у его родственников. Печаль — нормальная реакция, но всепоглощающая печаль отрицательно влияет на соматическое и психическое состояние, что может привести даже к смерти. Применяют специально разработанные

методы по предотвращению эмоциональных и физических срывов у людей, потерявших близкого человека. Krant выделил следующие потребности родственников умирающих больных [7]:

1. Быть с больным во время смерти;
2. Иметь возможность помогать больному;
3. Быть уверенным. Что больному комфортно;
4. Получать ежедневную информацию о состоянии больного;
5. Быть лично информированным о приближающейся смерти больного;
6. Быть в состоянии справляться со своими эмоциями;
7. Быть в состоянии упокоить больного в любое время;
8. Иметь поддержку медицинского персонала.

Забота о родственниках больного и их поддержка осуществляется, прежде всего, в процессе общения с медицинским персоналом, родственники за период болезни близкого человека проходят все те же стадии, что и больной, — начиная от отрицания, нежелания принять информацию о диагнозе и прогнозе, до — через агрессию и депрессивный период — принятия своего положения и смирения с судьбой. Интенсивность их переживаний может быть невероятно сильной. Статистика достаточно впечатляет: в первые год-два после потери близких заболеваемость и смертность их родственников возрастает, по одним источникам, на 40%, по другим — в два-три раза [4,9].

Поддержка родственников в хосписе начинается с того, что им предоставляется возможность в любое время дня и ночи находиться рядом со своим близким. Забота о состоянии родственников, участливое отношение к их переживаниям крайне значимо и для них необходимо. Люди часто спрашивают: «Как облегчить горе?». Но это порой невозможно, да и не нужно. Будьте уверены, что настанет время, когда вы сможете управлять своим горем, а не горе будет управлять вами. Крайне трудна ситуация смерти больного. Здесь от персонала требуется особая тактичность, ведь порой, когда родственники «держат» больного, не давая ему умереть спокойно, персоналу приходится просить их оставить пациента, чтобы он мог уйти без лишних душевных травм. Существует представление о том, что именно близкие должны увидеть последний взгляд или услышать последние слова умирающего. И когда этого не происходит, у родственников нередко возникает негативная реакция. Персонал часто становится объектом агрессивных реакций близких больного, их несправедливых упреков и обвинений. И в этот момент недопустимо возражать родственникам, что-либо отрицать или даже просто подвергать сомнению. Необходимо позволить находящимся в горе (всяк переживает его по-своему) выплеснуть свои эмоции, будь они агрессивные, депрессивные или какие-либо иные. Это необходимая в данном случае психотерапия [2,3,6].

Период после смерти больного. Хорошо известно, что шоковая реакция после потери близкого человека развивается не сразу, а носит часто отставленный характер. Ощущение потери впервые дни, заполненные похоронными хлопотами, не так болезненно, но вот наступает время, когда как будто все сделано, и в наступившем «покое» чувство потери выступаете новой силой. Как никогда, родственники нуждаются в психологической поддержке. Участие персонала столь насущно, что большинство родственников приходит в хоспис, чтобы вместе вспомнить последние дни умершего. Мы должны проявить максимум сочувствия и поддержки родственникам [4,7]. Во-первых, нужно купировать чувство вины, часто возникающее у них. Нужно не раз и не два подчеркнуть в беседе, что родственник сделал все возможное для пациента, что нахождение в хосписе было необходимым и облегчило страдания перехода. Во-вторых, нужно дать родственнику ощутить неформальность контакта, чтобы он понял, что в лице работников медицинской организации он имеет сочувствующих и сопереживающих ему друзей, которые и в дальнейшем готовы встречаться и разделять с ним (с ними) память об умершем.

Таким образом, состояние неуверенности, ощущение тревоги и растерянность родственников ощущают на себе больные. В связи с этим психологическая помощь пациентам с онкопатологией и их близким на этапе оказания стационарной помощи является одним из важнейших направлений в деятельности медицинских работников, в том числе сестринского персонала.

ЛИТЕРАТУРА

1. Введенская Е. С., Соколова Е. Г., Петрушов П. К. Паллиативная помощь: содержание, определяющее подходы к формированию службы и контингентов больных // 5.Росмедпортал.ком, электронный научно-практический журнал. 2012, т. 3, с. 136–144.
2. Введенская Е. С. Паллиативная помощь: быть рядом с больным до конца. Нижний Новгород: Издательство НГМА, 2011.
3. Введенская Е. С. Паллиативная помощь — инновационное направление современного здравоохранения. В кн.: Актуальные проблемы химии, биологии и медицины. Красноярск: Научно-инновационный центр, 2011. Кн. 3. С. 5–26.
4. Гнездилов А. В. Психология и психотерапия потерь. Пособие по паллиативной медицине и сказкотерапии для врачей, психологов, волонтеров и всех интересующихся проблемой. — К.: АДЕФ-Украина»,2013. — 256с.
5. Паллиативная помощи онкологическим больным. Учебное пособие под редакцией профессора Г. А. Новикова и академика РАМН, профессора В. И. Чиссова, М.: ООД «Медицина за качество жизни», 2006.
6. Э ккерт Н. В., Новиков Г. А., Хетагурова А. К., Шарафутдинов М. Г. Методические рекомендации по организации паллиативной помощи. М.: ММА им. И. М. Сеченова. 2008. 58 с. 7.Хосписы: сборник / под ред. В. В. Миллионщиковой, П. Н. Лопанова, С. А. Полишкиса. — М.: Грантъ,2003. — 280с.
8. Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323 — ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации».
9. Frank D. Ferris, Charles F. von Gunten, Linda L. Emanuel. Ensuring competency in end-of-life care: controlling symptoms // BMC Palliative Care. 2002, 1: 5.

ОГНЕРУБОВ Н. А., МИЛОВАНОВ В. В., ИВАННИКОВ А. А., ЧАНГ В. Л., КОРОБОВА И. И., БЕЛОУСОВА Е. В.

Скрининговые мероприятия по профилактике и раннему выявлению рака молочной железы в Тамбовской области

Цитирование: Огнерубов Н. А., Милованов В. В., Иванников А. А., Чанг В. Л., Коробова И. И. и др. Скрининговые мероприятия по профилактике и раннему выявлению рака молочной железы в Тамбовской области // Злокачественные опухоли.– 2016.– № 4, спецвыпуск 1. С.– 64–66.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1-64–66

В структуре заболеваемости женского населения рак молочной железы занимает 1 место, составляя 25% всех злокачественных новообразований. По данным GLOBOCAN в 2012 г. в мире зарегистрировано более 1,67 млн больных раком молочной железы [1].

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА
рак молочной железы, профилактика, скрининг

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», г. Тамбов

Заболеваемость раком молочной железы неуклонно растет как в развитых, так и в развивающихся странах. Немаловажную роль в увеличении количества больных играет как увеличение численности населения, так и старение. Согласно прогнозам ВОЗ увеличение народонаселения и старение человеческой популяции могут стать причиной роста онкологических заболеваний к 2020году у 15 млн. человек и привести к смерти у 10 млн [2].

Рак данной локализации остаётся первой причиной смертности как российских, так и европейских женщин [3]. Среди российских женщин работоспособного возраста (30–59 лет) рак молочной железы это основная причина смерти. В 2012 году общее число заболевших раком молочной железы составило 59 тыс. человек (в 2002 году- около 46 тыс. человек). Среднегодовой темп прироста этого показателя составляет 2,51%, а за 10 лет- 29,06%. В 2002 году от заболевания погибли 21,9 тыс. человек, в 2012 г.– 22,9 тыс. Риск развития рака молочной железы у женщин до 75 лет вырос за последние 10 лет с 4,3 до 6% [4].

Увеличение сроков выживаемости при раке молочной железы, наблюдаемое в большинстве западных стран, можно объяснить более совершенными методами лечения, ранней диагностикой за счет времени опережения, а также за счет скрининга. Под скринингом подразумевается массовое периодическое обследование здорового населения с целью выявления скрыто протекающего онкологического заболевания [5, 6, 7, 8, 9].

Маммографический скрининг женщин в возрасте 50–69 лет снижает смертность от рака молочной железы на 20–25%.

Международное агентство по изучению рака (МАИР) и отдел рака ВОЗ рекомендуют только один тест, доказанный в 7 проспективных исследованиях – маммографию (лучше цифровую) у всех (без учета групп риска) женщин, входящих в прицельную когорту 50–69 лет.

С введением маммографического скрининга значительно увеличилось число выявленного внутрипротокового рака молочной железы in situ. Высока также доля выявления непальпируемого рака молочной железы. При этом рентгенологическая картина имеет свои особенности, обусловленные малыми размерами опухоли, отсутствием тяжистости по краям узла и гиперваскуляризации.

Системный обзор и экспертиза независимых экспертов констатировали достоверное снижение смертности от рака молочной железы на 15–21% среди женщин 50–69 лет, подвергшихся скринингу [10].

Humphrey L. G. et al. (2012) сообщили о достоверном снижении смертности от рака молочной железы у скринированных женщин моложе 50 лет в дополнении к явному сокращение смертности женщин старше 50 лет [11].

В литературе появились работы, указывающие на недостатки маммографического скрининга в ряде случаев. Эти ситуации подробно описаны в обзорной статье Семиглазова В. Ф. (2014 год) [12].

В Норвегии женщины в возрасте 50–69 лет проходят маммографию каждые два года. Оценка такого подхода говорит о том, что смертность от рака молочной железы снижается примерно на 20% в этой группе женщин [13]. Доказано также, что чем больше женщин участвует в маммографическом скрининге, тем выгоднее с экономической точки зрения для здравоохранения [14]. В случае рака молочной железы гораздо дешевле лечение на ранних стадиях и проведение скрининга, чем лечение пациентов с поздними стадиями.

Локализованный рак молочной железы имеет очень низкий процент смертности. Таким образом, цель скрининга – выявить рак молочной железы на ранней стадии.

Однако в последние годы некоторые эпидемиологи и другие исследователи в области медицинской статистики сомневаются в успехах маммографического скрининга, считая субоптимальной рандомизацию в некоторых рандомизированных исследованиях, а также вкладом эффективных адъювантных мероприятий, снижающих смертность от рака молочной железы [15].

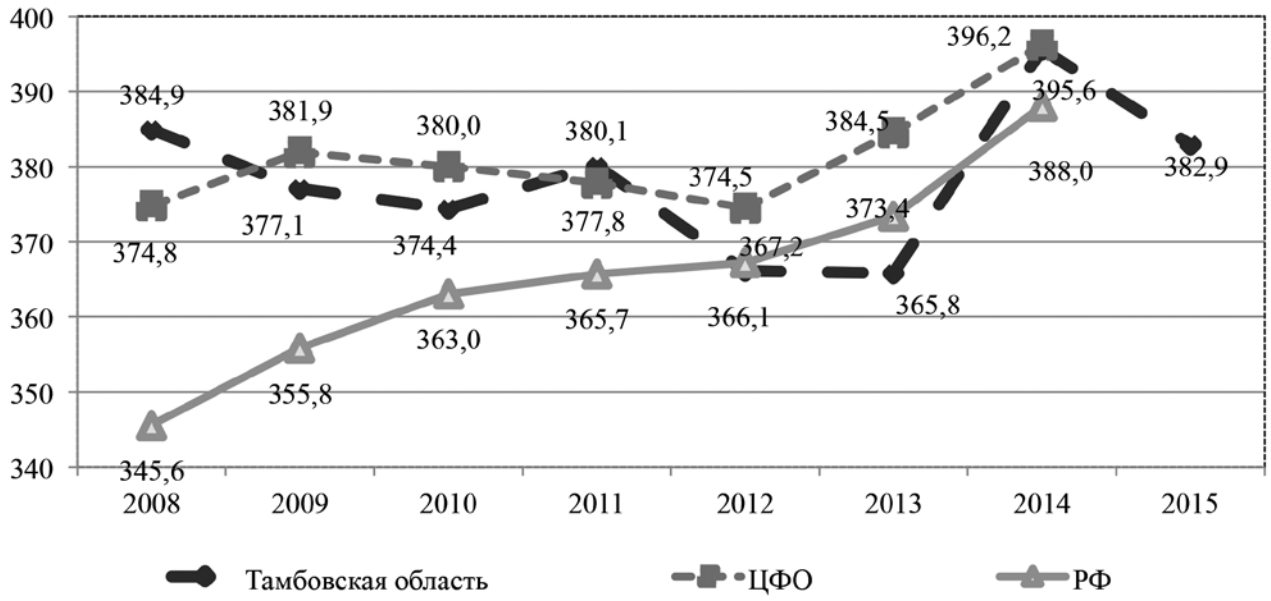

Рис. 1. Первичная заболеваемость злокачественными новообразованиями в Тамбовской области (2008–2015 гг.)

Таблица 1.
Выявленная патология молочных желез

Диагноз	2014	2015
Фиброзно-кистозная мастопатия	349	447
Фиброаденома молочной железы	71	43
Инволюция молочных желез	167	128
Подозрение на рак молочной железы (впервые выявленный)	19	25
Рак молочный железы (состояние после специального лечения)	14	21
Другая патология	7	43
Без патологии	78	122
Всего	705	829

Таблица 2. Распределение больных раком молочной железы, выявленных активно, по стадиям

Стадия	Количество	
	Абс.	%
T1bN0M0	6	42,9
T1N1M0	1	7,1
T2N0M0	6	42,9
T4N1M0	1	7,1

Организация и проведение мероприятий по ранней диагностике рака также рассматривается как компонент вторичной профилактики, а предупреждение рецидива рака как третичная профилактика рака [16]. Вторичная профилактика рака молочной железы включает раннее выявление и лечение предопухолевых заболеваний молочных желёз – различных форм мастопатии, фиброаденом, других доброкачественных опухолей и заболеваний, а также нарушений эндокринной системы, заболеваний женских половых органов, нарушений функций печени [16].

В 2015 году первое место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями в Тамбовской области занял рак молочной железы, составляя 43,5 случаев на 100 тысяч населения, второе место рак легкого – 40,1 на 100 тысяч населения, на третьем месте рак желудка – 28,8 случаев. За последние 3 года первичная заболеваемость злокачественными новообразованиями в Тамбовской области была стабильной от 373,4 до 395,6 в 2014 году (рис. 1).

Тамбовским областным онкологическим клиническим диспансером разработана система по профилактике и раннему выявлению рака молочной железы. Данная акция имеет своей целью обеспечить доступность специализированной медицинской помощи населению отдаленных районов области. Для реализации поставленной цели нами сформирована выездная бригада, включающая передвижной маммографический комплекс, врача-онколога и медицинскую сестру.

За время проведения акции в 2014году было принято 705 пациенток (в 2015г 829человек), что составляет примерно 0,12% от женского населения Тамбовской области (579865) и 0,24% от трудоспособного женского населения области (293625).

Среднее количество пациенток на день приёма составило 101 человек в 2014году и 118человек в 2015 г. Возраст колебался от 22 до 85 лет, средний возраст 54,9.

В течение акции лиц городского населения было 1138, а сельского населения – 396.

Характер заболеваний представлен в таблице 1.

Согласно полученным данным самой распространенной патологией была мастопатия, которая встретилась у 796 женщин (51,9%). У десяти пациенток диагностирована локализованная форма фиброзно-кистозной мастопатии.. Фиброаденома была обнаружена у 114 больных. Всем больным предложено оперативное лечение в условиях онкологического диспансера. Жировая инволюция молочных желез выявлена у 295 (19,2%) пациенток.

Определенный интерес представляет группа больных с подозрением на рак молочной железы. На их долю приходится 44 женщины (2,9%).

Все пациенты были приглашены в онкологический диспансер, где им было проведено углубленное обследование в соот-

ветствии со стандартами оказания медицинской помощи. При этом у 14 (0,91%) женщин был установлен диагноз рака молочной железы различных стадий, распределение которых представлено в таблице 2.

Полученные данные свидетельствуют о выявлении в подавляющем большинстве случаев (13 больных) ранних стадий рака молочной железы, за исключением одного наблюдения, где был установлен местнораспространенный опухолевый процесс.

Все больные подвергнуты комплексному лечению в соответствии со стандартами оказания медицинской помощи.

Полученные нами данные позволяют сделать следующие выводы:

1. Разработанная нами организация выездного маммографического комплекса и выездных приемов специалистов-онкологов повышает доступность оказания специализированной онкологической помощи для отдаленных сельских районов области.
2. Этот прием позволяет повысить эффективность диагностики рака молочной железы на ранних стадиях.

ЛИТЕРАТУРА

1. GLOBOCAN2012. http://globocan.iarc.fr/
2. Комарова Л. Е. Скрининговая маммография рака молочной железы. За и против? //Сибирский онкологический журнал.– 2008.– Прил. 2.– С. 9–13.
3. Высоцкая И. В. Скрининг рака молочной железы: ситуация в России // Онкология сегодня № 4–2013/№ 1–2014. С. 10.
4. Шевченко С. Большая конференция по раку молочной железы: стандарты и перспективы// Онкология сегодня № 2(5) 2014. С. 6.
5. Hudis C. A. Trastuzumab: mechanism of action and use in clinical practice. // N. Eng. J. Med.– 2007.– Vol. 357.– P. 3951.
6. Miller A. B., To T., Baines C. J. et al. The Canadian National Breast Screening Study 1: breast cancer mortality after 11 to 16 years of follow up // Ann. Intern. Med.– 2002.– Vol. 137 – P. E305–315.
7. Nystrom L., Andersson I., Bjurstam N. et al. Longsterm effect of mammography screening; updated overview of the Swedish randomized trials // Lancet.– 2002.– Vol. 359.– P. 909–919.
8. Shapiro S., Venet W., Strax P. et al. Periodic screening for breast cancer // Baltimor: Johns Hopkins University Press.– 1988.
9. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В. Скрининг рака молочной железы // Практическая онкология.– 2010.– Т. 11.–№ 2.– С. 62–65.
10. Marmot MG., Altman DG., Cameron DA. et al. The benefits and harms of breast cancer screening: an independent review. Br J Cancer, 2013-vol. 108 (11).– pp.2205–2240.
11. Humphrey L. J., Helfand M., Chan BK et al. Breast cancer screening: a summary of the evidence for the US preventive Services Task Force. Ann Intern Med. 2012 – Vol. 137 (5).– pp. 347–360.
12. Семиглазов В. Ф. Что лучше: маммографический скрининг или системное лечение? // Злокачественные опухоли.– 2014.–№ 4.– С. 3–9.
13. Forskningsrad N. Research-based evaluation of the Norwegian Breast Cancer Screening Program Final Report // Oslo: Norges forskningsråd, 2015.
14. Tornberg SA. Screening for early detection of cancer – ethical aspects // Acta Oncol.– 1999.– Vol.38.– pp. 77–81.
15. Gotzsche P., Jorgensen K. Screening for breast cancer with mammography (review). The Cochrane collaboration. The Cochrane library 2013, issne G., pp. 1–17.
16. Давыдов М. И., Ганцев Ш. Х. Онкология 2010, С. 42, С. 377.

НАСХЛЕТАШВИЛИ Д. Р., ГОРБУНОВА В. А., БЕКЯШЕВ А. Х., ДЕМИДОВ Л. В., ХАРКЕВИЧ Г. Ю., БАНОВ С. М., САМОЙЛЕНКО И. В., БАРЫШНИКОВ К. А., ОРЛОВА К. В., УТЯШЕВ И. А., ПЕТЕНКО Н. В., МАРКИНА И. Г., МОСКВИНА Е. А., МЕДВЕДЕВ С. В.

NASKHLETASHVILI D.R., GORBUNOVA V.A.,BEKYASHEV A. H.,DEMIDOV L. V., KHARKEVICH G. YU., BANOV S. M., SAMOYLENKO I. V., BARYSHNIKOV K. A.,ORLOVA K.V., UTYASHEV I.A., PETENKO N.N., MARKINA I.G., MOSKVINA E.A., MEDVEDEV S.V.

Таргетная терапия или облучение всего головного мозга при множественных (>3 очагов) метастазах: с чего начинать лечение?

Цитирование: Насхлеташвили Д. Р., Горбунова В. А., Бекяшев А. Х., Демидов Л. В., Харкевич Г. Ю. и др. Таргетная терапия или облучение всего головного мозга при множественных (>3 очагов) метастазах: с чего начинать лечение? // Злокачественные опухоли.– 2016.– № 4, спецвыпуск 1. С.– 67–73.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1–67–73

Резюме

Лучевая терапия (ЛТ) на весь головной мозг является общепринятым стандартом при множественных (более 3-х очагов) метастазах в головном мозге. Но эффективность ЛТ различна в зависимости от нозологической формы опухолевого заболевания и биологических характеристик опухоли. Так, если при раке молочной железы эффективность (частота полных и частичных регрессий метастазов в головном мозге) ЛТ на весь головной мозг при церебральных метастазах достигает 60%, то при меланоме не превышает 10%. При проведении ЛТ на весь головной мозг (без противоопухолевой лекарственной терапии) медиана выживаемости колеблется от 1,5–3,0 месяцев при меланоме до 4,0–6,5 месяцев при раке легкого и раке молочной железы. Большинство летальных исходов (до 70–80%) у пациентов с церебральными метастазами связано с системным прогрессированием опухолевого процесса. Следует также учитывать риск когнитивных нарушений при ЛТ на весь головной мозг, который увеличивается у пациентов с более длительной выживаемостью (1 год и более), с относительно хорошим прогнозом. Многие пациенты, получающие таргетную терапию, живут более одного года. В связи с этим остается открытым вопрос о последовательности использования противоопухолевой лекарственной терапии и ЛТ на весь головной мозг у групп больных с относительно хорошим прогнозом, получающих таргетную терапию. Эффективность таргетной терапии при метастатическом поражении головного мозга по литературным данным, а также по результатам собственных исследований, достигает: 50–66% при HER2-позитивном раке молочной железы с медианой выживаемости больных до 17,5 месяцев, 30–44,5% при меланоме с мутацией V600E BRAF с медианой выживаемости больных до 8,0 месяцев, 76–87% при аденокарциноме легкого с мутациями EGFR с медианой выживаемости больных до 18–22 мес., 55–69% при аденокарциноме легкого с транслокацией ALK с медианой выживаемости от 15 мес. до 49,5 мес. На основании данных этих исследований можно предложить проведение таргетной терапии в качестве первой линии лечения как одну из возможных опций в лечении больных с множественным метастатическим поражением головного мозга. Необходимы дальнейшие исследования по изучению таргетной терапии у пациентов с церебральными метастазами.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

метастатическое поражение головного мозга, таргетная терапия, лучевая терапия

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Насхлеташвили Давид Романович – к.м.н., старший научный сотрудник отделения нейрохирургии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: nas-david@yandex.ru

Горбунова Вера Андреевна – заведующая отделением химиотерапии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: veragorbounova@mail.ru

Бекяшев Али Хасьянович – заведующий отделением нейрохирургии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: abekyashev@gmail.com

Демидов Лев Вадимович – заведующий отделением биотерапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: demidov.lev@gmail.com

Харкевич Галина Юрьевна (Kharkevich Galina Yurievna) – ведущий научный сотрудник отделение биотерапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: gkharkevich@mail.ru

Банов Сергей Михайлович – ФГАУ «НИИ нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко» Минздрава России, г. Москва, e-mail: smbanov@gmail.com

Самойленко Игорь Вячеславович – сарший научный сотрудник отделение биотерапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: I.samoylenko@ronc.ru

Барышников Кирилл Анатольевич – старший научный сотрудник отделение биотерапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: kirill.baryshnikov@gmail.com

Орлова Кристина Вячеславовна – научный сотрудник отделение биотерапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: krisman03@gmail.com

Утяшев Игорь Аглямович – научный сотрудник отделение биотерапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: dr.utyashev@gmail.com

Петенко Наталья Николаевна – врач-онколог отделение биотерапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: n.petenko@gmail.com

Маркина Ирина Геннадьевна – врач-онколог отделение биотерапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: irina160771@yandex.ru

Москвина Екатерина Анатольевна – научный сотрудник отделение нейрохирургии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: k.moskvina@mail.ru

Медведев Сергей Васильевич – Старший научный сотрудник отдел радиационной терапии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: oncologrgmu@yandex.ru

Рак легкого, рак молочной железы и меланома относятся к ведущим онкологическим заболеваниям в отношении частоты метастатического поражения головного мозга. В структуре метастатического поражения головного мозга первое место занимает рак легкого (48%), далее следуют рак молочной железы (15%), меланома (9%). Отмечается рост заболеваемости метастатическими опухолями головного мозга. При этом увеличение частоты клинически проявляемых метастазов связано как с совершенствованием диагностики, внедрением в клиническую практику рентгеновской компьютерной томографии (РКТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), так и с увеличением продолжительности ремиссий и жизни больных при использовании более эффективных современных программ лечения (1, 2).

Лучевая терапия (ЛТ) на весь головной мозг является общепринятым стандартом в лечении множественных (более 3-х очагов) метастазах в головном мозге. Но эффективность ЛТ различна в зависимости от нозологической формы опухолевого заболевания и биологических характеристик опухоли. Так, если при раке молочной железы эффективность (частота полных и частичных регрессий метастазов в головном мозге) ЛТ на весь головной мозг при церебральных метастазах достигает 60%, то при меланоме не превышает 10%. При проведении ЛТ на весь головной мозг (без противоопухолевой лекарственной терапии) медиана выживаемости колеблется от 1,5–3,0 месяцев при меланоме до 4,0–6,5 месяцев при раке легкого и раке молочной железы. Большинство летальных исходов (до 70–80%) у пациентов с церебральными метастазами связано с системным прогрессированием опухолевого процесса (3, 4, 5, 6). Следует также учитывать риск когнитивных нарушений при ЛТ на весь головной мозг, который увеличивается у пациентов с более длительной выживаемостью (1 год и более), с относительно хорошим прогнозом. Многие пациенты, получающие таргетную терапию, живут более одного года. В связи с этим остается открытым вопрос о последовательности использования противоопухолевой лекарственной терапии и ЛТ на весь головной мозг у групп больных с относительно хорошим прогнозом, получающих таргетную терапию.

В последние годы произошли существенные изменения в тактике лечения опухолевых заболеваний благодаря внедрению в клиническую практику таргетных препаратов, которые показали высокую эффективность в системном контроле опухолевого процесса. Так, при немелкоклеточном раке легкого применяются ингибиторы EGFR и ALK, при раке молочной железы – ингибиторы HER2, при меланоме – ингибиторы BRAF и MEK. Однако, при этом остаются не до конца решенными вопросы об эффективности противоопухолевой лекарственной терапии в лечении метастатического опухолевого процесса в головном мозге. Это связано с относительно небольшим количеством исследований с таргетными препаратами, в которые включаются пациенты с церебральными метастазами.

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО С МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

Рак легкого занимает первое место среди злокачественных опухолей в структуре метастатического поражения головного мозга. Мелкоклеточный рак легкого составляет относительно небольшую группу больных (15–20%) раком легкого. У больных мелкоклеточным раком легкого частота развития метастазов в головном мозге достигает 10% при установлении диагноза заболевания, и риск опухолевого поражения головного мозга увеличивается до 80% в течение первых двух лет болезни. Основным методами лечения больных МРЛ с метастазами в головном мозге являются лучевая терапия и химиотерапия. Пациенты немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) – это гетерогенная группа больных. У 25–40% больных НМРЛ в процессе лечения выявляются метастазы в головном мозге (7). У 10% людей белой расы и у 30–50% азиатов при аденокарциноме легкого выявляются драйверные мутации гена EGFR (8). В 90% случаев – это мутации 19-го и 21-го экзонов гена EGFR (9). У больных аденокарциномой легкого с мутациями EGFR выше продолжительность жизни и частота метастатического поражения головного мозга. Чаще всего, метастазы в головном мозге множественные и имеют малые размеры, с минимальным перифокальным отеком. У пациентов с мутациями EGFR, получающих таргетную терапию, лучше показатели общей выживаемости в сравнении с пациентами раком легкого без мутаций (10). В настоящее время в клиничесокой практике используются препараты эрлотиниб и гефитиниб, которые показали высокую эффективность в лечении метастазов рака легкого в головном мозге (11). Так, во II фазе исследования препарата гефитиниб в Японии была проведена оценка эффективности

лечения у 41 пациента (12). Объективный эффект в головном мозге был достигнут у 87,5% больных, с медианой времени до прогрессирования 14,5 мес. (95% CI, 10,2–18,3 мес.) и медианой выживаемости 21,9 мес. (95% CI, 18.5–30.1 мес.). В другом исследовании, эффект гефитиниба и эрлотиниба был оценен у 31 пациента НМРЛ с синхронными (выявлены при установлении диагноза рака легкого) бессимптомными метастазами в головном мозге. Контроль опухолевого роста в головном мозге (стабилизации длительностью более 6 месяцев + частичные и полные регрессии) составил 96,9%, медиана времени до прогрессирования болезни – 7,1 мес., а медиана общей выживаемости – 18,8 мес. (13).

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина проведено исследование по оценке эффективности таргетной терапии у больных НМРЛ с церебральными метастазами (14, 15). 45 больным НМРЛ с метастатическим поражением головного мозга проводилась таргетная терапия эрлотинибом или гефитинибом. У 25 больных (группа А) были выявлены драйверные мутации гена EGFR, у 20 пациентов (группа В) не было мутаций гена EGFR в опухоли. В группе А в 3 случаях (12,0%) достигнута полная регрессия метастазов в головном мозге, в 16 случаях (64,0%) – частичная регрессия. Медиана времени до прогрессирования болезни составила 10 месяцев. Медиана общей выживаемости составила 17,0 месяцев. В группе В не было отмечено объективных ответов. Медиана времени до прогрессирования болезни в группе В составила 2 мес., а медиана общей выживаемости 4 мес. Различия в эффекте лечения, медиане времени до прогрессирования и общей выживаемости между группами А и В статистически значимы ($p<0.05$). Таким образом, было показано, что только наличие драйверных мутаций EGFR в опухоли позволяет достоверно увеличить эффективность лечения и выживаемость больных НМРЛ с церебральными метастазами при использовании ингибиторов EGFR.

Ингибитор EGFR второго поколения афатиниб также изучался у больных НМРЛ с мутациями EGFR и с метастазами в головном мозге. Эффект лечения церебральных метастазов был оценен у 35 пациентов. Все они ранее получали гефитиниб или эрлотиниб. Объективный ответ был зарегистрирован у 35% больных, с медианой времени до прогрессирования болезни 3,7 мес. (16).

В последние годы появились ингибиторы EGFR третьего поколения – осимертиниб (AZD-9291), роцилетиниб (CO-1686), ASP-8273, HM-61713 (17–20). Предварительные результаты исследований по I/II фазам указывают на эффективность этих лекарственных препаратов при опухолевом поражении центральной нервной системы (ЦНС). Предклинические исследования показывают, что новый ингибитор EGFR AZD-3759 не является субстратом для эффлюкс-системы и значительно лучше проникает через гематоэнцефалический барьер (21).

Транслокация гена ALK выявляется у 3–7% больных аденокарциномой легкого (22). Первый ингибитор ALK кризотиниб в низкой концетрации проникает через гематоэнцефалический барьер. Тем не менее, он показал свою эффективность в лечении метастазов в головном мозге по данным исследований PROFILE1005 и PROFILE1007. Из 275 больных с церебральными метастазами, включенных в эти исследования, 166 ранее уже получали лечение по поводу метастатического поражения головного мозга. Медиана времени до прогрессирования в головном мозге составила 7 мес. у ранее нелеченых больных и 13,2 мес. у больных, ранее уже получавших лечение по поводу метастатического поражения головного мозга (23). При дальнейшем анализе было показано, что больные, которые не прерывали лечение кризотинибом в связи с прогрессированием опухолевого процесса в головном мозга и получили дополнительно локальное лечение, жили значительно дольше пациентов, прервавших лечение кризотинибом. В другом исследовании, в которое были включены 90 пациентов ALK-позитивным НМРЛ с метастазами в головном мозге, больные получали в первой линии лечения кризотиниб (84 пациента), а в дальнейшем, при прогрессиовании болезни, 41 пациент получил терапию ALK-ингибиторами второго поколения (серитиниб – 21, бригатиниб – 16, алектиниб – 2, X-396–2). 84 из 90 больных получили при прогрессировании опухолевого процесса в головном мозге лучевую терапию. Медиана общей выживаемости больных составила 49,5 мес. (24).

Агрессивная биология опухоли, низкий уровень концетрации кризотиниба в ЦНС являются одними из причин для поиска более эффективных новых препаратов (25). Серитиниб и алектиниб являются ингибиторами ALK второго поколения и могут применяться для преодоления лекарственной устойчивости к кризотинибу (26, 27). Так, при лечении серитинибом 14 пациентов с церебральными метастазами у 7 пациентов была достигнута регрессия опухоли и у трех пациентов стабилизация болезни (28). В отличие от кризотиниба и серитиниба алектиниб не является субстратом для эффлюкс-системы, что существенно увеличивает его концетрацию в ЦНС (29). В исследовании I/II фазы алектиниб изучался у больных (21 пациент с бессимптомными метастазами в головном мозге), прогрессирующих на фоне терапии кризотинибом (30). У 11 пациентов (52,4%) достигнут объективный эффект в головном мозге (шесть полных регрессий, пять частичных регрессий). Бригатиниб – это еще один ALK ингибитор, который показал эффективность в лечении церебральных метастазов в фазе I / II клинических испытаний (31). У 13 пациентов были измеряемые метастазы в головном мозге. У девяти больных (69%) было достигнуты регрессии церебральных метастазов, включая четыре полные регрессии (32). Медиана времени до прогрессирования метастазов головном мозге составила 97 недель. В настоящее время проходит II фаза клинических испытаний этого препарата с включением в исследование пациентов с метастазами в головном мозге (32).

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ С МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

Рак молочной железы является второй ведущей причиной метастатического поражения головного мозга. Риск опухолевого поражения головного мозга зависит от подтипа рака молочной железы. У пациентов с тройным негативным подтпом рака молочной железы, как правило, церебральные метастазы выявляются раньше, часто сочетаются с одновременным прогрессированием болезни экстракраниально (33, 34). У пациентов с гиперэкспрессией HER2, которые получают таргетную терапию трастузумабом, клиника метастатического поражения ЦНС появляется сравнительно позже в процессе болезни, и часто сочетается с стабильным течением болезни экстракраниально. Приблизительно у 30%-55% пациентов с HER2-позитивным раком молочной железы выявляются метастазы в головном мозге (35, 36). Такая высокая частота опухолевого поражения головного мозга при этом подтипе рака молочной железы обусловлена двумя основными причинами. Во-первых, анти-HER2-препараты, такие как трастузумаб, являются эффективными в контроле системного опухолевого процесса, увеличивают продолжительность жизни пациентов, а также, возможно, воздействуют на бессимптомные метастазы в головном мозге, отттягивая появление клинических симптомов на более поздний период. Во-вторых, моноклональные антитела, в том числе, трастузумаб, плохо проникают в ЦНС, особенно в случае неповрежденного гематоэнцефалического барьера, что при-

водит к появлению новых метастазов в головном мозге без прогрессирования заболевания экстракраниально (37). При отсутствии метастатического поражения головного мозга концентрация трастузумаба в ЦНС намного ниже по сравнению с концентрацией в плазме крови (38). Однако у больных с метастазами в головном мозге, исследования с использованием меченого радионуклидами трастузумаба показали увеличение его биодоступности в ЦНС (39, 40). В нескольких ретроспективных исследованиях показано улучшение отдаленных результатов при использовании трастузумаба после лучевой терапии на область головного мозга (41). В одном из таких ретроспективных исследований, медиана общей выживаемости пациентов с HER2-позитивным РМЖ и метастазами в мозге была 21 месяц, в случае использования на первом этапе лечения лучевой терапии, а в последующем трастузумаба, по сравнению с 9 месяцами при сочетании лучевой терапии с последующей химиотерапией (41). Две трети больных с метастазами в мозге погибают от прогрессирования системного опухолевого процесса, и более эффективный контроль первичного рака и экстракраниальных метастазов может также быть причиной увеличения выживаемости при использовании трастузумаба. Таким образом, для пациентов с изолированным прогрессированием болезни в ЦНС, возможно продолжение терапии моноклональными антителами, в сочетании с локальным лечением опухолевого процесса в головном мозге, пока сохраняется контроль экстракраниального опухолевого процесса. Двойной ингибитор HER1 и HER2 лапатиниб в сочетании с капецитабином одобрен для лечения больных с HER2-позитвным метастатическим раком молочной железы, у которых отмечено прогрессирование болезни на фоне терапии трастузумабом (42). Лапатиниб является малой молекулой, но его биодоступность в ЦНС ограничена белками резистентности рака молочной железы и P-гликопротеинами эффлюкс-системы (43). У больных с гиперэкспрессией HER2 в случае прогрессирования болезни в виде метастатического поражения ЦНС возможно применение комбинированного режима капецитабин + лапатиниб (44). В исследование LANDSCAPE было включено 45 больных (45). Объективный эффект (полные и частичные регрессии) в головном мозге был достигнут у 66% пациентов (у 21 больного – >80% уменьшение размеров метастазов в мозге). Объективный эффект в экстракраниальных метастазах составил 44%. На втором этапе лечения, при прогрессировании опухолевого процесса в головном мозге, проводилась лучевая терапия. Проведение лучевой терапии было отложено в среднем на 8,7 мес. Медиана общей выживаемости составила 17 мес.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина комбинированный режим лечения капецитабин + лапатиниб также изучался у больных с гиперэкспрессией HER2 и с метастатическим поражением головного мозга (46, 47). Эффект лечения был оценен у 20 больных. Все больные ранее, до выявления метастазов в головном мозге, получали таргетную терапию трастузумабом. У 13 больных из 20 выявлялись метастазы в других органах, экстракраниально. В 3 случаях (15,0%) достигнута полная регрессия в головном мозге, в 7 случаях (35,0%) – частичная регрессия, в 8 случаях (40,0%) – стабилизация болезни. При оценке эффективности лечения метастазов в других органах (у 13 больных из 20) зарегистрировано 5 частичных регрессий (38,5%) и 6 стабилизаций (46,2%). Медиана времени до прогрессирования болезни составила 8 месяцев. При прогрессировании болезни больным проводилась лучевая терапия. Медиана общей выживаемости составила 17,5 месяцев.

В настоящее время в мире проводятся рандомизированные исследования с целью оценки эффективности лучевой терапии и радиохирургии в сочетании с лапатинибом в лечении больных с метастазами HER2-позитивного РМЖ в головном мозге (NCT01622868).

В последние годы в практику вошли новые препараты для лечения HER2-позитивного рака молочной железы: пертузумаб и трастузумаб эмтанзин (T-DM1). В настоящее время проводятся исследованию по изучению эффективности этих таргетных препаратов у больных РМЖ с церебральными метастазами (48, 49). Так, в одной из последних публикаций на конгрессе ASCO 2016 года были представлены предварительные результаты исследования T-DM1 у больных HER2-позитивным раком молочной железы с прогрессированием опухолевого процесса в головном мозге, получавших ранее локальное лечение (лучевую терапию), различные схемы химиотерапии, таргетную терапию. В 30% случаев (у 3 из 10 больных) была достигнута частичная регрессия метастазов в головном мозге (49).

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ С МЕТАСТАЗАМИ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ

Таргетные препараты эффективны в лечении метастатической меланомы. Чаще всего у больных меланомой выявляются мутации BRAF, CKYT и NRAS (50). Наличие этих мутаций увеличивает риск метастатического поражения ЦНС у больных диссеминированной меланомой. В исследовании 2012 года было отмечено повышение частоты метастазов меланомы в головном мозге у больных с мутациями BRAF и CKYT (24% и 23%, соответственно), по сравнению с подтипом меланомы без мутаций (12%) (51). Мутация BRAF выявляется примерно у 50% больных метастатической меланомой кожи и играет важную роль в пути MAPK (RAS-RAF-MEK ERK). Дабрафениб и Вермурафениб – препараты, эффективные в лечении больных метастатической меланомой с мутациями BRAF V600E или V600K. В I фазе исследования препарата дабрафениб у 8 из 10 пациентов с бессимптомными метастазами в головном мозге был отмечен объективный эффект (4 полные регрессии и 4 частичных регрессии) (52). Это первоначальное наблюдение в дальнейшем реализовалось в мультицентровое исследование II фазы по изучению дабрафениба среди 172 больных с бессимптомным метастатическим поражением головного мозга и с наличием мутаций BRAF V600E или BRAF V600K в опухоли (BREAK MB) (53). Группа А состояла из 89 пациентов, которые никогда не получали какого-либо локального лечения, а группу В составили 83 больных с ранее проведенной лучевой терапией по поводу метастатического поражения головного мозга. В группах А и В у пациентов с мутацией BRAF V600E была достигнута регрессия метастазов в головном мозге у 39% и 31% больных, соответственно. Медиана времени до прогрессирования в группах А и В составила 16,1 и 16,6 недель, соответственно, а медиана выживаемости – 33.1 и 31,4 недели, соответственно. У пациентов с мутацией BRAF V600K эффект лечения метастазов в головном мозге оказался ниже, 7% (у 1 из 15 пациентов) и 22% (у 4 из 18 пациентов) в группах А и В, соответственно. Таким образом, это исследование показало, что дабрафениб эффективен у больных с BRAF-мутированной меланомой с церебральными метастазами, в особенности у пациентов с BRAF V600E мутацией. Токсичность лечения оказалась приемлимой.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина эффект таргетной терапии дабрафенибом оценен у 4 больных BRAF-мутированной меланомой с метастатическим поражением головного мозга. У 3 пациентов достигнута частичная регрессия в головном мозге, у 1 пациента – стабилизация болезни. У 3 пациентов длительность ремиссии составила 4 мес., у одного пациента – 7 мес. У 3 больных из 4 определялись также метастазы в других

органах. При оценке эффекта в экстрацеребральных очагах зарегистрирована 1 полная регрессия, 1 частичная регрессия и 1 стабилизация. Исследование в настоящее время продолжается.

Пока в литературе нет данных об эффективности комбинированной таргетной терапии с включением ингбитора BRAF дабрафениба и ингибитора МЕК траметиниба у больных BRAF-мутированной меланомой с метастатическим поражением головного мозга, хотя эта схема лечения показала высокую эффективность и зарегистрирована для лечения больных диссеминированной меланомой с мутацией BRAF.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина проводится исследование по изучению комбинированной таргетной терапия с включением ингбитора BRAF дабрафениба и ингибитора МЕК траметиниба у больных меланомой с мутацией BRAF V600 и с метастатическим поражением головного мозга. Эффект лечения оценен у 11 пациентов с церебральными метастазами меланомы. У всех 11 больных (100%) выявлялись метастазы в других органах, экстракраниально. В 4 случаях (36,3%) достигнута частичная регрессия метастазов в головном мозге, в 3 (27,3%) случаях – стабилизация болезни. При оценке эффективности лечения метастазов в других органах зарегистрировано 6 частичных регрессий (54,5%) и 3 стабилизации (27,3%). Медиана времени до прогрессирования болезни составила 5,0 месяцев. Медиана общей выживаемости составила 8,0 месяцев.

Другой ингибитор BRAF вемурафениб изучался в одном из исследований у 24 ранее нелеченых пациентов с метастазами меланомы в головном мозге и с наличием мутации BRAF V600 (54). При оценке эффекта у 7 из 19 пациентов с измеряемыми церебральными метастазами отмечена регрессия опухоли более чем на 30% и у трех была достигнута частичная регрессия. Медиана времени до прогрессирования и общая выживаемость составили 3,9 и 5,3 месяца, соответственно. Первые результаты исследования по II фазе по оценке эффективности вемурафениба у 146 пациентов диссеминированной меланомой с мутацией V600 BRAF и с метастазами в головном мозге были представлены в 2013 году (55). Группа 1 состояла из 90 пациентов с впервые выявленными метастазами меланомы в головном мозге, а в группу 2 были включены 56 пациентов с церебральными метастазами меланомы, у которых было отмечено прогрессирование после предшествующей локальной терапии. В обеих группах был достигнут примерно одинаковый эффект в головном мозге, 18% и 20%, соответственно. Медиана времени до прогрессирования и общая выживаемость составили 3,7 и 6,5 мес. в группе 1, и 4.0 и 6,4 мес. в группе 2, соответственно.

В РОНЦ им. Н.Н. Блохина также проводится исследование по изучению ингбитора BRAF вемурафениба у больных меланомой с мутацией BRAF V600 и с метастатическим поражением головного мозга. Эффект лечения оценен у 18 пациентов с церебральными метастазами меланомы. У всех 18 больных (100%) выявлялись также метастазы в других органах. В 1 случае (5,6%) достигнута полная регрессия в головном мозге, у 7 больных (38,9%) достигнута частичная регрессия в головном мозге, у 9 (50,0%) – стабилизация болезни. При оценке эффекта лечения метастазов в других органах зарегистрировано 12 частичных регрессий (66,6%) и 6 стабилизаций (33,4%). Медиана времени до прогрессирования болезни составила 6,0 месяцев. Медиана общей выживаемости составила 8,0 месяцев.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таргетная терапия улучшила выживаемость пациентов НМРЛ, раком молочной железы и меланомой с драйверными мутациями. У пациентов с метастазами в головном мозге таргетные препараты позволяют не только контролировать системный опухолевый процесс, но и достичь эффекта в лечении церебральных метастазов. Эффективность таргетной терапии при метастатическом поражении головного мозга по литературным данным, а также по результатам собственных исследований, достигает: 50–66% при HER2-позитивном раке молочной железы с медианой выживаемости больных до 17,5 месяцев, 30–44,5% при меланоме с мутацией V600E BRAF с медианой выживаемости больных до 8,0 месяцев, 76–87% при аденокарциноме легкого с мутациями EGFR с медианой выживаемости больных до 18–22 мес., 55–69% при аденокарциноме легкого с транслокацией ALK с медианой выживаемости от 15 мес. до 49,5 мес. На основании данных этих исследований можно предложить проведение таргетной терапии в качестве первой линии лечения как одну из возможных опций в лечении больных с множественным метастатическим поражением головного мозга. Новые таргетные препараты также показали обнадеживающие результаты в лечении метастазов в головном мозге, несмотря на наличие гематоэнцефалического барьера и эффлюкс-системы. За последние годы значительно улучшилось понимание биологии и механизмов метастатического поражения головного мозга, работы гематоэнцефалического барьера, проникновения противоопухолевых препаратов в ЦНС. В будущем, с появлением новых мишеней, активно развивающаяся таргетная терапия будет играть все более возрастающую роль в лечении церебральных метастазов (56, 57).

ЛИТЕРАТУРА

1. Schouten LJ, Rutten J, Huveneers HA et al. Incidence of brain metastases in a cohort of patients with carcinoma of the breast, colon, kidney, and lung and melanoma. Cancer 2002;94:2698–2705.
2. Tabouret E, Chinot O, Metellus P, et al. Recent trends in epidemiology of brain metastases: an overview. Anticancer Res. 2012; 32: 4655–4662.
3. Bezjak A, Adam J, Barton R et al. Symptom response after palliative radiotherapy for patients with brain metastases. Eur J Cancer 2002; 38: 487–496.
4. Khuntia D, Brown P, Li J et al. Whole-brain radiotherapy in the management of brain metastasis. J Clin Oncol 2006; 24: 1295–1304.
5. Tsao MN, Lloyd N, Wong R et al. Whole brain radiotherapy for the treatment of multiple brain metastases. Cochrane Database Syst Rev 2006;3: CD003869.
6. Antonadou D, Paraskevaidis M, Sarris G et al. Phase II randomized trial of temozolomide and concurrent radiotherapy in patients with brain metastases. J Clin Oncol 2002;20:3644–3650.
7. D'Antonio C, Passaro A, Gori B, et al. Bone and brain metastasis in lung cancer: recent advances in therapeutic strategies. Ther Adv Med Oncol. 2014; 6: 101–114.
8. Shigematsu H, Lin L, Takahashi T, et al. Clinical and biological features associated with epidermal growth factor receptor gene mutations in lung cancers. J Natl Cancer Inst. 2005; 97: 339–346.

9. Lynch TJ, Bell DW, Sordella R, et al. Activating mutations in the epidermal growth factor receptor underlying responsiveness of non-small cell lung cancer to gefitinib. N Engl J Med. 2004; 350: 2129–2139.

10. Eichler AF, Kahle KT, Wang DL, et al. EGFR mutation status and survival after diagnosis of brain metastasis in nonsmall cell lung cancer. Neuro Oncol. 2010; 12: 1193–1199.

11. Tan CS, Cho BC, Soo RA. Next-generation epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in epidermal growth factor receptor – mutant non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2016; 93: 59–68.

12. Iuchi T, Shingyoji M, Sakaida T, et al. Phase II trial of gefitinib alone without radiation therapy for Japanese patients with brain metastases from EGFR-mutant lung adenocarcinoma. Lung Cancer. 2013; 82: 282–287.

13. Kim JE, Lee DH, Choi Y, et al. Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors as a first-line therapy for never-smokers with adenocarcinoma of the lung having asymptomatic synchronous brain metastasis. Lung Cancer. 2009; 65: 351–354.

14. Naskhletashvili D.R., Gorbounova V. Epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitors (TKIs) erlotinib and gefitinib in the treatment of patients with brain metastases (BM) from non-small cell lung cancer (NSCLC). 37th ESMO Congress, Austria, Vienna, 28 September – 02 October 2012, abstract 1330.

1. Насхлеташвили Д.Р., Горбунова В.А., Бычков М.Б., Бекяшев А.Х., Карахан В.Б., Алешин В.А., Белов Д.М., Москвина Е.А. Гефитиниб («Иресса») в лечении метастазов немелкоклеточного рака легкого в головном мозге. Опухоли головы и шеи, № 3, 2012 год, стр. 63–65.

2. Hoffknecht P, Tufman A, Wehler T, et al. Efficacy of their reversible ErbB family blocker afatinib in epidermal growth factor receptor (EGFR) tyrosine kinase inhibitor (TKI)-pretreated non-small-cell lung cancer patients with brain metastases or leptomeningeal disease. J Thorac Oncol. 2015; 10: 156–163.

3. Cross DA, Ashton SE, Ghiorghiu S, et al. AZD9291, an irreversible EGFR TKI, overcomes T790M-mediated resistance to EGFR inhibitors in lung cancer. Cancer Discov. 2014; 4: 1046–1061.

4. Sequist LV, Soria JC, Goldman JW, et al. Rociletinib in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer. N Engl J Med. 2015; 372: 1700–1709.

5. Sakagami H, Konagai S, Yamamoto H, et al. ASP8273, a novel mutantselective irreversible EGFR inhibitor, inhibits growth of non-small cell lung cancer (NSCLC) cells with EGFR activating and T790M resistance mutations. Cancer Res. 2014; 74 (suppl; abstr 1728).

6. Lee KO, Cha MY, Kim M, et al. Discovery of HM61713 as an orally available and mutant EGFR selective inhibitor. Cancer Res. 2014;74 (suppl; abstr LB-100).

7. Zeng Q, Wang J, Cheng Z, et al. Discovery and evaluation of clinical candidate AZD3759, a potent, oral active, central nervous system-penetrant, epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitor. J Med Chem. 2015; 58: 8200–8215.

8. Bohn JP, Pall G, Stockhammer G, et al. Targeted therapies for the treatment of brain metastases in solid tumors. Target Oncol. Epub 2016 Jan 29.

9. Costa DB, Shaw AT, Ou SH, et al. Clinical experience with crizotinib in patients with advanced ALKS-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastases. J Clin Oncol. 2015; 33: 1881–1888.

10. Johung KL, Yeh N, Desai NB, et al. Extended survival and prognostic factors for patients with ALK-rearranged non-small-cell lung cancer and brain metastasis. J Clin Oncol. 2016; 34: 123–129.

11. Costa DB, Kobayashi S, Pandya SS, et al. CSF concentration of the anaplastic lymphoma kinase inhibitor crizotinib. J Clin Oncol. 2011; 29: e443-e445.

12. Shaw AT, Kim DW, Mehra R, et al. Ceritinibin ALK-rearranged non-small cell lung cancer. New Engl J Med. 2014; 370: 1189–1197.

13. Seto T, Kiura K, Nishio M, et al. CH5424802 (RO5424802) for patients with ALK-rearranged advanced non-small-cell lung cancer (AF-001JP study): a single-arm, open-label, phase 1–2 study. Lancet Oncol. 2013; 14: 590–598.

14. Shaw A, Mehra R, Tan DSW, et al. BM-32 Ceritinib (LDK378) for treatment of patients with ALK-rearranged (ALK+) non-small cell lung cancer (NSCLC) and brain metastases (BM) in the ASCEND-1 trial. Neuro Oncol. 2014; 16: v39.

15. Kodama T, Hasegawa M, Takanashi K, et al. Antitumor activity of the selective ALK inhibitor alectinib in models of intracranial metastases. Cancer Chemother Pharmacol. 2014; 74: 1023–1028.

16. Gadgeel SM, Gandhi L, Riely GJ, et al. Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG): results from the dose-finding portion of a phase 1/2 study. Lancet Oncol. 2014; 15: 1119–1128.

17. Camidge DR, Bazhenova L, Salgia R, et al. Safety and efficacy of brigatinib (AP26113) in advanced malignancies, including ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC). J Clin Oncol. 2015; 33 (suppl; abstr 8062).

18. Kerstein D, Gettinger S, Gold K, et al. LBA4: evaluation of anaplastic lymphoma kinase (ALK) inhibitor brigatinib [AP26113] in patients with ALK+ non-small cell lung cancer (NSCLC) and brain metastases. Ann Oncol. 2015; 26: i60-i61.

19. Dawood S, Lei X, Litton JK, et al. Incidence of brain metastases as a first site of recurrence among women with triple receptor-negative breast cancer. Cancer. 2012; 118: 4652–4659.

20. Lin NU, Claus E, Sohl J, et al. Sites of distant recurrence and clinical outcome sin patients with metastatic triple-negative breast cancer: high incidence of central nervous system metastases. Cancer. 2008; 113: 2638–2645.

21. Brufsky AM, Mayer M, Rugo HS, et al. Central nervous system metastases in patients with HER2-positive metastatic breast cancer: incidence, treatment, and survival in patients from regist HER. Clin Cancer Res. 2011; 17: 4834–4843.

22. Olson EM, Abdel-Rasoul M, Maly J, et al. Incidence and risk of central nervous system metastases as site of first recurrence in patients with HER2-positive breast cancer treated with adjuvant trastuzumab. Ann Oncol. 2013; 24: 1526–1533.

23. Pestalozzi BC, Holmes E, de Azambuja E, et al. CNS relapses in patients with HER2-positive early breast cancer who have and have not received adjuvant trastuzumab: a retrospective substudy of the HERA trial (BIG 1–01). Lancet Oncol. 2013; 14: 244–248.

24. Stemmler HJ, Kahlert S, Siekiera W, et al. Characteristics of patients with brain metastases receiving trastuzumab for HER2 overexpressing metastatic breast cancer. Breast. 2006; 15: 219–225.

25. Dijkers EC, Oude Munnink TH, Kosterink JG, et al. Biodistribution of 89Zr-trastuzumab and PET imaging of HER2-positive lesions in patients with metastatic breast cancer. Clin Pharmacol Ther. 2010; 87: 586–592.

26. Tamura K, Kurihara H, Yonemori K, et al. 64Cu-DOTA-trastuzumab PET imaging in patients with HER2-positive breast cancer. J Nucl Med.2013; 54: 1869–1875.

27. Bartsch R, Rottenfusser A, Wenzel C, et al. Trastuzumab prolongs overall survival in patients with brain metastases from Her2 positive breast cancer. J Neurooncol. 2007; 85: 311–317.

28. Konecny GE, Pegram MD, Venkatesan N, et al. Activity of the dual kinase inhibitor lapatinib (GW572016) against HER-2-overexpressing and trastuzumab-treated breast cancer cells. Cancer Res. 2006; 66: 1630–1639.

29. Polli JW, Olson KL, Chism JP, et al. An unexpected synergist role of P-glycoprotein and breast cancer resistance protein on the central nervous system penetration of the tyrosine kinase inhibitor lapatinib (N-3-chloro-4-[(3-fluorobenzyl)oxy] phenyl-6-[5-([2-(methylsulfonyl) ethyl]aminomethyl)-2-furyl]-4-quinazolinamine; GW572016). Drug Metab Dispos. 2009; 37: 439–442.

30. NU, Dieras V, Paul D, et al. Multicenter phase II study of lapatinib in patients with brain metastases from HER2-positive breast cancer. Clin Cancer Res. 2009; 15: 1452–1459.

31. Bachelot T, Romieu G, Campone M, et al. Lapatinib plus capecitabin ein patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE): a single-group phase 2 study. Lancet Oncol. 2013; 14: 64–71.

32. Насхлеташвили Д. Р., Горбунова В. А., Москвина Е. А., Бекяшев А. Х., Карахан В. Б., Михина З. П., Медведев С. В. Лекарственная терапия больных раком молочной железы с метастатическим поражением головного мозга. Российское общество клинической онкологии, официальная газета общества, 2015 год, № 1, стр. 10–11.

47. Насхлеташвили Д. Р., Горбунова В. А., Москвина Е. А. Современные возможности таргетной терапии в лечении больных раком молочной железы с гиперэкспрессией Her-2/neu и с метастатическим поражением головного мозга. Вопросы онкологии, № 3, 2013 год, том 59, стр. 347–351.

48. Swain SM, Baselga J, Kim SB, et al; CLEOPATRA Study Group. Pertuzumab, trastuzumab, and docetaxel in HER2-positive metastatic breast cancer. N Engl J Med. 2015; 372: 724–734.

49. Bartsch R, Berghoff AS, Vogl U, et al. Activity of T-DM1 in Her2-positive breast cancer brain metastases. Clin Exp Metastasis. 2015; 32: 729–737.

50. Long GV, Margolin KA. Multidisciplinary approach to brain metastasis from melanoma: the emerging role of systemic therapies. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2013; 33: 393–398.

51. Jakob JA, Bassett RL Jr, Ng CS, et al. NRAS mutation status is an independent prognostic factor in metastatic melanoma. Cancer. 2012; 118: 4014–4023.

52. Falchook GS, Long GV, Kurzrock R, et al. Dabrafenib in patients with melanoma, untreated brain metastases, and other solid tumours: a phase 1 dose-escalation trial. Lancet. 2012; 379: 1893–1901.

53. Long GV, Trefzer U, Davies MA, et al. Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB): a multicentre, open-label, phase 2 trial. Lancet Oncol. 2012; 13: 1087–1095.

54. Dummer R, Goldinger SM, Turtschi CP, et al. Vemurafenib in patients with BRAF (V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study. Eur J Cancer. 2014; 50: 611–621.

55. Kefford R, Malo M, Arance A, et al. Vemurafenib in metastatic melanoma patients with brain metastases: an open label, single arm, phase 2, multicenter study. Paper presented at: 2013 Society for Melanoma Research Congress; November 2013; Philadelphia, PA.

56. Berghoff AS, Preusser M. The future of targeted therapies for brain metastases. Future Oncol. 2015; 11: 2315–2327.

57. Vyshak A. Venur, MD, and Manmeet S. Ahluwalia. Targeted Therapy in Brain Metastases: Ready for Primetime? 2016 ASCO EDUCATIONAL BOOK, e123-e130.

БАНОВ С. М., СМОЛИН А. В., НАСХЛЕТАШВИЛИ Д. Р., БЕКЯШЕВ А. Х., ГОЛАНОВ А. В., ВЕТЛОВА Е. Р.

Таргетная терапия в сочетании с радиохирургией у пациентов с метастазами в головной мозг

Цитирование: Банов С. М., Смолин А. В., Насхлеташвили Д. Р., Бекяшев А. Х., Голанов А. В. и др. Таргетная терапия в сочетании с радиохирургией у пациентов с метастазами в головной мозг // Злокачественные опухоли.– 2016.– № 4, спецвыпуск 1. С.– 74–80.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1–74–80

Резюме

Метастазы в головной мозг (МГМ) является наиболее распространенным интракраниальным опухолевым поражением у взрослых. Частота симптоматических МГМ составляет 8–10% от числа онкологических больных, тогда как число МГМ без клинических проявлений по данным аутопсийных исследований достигает 20% – 40% от всех больных со злокачественными опухолями [18].

Достижения в области онкологии позволили увеличить продолжительность жизни больных со злокачественными опухолями, что, в свою очередь, привело к нарастанию частоты развития МГМ, а совершенствование методов нейровизуализации – к увеличению их регистрации.

Развитие МГМ является фактором неблагоприятного прогноза: медиана выживаемости у больных с неоперабельными МГМ и симптоматическим лечением составляет только 51 день. Поэтому эффективная терапия и локальный контроль МГМ имеют первостепенное значение для прогноза общей выживаемости и качества жизни пациентов [15; 3].

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

таргетная терапия, метастазы в головной мозг

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Банов С.М. – ФГАУ «НИИ нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» МЗ Российской Федерации, г. Москва

Смолин А. В. – ФГАУ «НИИ нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» МЗ Российской Федерации, г. Москва

Насхлеташвили Д. Р. – «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» МЗ Российской Федерации», г. Москва

Бекяшев А. Х. – «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» МЗ Российской Федерации», г. Москва

Голанов А. В. – ФГАУ «НИИ нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» МЗ Российской Федерации, г. Москва

Ветлова Е. Р. – ФГАУ «НИИ нейрохирургии имени академика Н. Н. Бурденко» МЗ Российской Федерации, г. Москва

Достижения в области технологий радиационной онкологии позволили обеспечить точную доставку высокой дозы радиации к очагу в головном мозге. Стереотаксическая радиотерапия (СРТ) обеспечивает все лечение за одну (в случае радиохирургии) или за 5–7 (в случае гипофракционирования) фракций и дает возможность проведения конформного облучения мишени с минимизацией облучения здоровых тканей. Кроме того, проведение СРТ у пациентов с ограниченным (1–4 очага) метастатическим поражением головного мозга обеспечивает эквивалентные хирургическому лечению результаты с высоким уровнем локального контроля МГМ. В последнее время появляются данные, показывающие эффективность СРТ у пациентов с множественным (4 и более очага) метастатическим поражением головного мозга, что позволяет исключить облучение всего головного мозга из программы лечения в связи с высокой частотой нейрокогнитивных расстройств [15; 2].

Таргетные препараты препятствует прогрессированию опухолей путем прямой модуляции метаболизма опухолевой клетки, обеспечивая при этом улучшенный терапевтический интервал. Таргетные препараты могут модулировать ангиогенез, трансдукцию клеточного сигнала, иммунную систему и индуцировать клеточный апоптоз. Они прочно вошли в клиническую практику для лечения различных видов опухолей. После уточнения показаний к применению и оценки эффективности таргетной терапии в клинических исследованиях, стало возможным оценить комбинацию этих препаратов с радиотерапией [45].

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ РАДИОТЕРАПИЯ В ЛЕЧЕНИЕ МГМ

Стереотаксическая радиотерапия играет важную роль в лечении пациентов с МГМ в качестве самостоятельного метода локального лечения или в сочетании с хирургическим лечением или облучением всего головного мозга [15; 51; 3; 4; 9].

Стереотаксическая радиотерапия является методом выбора для пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга и наличием очагов, как правило, до 2,5–3 см в максимальном диаметре. СРТ эффективна для лечения заболеваний, которые ранее считались радиорезистентными, таких как меланома, рак почки, колоректальный рак [23; 5; 6]. Пациенты с хорошим функциональным статусом и ограниченным метастатическим поражением

головного мозга являются оптимальными кандидатами для проведения СРТ [53; 4].

В последнее время некоторые проспективные исследования показали, что радиохирургия без облучения всего головного мозга позволяет достигать хороших клинических результатов в группе пациентов с множественными МГМ [16; 56].

Радиобиологические эффекты радиохирургии полностью не изучены. Конвенциальная фракционированная радиотерапия приводит к повреждениям ДНК, индукции апоптоза и гибели клеток. В случае СРТ, вероятно, дополнительным механизмом является повреждение эндотелия сосудов, который устойчив к конвенциальному облучению. Это приводит к обширным нарушениям микроциркуляции в опухоли. Появляются данные об усилении противоопухолевого иммунного ответа после СРТ [17; 21]. Понимание радиобиологических эффектов СРТ позволит оптимизировать использование лекарственных препаратов с целью улучшения результатов лечения.

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ С МГМ

Результаты проведенных клинических исследований показывают, что таргетная терапия может снижать частоту развития или лечить МГМ [1; 45].

В исследовании III фазы показано снижение частоты развития МГМ у пациенток с метастатическим HER2-позитивным раком молочной железы в группе терапии лапатинибом и капецитабином, в сравнении с монотерапией капецитабином (4% против 13%, соответственно, p = 0,045) [22].

В другом исследовании CEREBEL (EGF111438) изучали частоту возникновения МГМ у больных с HER2-позитивным РМЖ в группах лапатиниб плюс капецитабин и трастузумаб плюс капецитабин. Частота метастазирования в головной мозг в группах лапатиниб плюс капецитабин и трастузумаб плюс капецитабин не отличалась (p = 0,360) и с составила 3% и 5% соответственно [48].

У пациентов с HER2-позитивным РМЖ и множественными МГМ основным методом лечения является облучение всего головного мозга (ОВГМ). Вопрос поиска эффективной опции системного лечения в этой клинической ситуации является актуальным. В исследовании II фазы LANDSCAPE (№ NCT00967031) проведена оценка эффективности комбинации лапатиниба и капецитабина в лечении МГМ у пациентов с HER2-позитивным HER2РМЖ. У 65,9% имелся объективный ответ МГМ на системное лечение с медианой безрецидивной выживаемости 7,8 мес. Однако у 49% пациентов имелась токсичность 3–4 степени. Отмечается эффективность комбинации в лечение МГМ и необходимость проведений исследований III фазы [11].

Некоторые авторы считают, что гематоэнцефалический барьер существенно снижает терапевтическую активность тирозин-киназных ингибиторов. Для достижения терапевтических концентраций эрлотиниба в ликворе может быть предложена прерывистая схема приема препарата с высокими недельными дозами (1500 мг) [34]. J. L. Clarke [24] предложивший подобную методику, описал успешное достижение высоких концентраций эрлотиниба в ликворе, что, по мнению автора, позволило успешно контролировать течение заболевания у больных НМРЛ с наличием мутаций EGFR и лептоменингиальными метастазами.

Проведение терапии дабрафенибом и вемурафенибом у больных с МГМ BRAF-мутированной меланомы обеспечивает интракраниальный контроль у 30% – 39% пациентов [27; 13].

Ингибитор неоангиогенеза бевацизумаб так же показал свою эффективность у больных с МГМ. Небольшие проспективные исследования сочетания бевацизумаба с другими лекарственными препаратами, продемонстрировали его активность при МГМ меланомы [31] и НМРЛ [28]. В настоящее время проводится клинические исследования III фазы, оценивающие эффективность бевацизумаба в комбинации с цисплатином и пеметрекседом у пациентов с НМРЛ с бессимптомными МГМ (№ NCT02162537); исследование II фазы применения бевацизумаба, цисплатина, этопозида с последующим ОВГМ у пациенток с МГМ рака молочной железы (NCT02185352), абраксана, темозоломида и бевацизумаба у пациентов с МГМ меланомы (NCT02065466).

В последние годы прогресс в области иммунотерапии обеспечили большие терапевтические возможности для больных меланомой. Ипилимумаб, моноклональное антитело, блокирует CTLA-4 рецептор цитотоксических Т-лимфоцитов и стимулирует Т-клеточно-опосредованный противоопухолевый иммунный ответ, позволяя достичь интракраниальный контроль у 24% пациентов с бессимптомными и у 10% с симптоматическими МГМ меланомы без существенных побочных эффектов [14].

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ ТАРГЕТНОЙ ТЕРАПИИ И РАДИОТЕРАПИИ

Эра применения таргетных препаратов начала отсчет от клинического успеха антитела трастузумаб. Последующие клинические исследования показали терапевтическую эффективность ряда макромолекул в отношении рецепторов EGF, эндотелиального фактора роста, регуляции активности иммунных клеток. Ингибиторы тирозинкиназ и других точек сигнальных путей также показали свою эффективность в клинической практике. В ряде исследований, полученные доклинические данные свидетельствуют о том, что имеется многообещающая возможность сочетания таргетных препаратов и радиотерапии.

EGFR был впервые выявлен в начале 1980-х годов Sato J. D. в качестве молекулярный цели, потенциально пригодной для ингибирования моноклональным антителом [38]. Исследования показали потенциальную эффективность комбинации ингибиторов EGFR (цетуксимаб) и радиотерапии [50]. Было установлено, что ингибирование передачи сигналов с рецепторов EGFR может модулировать клеточную чувствительность к радиации и повышать ответ опухолевых клеток in vitro на лучевое воздействие.

Механизмы, лежащие в основе повышения радиочувствительности опухоли при комбинации ингибиторов EGFR и радиотерапии по-видимому связаны с нарушением клеточного цикла деления, снижением репаративной способности клеток после радиационного повреждения ДНК, ингибированием репопуляции опухолевых клеток после облучения и повышением апоптоза клеток. Эти доклинические исследования заложили фундамент для формального клинического исследования комбинации радиотерапии и цетуксимаба в лечении плоскоклеточного рака головы и шеи в комбинации с радиотерапией.

Таким образом, имеется доказанная потенциальная возможность таргетных препаратов модулировать ответ опухолевой клетки на радиотерапию. Необходимо отметить дефицит клинических исследований комбинации радиотерапии и таргетной терапии. Среди текущих исследований III фазы оценка эффективности радиотерапии проводится в 1415 (28,1%) исследованиях, оценка таргетной терапии – в 850 (16,9%) – исследованиях и только в 46 (0,9%) исследованиях рассматривается комбинация радиотерапии и таргетной терапии. Этот факт подчеркивает необходимость проведения дополнительных исследований [45].

РАДИОТЕРАПИЯ И ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

При выборе таргетной терапии МГМ приоритет отдается препаратам с хорошим проникновением гематоэнцефалического барьера, способностью достигать в ЦНС концентраций терапевтического уровня и доказанной активностью в отношении первичной опухоли [42].

При HER2-позитивном HER2РМЖ трастузумаб является стандартной терапией. Трастузумаб улучшает выживаемость при диссеминированной форме болезни в сравнении с пациентами, его не получающих. Относительно большой размер молекулы трастузумаба ограничивают его проникновение в ЦНС и, соответственно, его терапевтическую активность у пациентов с МГМ [58].

Лапатиниб, низкомолекулярный селективный ингибитор внутриклеточной тирозинкиназы, связывающийся с EGFR (ErbB1 и HER2), имеет лучшее проникновение через гематоэнцефалический барьер, чем трастузумаб. В исследовании Yomo S., [59] проведен анализ результатов радиохирургического лечения пациентов с МГМ HER2 позитивного РМЖ. Из 40 пациентов, получивших радиохирургическое лечение, 24 пациента дополнительно получили терапию лапатинибом. Показатель 12-месячного интракраниального контроля был значительно выше в группе радиохирургии и лапатиниба: 86% в сравнении с 69% в группе только радиохирургии (p <0,001), что говорит о возможном синергетическом эффекте лапатиниба и радиохирургии.

В другом ретроспективном исследовании выживаемость больных с МГМ HER2-позитивным РМЖ была выше в группе больных с комбинацией ОВГМ и трастузумаба в сравнении с группой только ОВГМ. Ни один из этих пациентов не получил СРТ или хирургическое лечение. Большинство пациентов, которые получали трастузумаб с прогрессией на фоне проводимой терапии, умерли от интракраниальной прогрессии. Это свидетельствует о том, что у пациентов с HER2-позитивным РМЖ, которые получают таргетную терапию, применение локального лечения (СРТ, операция) может увеличить общую выживаемость [41].

РАДИОТЕРАПИЯ И ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО

Ингибиторы тирозинкиназы эрлотиниб и гефитиниб показали свою активность у пациентов с МГМ EGFR-мутированной аденокарциномой легкого и могут использоваться в первой линии терапии [7].

В последние годы показаны радиосенсибилизирующие эффекты ингибиторов EGFR [36]. В исследование I фазы показана хорошая переносимость радиотерапии с эрлотинибом у пациентов с МГМ НМРЛ [43]. Добавление ингибиторов EGFR к радиотерапии может улучшить локальный контроль МГМ. В ретроспективном анализе 63 пациентов с МГМ НМРЛ и мутацией EGFR добавление ингибиторов EGFR к ОВГМ было независимыми предиктором ответа опухоли на радиотерапию [33].

В исследовании Смолина А.В. [10] показано, что комбинация ОВГМ и таргетной терапии позволяет контролировать интракраниальные метастазы у 90% больных НМРЛ с частотой объективного ответа у 80% пациентов и медианой общей выживаемости 21,5 месяцев.

В исследовании Kimberly L. [37] локальные рецидивы и развитие дистантных метастазов исследованы у 79 пациентов с НМРЛ после радиохирургии на аппарате Гамма нож. В общей сложности у 11% пациентов после лечения развились локальные рецидивы. У пациентов с EGFR мутацией и ALK транслокацией локальные рецидивы после радиохирургии не развились, в то время как в группе пациентов без мутации генов локальные рецидивы выявлены у 19% пациентов и у 18% пациентов с KRAS мутацией. Медиана локального контроля была значительно выше в группе с EGFR мутацией и ALK транслокации в сравнении с группой пациентов без мутации генов (p <0,001), в то время как показатель развития новых (дистантных) МГМ в исследуемых группах существенно не отличался (p = 0,97). Это исследование показывает, что мутации домена EGFR-киназы и ALK транслокация определяют радиочувствительный подтип в группе пациентов с НМРЛ [37].

В исследовании III фазы RTOG 0320 оценивалась эффективность лечения 126 пациентов с ограниченным метастатическим поражением головного мозга у больных НМРЛ. Радиохирургия проводилась всем пациентам, а рандомизация проводилась в группы дополнительного лечения: 1 группа -облучение всего головного мозга; 2 группа – облучение всего головного мозга и темозоломид; 3 группа -облучение всего головного мозга и эрлотиниб. Терапия темозоломидом и эрлотинибом продолжалась в течение 6 мес. после завершения радиотерапии. Медиана общей выживаемости составила 13,4; 6,3 и 6,1 месяцев в 1; 2 и 3 группах соответственно. Несмотря на тенденцию к улучшению общей выживаемости в группе комбинации облучения всего головного мозга и радиохирургии, статистического различия общей выживаемости между группами не достигнуто.

Исследование показало отсутствие улучшения общей выживаемости пациентов в случае добавления темозоломида или эрлотиниба к радиотерапии. Вероятнее всего, отсутствие увеличения выживаемости в подгруппе с эрлотинибом связано с отсутствием селекции больных НМРЛ с мутацией EGFR в опухоли. В группах с применением лекарственной терапии токсичность лечения была значительно выше в сравнении с группой только радиотерапии: у 47% пациентов была токсичность 3 и 4 степени, повышенный риск развития радионекрозов в головном мозге при комбинации радиохирургии и эрлотиниба, а также развитие кожных реакций, включая акне, воспаление легких, мышечную слабость, ишемию миокарда. Дополнительная токсичность, возможно, способствовала ухудшению выживаемости [49].

Хотя RTOG 0320 показал потенциальную токсичность комбинации радиотерапии и эрлотиниба, Welsh J.W. [55] не обнаружили значительной нейротоксичности в исследовании фазы II в группе пациентов комбинированного лечения (эрлотиниб и ОВГМ). Общий уровень ответа МГМ на лечение составил 86%. В сравнении с исторической контрольной группой, пациенты с мутацией EGFR имели лучшую выживаемость.

Интересные данные представлены в исследовании Gerber N.K. [30], где показаны эквивалентные показатели общей выживаемости у пациентов с МГМ НМРЛ в группах терапии только эрлотинибом или только ОВГМ. Эта работа показывает принципиальную возможность применения таргетной терапии как эквивалента ОВГМ.

Другим таргетным препаратом, представляющим интерес при раке легкого, является кризотиниб, который представляет собой пероральный ингибитор киназы анапластической лимфомы. Его механизм действия основан на подавлении ALK-гибридного белка, благодаря чему действующее вещество блокирует передачу сигналов в клетках, которые играют важную роль в развитии и выживании опухолей. Роль кризотиниба в сочетании с СРТ остается неясной, его потенциальная активность у пациентов с МГМ требует дальнейшего изучения.

Появление нового ингибитора ALK второго поколения – алектиниба внушает определенный оптимизм в лечении пациентов с метастазами ALK-позитивного НМРЛ. Алектиниб обладает хорошей способностью проникать через гематоэнцефалический барьер: концентрация его в ликворе и плазме практически одинаковая. В настоящее время опубликованы данные оценивающие эффективность алектиниба у 21 пациента с МГМ и ALK транслокацией, резистентных к терапии кризотинибом. Частота объективных ответов МГМ составила 52%, из них у 29% (!) – полный регресс опухолевых очагов. Контроль над МГМ достигнут у 90% пациентов [12].

РАДИОТЕРАПИЯ И ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ РАКОМ ПОЧКИ

Рак почки, как и меланома, представляет особую клиническую проблему, учитывая ее относительную радиорезистентность. Появление СРТ позволили преодолеть это ограничение и обеспечить хороший локальный контроль метастатических очагов [5; 8].

В исследовании Cochran D. [25] сообщили о 61 больных раком почки, получавших радиохирургическое лечение с таргетной терапией (сунитиниб, сорафениб, темсиролимус). Медиана общей выживаемости пациентов, получивших таргетную терапию, увеличилась с 7,2 до 16,6 месяцев, а выживаемость без локального рецидива с 60% до 93%.

В исследовании Насхлеташвили Д.Р., 2016 г. из 22 больных с МГМ рака почки, получивших лечение ингибиторами тирозинкиназ (сунитиниб, сорафениб, пазопаниб) и СРТ, у 18 пациентов достигнут объективный ответ опухоли на лечение. Отмечается, что регрессия МГМ достигнута только в группе больных, получавших СРТ в сочетании с таргетной терапией. Медиана общей и безрецидивной выживаемости составила 10,5 и 6 месяцев соответственно.

Анализ безопасности и эффективности одновременного проведения таргетной терапии и радиохирургии проведен в исследовании Staehler [52]. Из 106 пациентов, включённых в исследование, радиохирургическое лечение по поводу МГМ проведено у 51 пациента. Отмечается, что радиохирургия эффективно интегрируется с таргетной терапией без дополнительной токсичности, обеспечивая медиану общей выживаемости 11,1 мес.

РАДИОТЕРАПИЯ И ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ У БОЛЬНЫХ МЕЛАНОМОЙ

Таргетная терапии произвела революцию в лечении BRAF мутированной меланомы. Применение BRAF и MEK ингибиторов увеличило не только выживаемость без прогрессирования заболевания, но и общую выживаемость пациентов. Это особенно важно, если учесть, что медиана общей выживаемости составляет всего 4 месяца у пациентов с метастазами меланомы головного мозга [29; 4].

Многоцентровое исследование дабрафениба у больных с BRAF мутированной меланомой с МГМ показало, что лекарственный препарат имеет значительную активность в центральной нервной системе. В исследование включали пациентов с меланомой и наличием V600E или V600K BRAF мутаций. Все пациенты имели, по крайней мере, один бессимптомный очаг до 4 см в диаметре. Пациенты были разделены на две группы: в когорте А локальное лечение по поводу МГМ ранее не проводилось; в когорте В были пациенты с прогрессией МГМ после ранее проведенного локального лечения. Все пациенты получали дабрафениб (150 мг два раза в сутки, до прогрессирования болезни). Отмечается, что дабрафениб обладает противоопухолевой активностью и приемлемым профилем безопасности у больных с BRAF мутированной меланомой с МГМ, независимо от того, являются ли они первично выявленными или ранее получавшими локальное лечение [13].

В небольшом исследовании у пациентов с BRAF V600E мутированной меланомой, получавших вемурафениб, у 10 из 24 пациентов достигнут, по меньшей мере, частичный ответ как интракраниальных, так и экстракраниальных метастазов. Отмечено уменьшение потребности в стероидах или улучшение функционального статуса. У четырех пациентов была токсичность 3 степени и выше, включая развитие плоскоклеточного рака кожи [27].

Аналогичные результаты показаны в исследовании A. Narayana [46], где почти у половины пациентов с МГМ BRAF V600E мутированной меланомы достигнут частичный или полный ответ МГМ на лечение применения радиохирургии и вемурафениба.

Другие исследования показали увеличение токсичности при сочетании ингибиторов BRAF и радиотерапии. Ly D. [44] сообщил о 185 МГМ у 52 пациентов, получавших радиохирургию, 12-месячный локальный контроль был выше у пациентов, которые получали ингибиторы BRAF (85%) в сравнении с 51,5% у пациентов без терапии ингибиторами, p = 0,0077. Тем не менее, у пациентов, получавших ингибиторы BRAF, более часто отмечались кровоизлияния в МГМ.

Patel K. [47] провели ретроспективный анализ результатов лечения и токсичности у пациентов с МГМ меланомы, получавших комбинированное лечение (ингибиторы BRAF и радиохирургия) или только радиохирургическое лечение. Из 87 пациентов, получавших только радиохирургию, 15 пациентов получали терапию ингибиторами BRAF. На сроке 12 месяцев общая выживаемость составила 64,3% в группе комбинированного лечения, в сравнении с 40,4% в группе только радиохирургического лечения (p = 0,205). Несмотря на тенденцию к лучшей выживаемости и более низкой частоте интракраниальных рецидивов в группе комбинированного лечения, статистического различия между группами не достигнуто. В группе комбинированного лечения на сроке 12 мес. были более высокие показатели радионекроза в сравнении с группой только радиохирургии (p <0,001). Подчеркивается, что подходы к профилактике и лечению радионекрозов в этой клинической ситуации должны рассматриваться после окончания клинических исследований.

Недавно были опубликованы данные Kiess [40], показывающие безопасность и эффективность радиохирургии в сочетании с ипилимумабом. Всего были подвергнуты лечению 113 МГМ у 46 больных. Пациенты, получавшие радиохирургию до или одновременно с ипилимумабом, имели низкий показатель локальных рецидивов и лучшую общую выживаемость по сравнению с пациентами, которые получали радиохирургию после терапии ипилимумабом. Авторы считают 20% уровень токсичности 3 или 4 степени приемлемым.

Так называемый «тормозящий» эффект после последовательного применения иммунных ингибиторов контрольных точек клеточного цикла и радиотерапии может представлять особый интерес в лечении МГМ. В этом случае проведение радиотерапии может привести к регрессии или стабилизации метастатических очагов вне зоны облучения («тормозящий» эффект). Считается, что «тормозящий» эффект ассоциирован с высвобождения опухолевых антигенов после проведения радиотерапии с последующей их презентацией и активацией противоопухолевого иммунитета.

В исследование, проведенном в национальном институте рака Fondazione G. Pascale [60], отобраны пациенты с прогрессирующей меланомой после терапии ипилимумабом. Среди 21 пациента, 13 пациентов (62%) получили радиотерапию по поводу МГМ. У 8 пациентов проведена радиотерапия экстракраниальных метастазов. Локальный ответ на проведение радиотерапии был у 13 пациентов (62%) и из них у 11 пациентов (85%) был отмечен «тормозящий» эффект, который наблюдался только у пациентов, демонстрирующих локальный ответ на радиотерапию. Среднее время от радиотерапии до проявления «тормозящего эффекта» – 1 месяц. Медиана общей выживаемости для 21 пациента составила 13 месяцев. Медиана общей выживаемости для пациентов с проявлением «тормозящего» эффекта увеличивалась до 22,4 месяцев, в сравнении с 8,3 месяцами у пациентов без проявлений «тормозящего» эффекта.

Эти результаты свидетельствуют о том, что радиотерапия после таргетной терпии может привести к регрессии или стабилизации метастатических очагов у части пациентов, что коррелирует с увеличением общей выживаемости. Необходимы дальнейшие рандомизированные клинические исследования для подтверждения этих результатов.

Все перечисленные препараты проявляют активность в отношении МГМ и демонстрируют приемлемые профили токсичности, однако, одновременное использование ингибиторов BRAF или ипилимумаба с радиохирургией достоверно увеличивает частоту радионекрозов.

ТАРГЕТНАЯ ТЕРАПИЯ И ПРОФИЛАКТИКА ПОСТЛУЧЕВЫХ ОСЛОЖНЕНИЙ СРТ

Индукция ангиогенеза – один из наиболее важных механизмов, влияющих как на процесс метастазирования, в том числе в головной мозг. На этапе фиксации опухолевых клеток в капиллярах головного мозга, экстравазации, роста и неоангиогенеза VEGF (vascular endothelial growth factor) играет одну из ключевых ролей. Продукция VEGF и активация ангиогенеза – одни из основных механизмов в реализации метастазов в центральной нервной системе [57].

Бевацизумаб – моноклональное антитело к VEGF – доказал свою эффективность у пациентов с МГМ. История использования бевацизумаба в лечении МГМ носит драматический характер. Единственный случай кровоизлияния в МГМ у больной гепатоцеллюлярной карциномой послужил основанием не только для исключения бевацизумаба из клинических исследований для всех больных с МГМ, но и для запрещения его использования в этой категории пациентов в общеврачебной практике [32].

В 2009 г. B. Besse [19] представил данные анализа 13 рандомизированных исследований II/III фазы, двух открытых исследований безопасности и двух проспективных исследований, включавших пациентов с МГМ НМРЛ, рака почки, рака молочной железы, рака поджелудочной железы и колоректального рака. Всего в 13 рандомизированных исследований были включены 8443 больных, из которых 4760 получали бевацизумаб. У 187 (2,2%) выли выявлены МГМ: 91 (1,9%) – в группе бевацизумаба и у 96 (2,6%) – в группе без применения бевацизумаба. В группе бевацизумаба у 3 (3,3%) пациентов развились внутримозговые кровоизлияния, а в группе без терапии бевацизумабом кровоизлияние было отмечено только в одном случае. Полученные данные указывают на то, что риск кровоизлияния в мозг у пациентов, получавших бевацизумаб, не превышает таковой в группе больных не получавшими бевацизумаб.

Таким образом, первоначальные опасения применения бевацизумаба у пациентов с МГМ из-за повышенного риска интракраниальных кровоизлияний оказались преувеличенными и в дальнейшем была доказана его безопасность [39].

Наряду с обычными, хорошо известными противоопухолевыми эффектами бевацизумаба при лечении МГМ, важную роль может сыграть его способность уменьшать выход жидкости во внесосудистое пространство и, таким образом, уменьшать отек головного мозга.

В исследовании Wang Y, [54] проведена оценка использования СРТ с последующим ранним применением бевацизумаба у пациентов с солитарным МГМ и обширным отеком. Дозы стереотаксической радиотерапии колебались от 20–33 Гр за 1–5 фракций, а дозы бевацизумаба –5 мг/кг, от 4 до 6 введений каждые 2 недели. Лечение начинали в течение 2-х недель после окончания СРТ. У всех 8 пациентов отмечено уменьшение опухолевого очага на 40–50% от первоначального объема. У семи из них отмечено улучшение функционального статуса и регресс клинической симптоматики, обусловленной обширным отеком. На сроке 5 месяцев после окончания терапии бевацизумабом все 8 пациентов были живы с хорошим интракраниальным контролем без радионекроза и перифокального отека [54].

В других исследованиях так же показаны профилактические и лечебные эффекты бевацизумаба в случае развития перифокального отека и радионекроза [20; 26]. Такой подход представляется перспективным и безопасным для пациентов с метастатическим поражением головного мозга, сопровождающимся обширным симптоматическим отеком и высоким риском развития радионекроза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Минимальное количество данных об эффективности комбинации радиотерапии и таргетной терапии у больных с МГМ обуславливает необходимость проведения проспективных исследований, направленных на оценку безопасности, переносимости и эффективности комбинации таргетных препаратов и радиотерапии. Хотя почти 50% онкологических больных получают радиотерапию, исследования её эффективности недостаточно представлены в клинических исследованиях [35]. Как уже отмечалось, только незначительная часть современных исследований III фазы в настоящее время изучают сочетание радиотерапии и таргетной терапии.

В качестве критериев эффективности комбинации радиотерапии и таргетной терапии целесообразно использовать не только оценку общей и безрецидивной выживаемости, но и состояние функционального статуса, контроля неврологических симптомов и качества жизни.

Имеющиеся данные показали, что комбинация радиотерапии и таргетной терапии имеет приемлемый уровень токсичности и эффективна в определенных клинических ситуациях.

Это активно развивающаяся область исследований должна установить, какие комбинации таргетной терапии и радиотерапии обеспечивают лучшие показатели интракраниального контроля и общей выживаемости. Крайне важно идентифицировать пациентов с точки зрения молекулярно-генетического и гистологического подтипов, функционального статуса, объема поражения в головном мозге и экстракраниальной распространенности болезни, что позволит получить максимальную эффективность от комбинации таргетной терапии и радиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алешин В. А., Карахан В. Б. и др., Определение тактики лечения пациентов с метастатическим поражением головного мозга – пришло ли время для стандартов? // Опухоли головы и шеи. – 2011. – Т. 2. С. 31–34.
2. Голанов А. В., Банов С. М. и др., Современные подходы к лучевому лечению метастатического поражения головного мозга // Злокачественные опухоли. – 2014. 3(10). С. 137–140.
3. Голанов А. В., Банов С. М. и др., Метастатическое поражение головного мозга: изменение парадигмы лучевого лечения // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61. № 4. С. 530–545.
4. Голанов А. В., Банов С. М. и др., Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг. Факторы прогноза общей выживаемости и интракраниальных рецидивов // Вопросы нейрохирургии» имени Н. Н. Бурденко. – 2016. – Т. 80. № 2. С. 35–46.
5. Гусейнова Х., Лишчак Р. и др., Результаты лечения метастазов почечно-клеточного рака в головной мозг на установке гамма-нож (leksell gamma knife) и прогностические факторы // Вопросы нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко. – 2013. – Т. 77. № 6. С. 4–13.
6. Канаев С. В., Гиршович М. М. и др., Клинический опыт радиохирургического лечения метастатического поражения головного мозга при злокачественных новообразованиях // Вопросы онкологии. – 2016. – № 2. том 2. С. 258–264.
7. Насхлеташвили Д. Р., Горбунова В. А. и др., Гефитиниб (Иресса) в лечении метастазов немелкоклеточного рака легкого в головном мозге// Опухоли головы и шеи. – 2012. № 3. С. 63–65.
8. Насхлеташвили Д. Р., Горбунова В. А. и др., Роль таргетной терапии в комплексном лечении больных раком почки с метастатическим поражением головного мозга // Опухоли головы и шеи. – 2012. № 4. С. 18–26.
9. Розенко Л. Я., Зинькович М. С. и др., Основные позиции в лечении метастатического поражения головного мозга. // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 4. С. 307.
10. Смолин А. В., Конев А. В. и др., Комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого с метастазами в головной мозг: возможности таргетной терапии // Фарматека. – 2011. № 7. С. 58–66.
11. Bachelot T., Romieu G., et al., Lapatinib plus capecitabine in patients with previously untreated brain metastases from HER2-positive metastatic breast cancer (LANDSCAPE) // The Lancet Oncology. – 2013. – Т. 14. № 1. С. 64–71.
12. Gadgeel S. M., Gandhi L., et al., Safety and activity of alectinib against systemic disease and brain metastases in patients with crizotinib-resistant ALK-rearranged non-small-cell lung cancer (AF-002JG) // The Lancet Oncology. – 2014. – Т. 15. № 10. С. 1119–1128.
13. Long G. V., Trefzer U., et al., Dabrafenib in patients with Val600Glu or Val600Lys BRAF-mutant melanoma metastatic to the brain (BREAK-MB) // The Lancet Oncology. – 2012. – Т. 13. № 11. С. 1087–1095.
14. Margolin K., Ernstoff M. S., et al., Ipilimumab in patients with melanoma and brain metastases // The Lancet Oncology. – 2012. – Т. 13. № 5. С. 459–465.
15. Lippitz B., Lindquist C., et al., Stereotactic radiosurgery in the treatment of brain metastases // Cancer Treatment Reviews. – 2014. – Т. 40. № 1. С. 48–59.
16. Serizawa T., Higuchi Y., et al., Stereotactic Radiosurgery for Brain Metastases // Neurosurgery Clinics of North America. – 2013. – Т. 24. № 4. С. 597–603.
17. Balagamwala E. H., Chao S. T., et al., Principles of radiobiology of stereotactic radiosurgery and clinical applications in the central nervous system // Technology in cancer research & treatment. – 2012. – Т. 11. № 1. С. 3–13.
18. Barnholtz-Sloan J. S., Sloan A. E., et al., Incidence proportions of brain metastases in patients diagnosed (1973 to 2001) in the Metropolitan Detroit Cancer Surveillance System // Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2004. – Т. 22. № 14. С. 2865–2872.
19. Besse B., Lasserre S. F., et al., Bevacizumab safety in patients with central nervous system metastases // Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. – 2010. – Т. 16. № 1. С. 269–278.
20. Boothe D., Young R., et al., Bevacizumab as a treatment for radiation necrosis of brain metastases post stereotactic radiosurgery // Neuro-oncology. – 2013. – Т. 15. № 9. С. 1257–1263.
21. Brown J. M., Carlson D. J., et al., The tumor radiobiology of SRS and SBRT: are more than the 5 Rs involved? // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2014. – Т. 88. № 2. С. 254–262.
22. Cameron D., Casey M., et al., A phase III randomized comparison of lapatinib plus capecitabine versus capecitabine alone in women with advanced breast cancer that has progressed on trastuzumab: updated efficacy and biomarker analyses // Breast cancer research and treatment. – 2008. – Т. 112. № 3. С. 533–543.
23. Chang E. L., Selek U., et al., Outcome variation among «radioresistant» brain metastases treated with stereotactic radiosurgery // Neurosurgery. – 2005. – Т. 56. № 5. 936–45; discussion 936–45.
24. Clarke J. L., Pao W., et al., High dose weekly erlotinib achieves tHERapeutic concentrations in CSF and is effective in leptomeningeal metastases from epidermal growth factor receptor mutant lung cancer // Journal of neuro-oncology. – 2010. – Т. 99. № 2. С. 283–286.
25. Cochran D. C., Chan M. D., et al., The effect of targeted agents on outcomes in patients with brain metastases from renal cell carcinoma treated with Gamma Knife surgery // Journal of neurosurgery. – 2012. – Т. 116. № 5. С. 978–983.
26. Deibert C. P., Ahluwalia M. S., et al., Bevacizumab for refractory adverse radiation effects after stereotactic radiosurgery // Journal of neuro-oncology. – 2013. – Т. 115. № 2. С. 217–223.
27. Dummer R., Goldinger S. M., et al., Vemurafenib in patients with BRAF(V600) mutation-positive melanoma with symptomatic brain metastases: final results of an open-label pilot study // European journal of cancer (Oxford, England: 1990). – 2014. – Т. 50. № 3. С. 611–621.
28. Falchook G. S., Moulder S. L., et al., Dual HER2 inhibition in combination with anti-VEGF treatment is active in heavily pretreated HER2-positive breast cancer // Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. – 2013. – Т. 24. № 12. С. 3004–3011.
29. Fife K. M., Colman M. H., et al., Determinants of outcome in melanoma patients with cerebral metastases // Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2004. – Т. 22. № 7. С. 1293–1300.
30. Gerber N. K., Yamada Y., et al., Erlotinib versus radiation tHERapy for brain metastases in patients with EGFR-mutant lung adenocarcinoma // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2014. – Т. 89. № 2. С. 322–329.
31. Gonzalez-Cao M., Viteri S., et al., Preliminary results of the combination of bevacizumab and weekly Paclitaxel in advanced melanoma // Oncology. – 2008. – Т. 74. 1–2. С. 12–16.

32. Gordon M. S., Margolin K., et al., Phase I safety and pharmacokinetic study of recombinant human anti-vascular endothelial growth factor in patients with advanced cancer // Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2001. – T. 19. № 3. C. 843–850.
33. Gow C.– H., Chien C.– R., et al., RadiotHERapy in lung adenocarcinoma with brain metastases: effects of activating epidermal growth factor receptor mutations on clinical response // Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. – 2008. – T. 14. № 1. C. 162–168.
34. Grommes C., Oxnard G. R., et al., «Pulsatile» high-dose weekly erlotinib for CNS metastases from EGFR mutant non-small cell lung cancer // Neuro-oncology. – 2011. – T. 13. № 12. C. 1364–1369.
35. Jagsi R., Wilson L. D., Research funding for radiation oncology: an unfortunately small sliver of an inadequate pie // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2013. – T. 86. № 2. C. 216–217.
36. Jamal-Hanjani M., Spicer J., Epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors in the treatment of epidermal growth factor receptor-mutant non-small cell lung cancer metastatic to the brain // Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. – 2012. – T. 18. № 4. C. 938–944.
37. Johung K. L., Yao X., et al., A clinical model for identifying radiosensitive tumor genotypes in non-small cell lung cancer // Clinical cancer research: an official journal of the American Association for Cancer Research. – 2013. – T. 19. № 19. C. 5523–5532.
38. Kawamoto T., Sato J. D., et al., Growth stimulation of A431 cells by epidermal growth factor: identification of high-affinity receptors for epidermal growth factor by an anti-receptor monoclonal antibody // Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. – 1983. – T. 80. № 5. C. 1337–1341.
39. Khasraw M., Holodny A., et al., Intracranial hemorrhage in patients with cancer treated with bevacizumab: the Memorial Sloan-Kettering experience // Annals of oncology: official journal of the European Society for Medical Oncology / ESMO. – 2012. – T. 23. № 2. C. 458–463.
40. Kiess A. P., Wolchok J. D., et al., Stereotactic radiosurgery for melanoma brain metastases in patients receiving ipilimumab: safety profile and efficacy of combined treatment // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2015. – T. 92. № 2. C. 368–375.
41. Le Scodan R., Jouanneau L., et al., Brain metastases from breast cancer: prognostic significance of HER2 overexpression, effect of trastuzumab and cause of death // BMC cancer. – 2011. – T. 11. C. 395.
42. Lin N. U., Targeted tHERapies in brain metastases // Current treatment options in neurology. – 2014. – T. 16. № 1. C. 276.
43. Lind J. S. W., Lagerwaard F. J., et al., Phase I study of concurrent whole brain radiotHERapy and erlotinib for multiple brain metastases from non-small-cell lung cancer // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2009. – T. 74. № 5. C. 1391–1396.
44. Ly D., Bagshaw H. P., et al., Local control after stereotactic radiosurgery for brain metastases in patients with melanoma with and without BRAF mutation and treatment // Journal of neurosurgery. – 2015. – T. 123. № 2. C. 395–401.
45. Morris Z. S., Harari P. M., Interaction of radiation tHERapy with molecular targeted agents // Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2014. – T. 32. № 26. C. 2886–2893.
46. Narayana A., Mathew M., et al., Vemurafenib and radiation tHERapy in melanoma brain metastases // Journal of neuro-oncology. – 2013. – T. 113. № 3. C. 411–416.
47. Patel K. R., Chowdhary M., et al., BRAF inhibitor and stereotactic radiosurgery is associated with an increased risk of radiation necrosis // Melanoma research. – 2016. – T. 26. № 4. C. 387–394.
48. Pivot X., Manikhas A., et al., CEREBEL (EGF111438): A Phase III, Randomized, Open-Label Study of Lapatinib Plus Capecitabine Versus Trastuzumab Plus Capecitabine in Patients With Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Positive Metastatic Breast Cancer // Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2015. – T. 33. № 14. C. 1564–1573.
49. Robins H. I., O'Neill A., et al., A phase 3 trial of whole brain radiation tHERapy and stereotactic radiosurgery alone versus WBRT & SRS with temozolomide or erlotinib for non-small cell lung cancer and 1 to 3 brain metastases: Radiation THERapy Oncology Group 0320: in regard to Sperduto et al // International journal of radiation oncology, biology, physics. – 2013. – T. 86. № 5. C. 809–810.
50. Russell J. S., Colevas A. D., The use of epidermal growth factor receptor monoclonal antibodies in squamous cell carcinoma of the head and neck // ChemotHERapy research and practice. – 2012. – T. 2012. C. 761518.
51. Sheehan J. P., Yen C.– P., et al., Cranial stereotactic radiosurgery: current status of the initial paradigm shifter // Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2014. – T. 32. № 26. C. 2836–2846.
52. Staehler M., Haseke N., et al., Simultaneous anti-angiogenic tHERapy and single-fraction radiosurgery in clinically relevant metastases from renal cell carcinoma // BJU international. – 2011. – T. 108. № 5. C. 673–678.
53. Suh J. H., Stereotactic radiosurgery for the management of brain metastases // The New England journal of medicine. – 2010. – T. 362. № 12. C. 1119–1127.
54. Wang Y., Wang E., et al., A new strategy of CyberKnife treatment system based radiosurgery followed by early use of adjuvant bevacizumab treatment for brain metastasis with extensive cerebral edema // Journal of neuro-oncology. – 2014. – T. 119. № 2. C. 369–376.
55. Welsh J. W., Komaki R., et al., Phase II trial of erlotinib plus concurrent whole-brain radiation tHERapy for patients with brain metastases from non-small-cell lung cancer // Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology. – 2013. ё T. 31. № 7. C. 895–902.
56. Yamamoto M., Kawabe T., et al., A case-matched study of stereotactic radiosurgery for patients with multiple brain metastases: comparing treatment results for 1–4 vs /= 5 tumors: clinical article // Journal of neurosurgery. – 2013. – T. 118. № 6. C. 1258–1268.
57. Yano S., Shinohara H., et al., Expression of vascular endothelial growth factor is necessary but not sufficient for production and growth of brain metastasis // Cancer research. – 2000. – T. 60. № 17. C. 4959–4967.
58. Yin W., Jiang Y., et al., Trastuzumab in the adjuvant treatment of HER2-positive early breast cancer patients: a meta-analysis of published randomized controlled trials // PloS one. – 2011. – T. 6. № 6. e21030.
59. Yomo S., Hayashi M., et al., Impacts of HER2-overexpression and molecular targeting tHERapy on the efficacy of stereotactic radiosurgery for brain metastases from breast cancer // Journal of neuro-oncology. – 2013. – T. 112. № 2. C. 199–207.
60. Grimaldi A. M., Simeone E., et al., Abscopal effects of radiotHERapy on advanced melanoma patients who progressed after ipilimumab immunotHERapy // Oncoimmunology. – 2014. – T. 3. e28780.

НИКИПЕЛОВА Е. А., КИТ О. И., ШАПОШНИКОВ А. В., ЗЛАТНИК Е. Ю., НОВИКОВА И. А.
NIKIPELOVA E. A., KIT O. I., SHAPOSHNIKOV A. V., ZLATNIK E. Y., NOVIKOVA I. A.

Колоканцерогенез: онкоиммунология локальных изменений

Цитирование: Никипелова Е. А., Кит О. И., Шапошников А. В., Златник Е. Ю., Новикова И. А. Колоканцерогенез: онкоиммунология локальных изменений // Злокачественные опухоли.– 2016.– № 4, спецвыпуск 1. С.– 81–86.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1–81–86

Резюме

Целью исследования явилось изучение локального иммунитета при раке толстой кишки, аденоматозных полипах и поверхностных хронических колитах для оценки роли иммунокомпетентных клеток и цитокинов в канцерогенезе толстой кишки. Выявлено, что аденокарцинома толстой кишки формируется в условиях локального угнетения эффекторных звеньев специфического иммунитета (цитотоксических CD3+CD8+ и Т-лимфоцитов с рецепторами γδ) на фоне стимуляции клеток врожденной (NK) и адаптивной иммунной системы (CD3+, Т-хелперно-индукторных – CD3+CD4 и Т-лимфоцитов с рецепторами αβ). Развитие тубулярной аденомы толстой кишки происходит на фоне местного нарушения NK и В-клеточных звеньев иммунной системы, и так же, как при раке – стимуляции субпопуляций Т-хелперно-индукторных (CD3+CD4+) и Т-лимфоцитов с рецепторами αβ. При поверхностных хронических колитах слизистая оболочка толстой кишки характеризуется высоким уровнем клеток эффекторного звена иммунитета: натуральных киллеров (NK); цитотоксических (CD3+CD8+) и Т-лимфоцитов с рецепторами γδ; а также цитокинов IL-2, IL-10, IL-8, с параллельным угнетением В-клеточного звена и низкой продукцией провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1α, IL-6, IL-1RA). Исследуемые иммунокомпетентные клетки, находящиеся в микроокружении аденокарциномы, не осуществляют барьерную противоопухолевую защиту вследствие угнетения цитотоксических звеньев адаптивной (CD3+CD8+, TCRγδ) иммунной системы, а В-лимфоциты являются сдерживающим фактором прогрессии опухоли. Микроокружение тубулярной аденомы осуществляется преимущественно посредством клеток врожденного иммунитета – натуральных киллеров (NK).

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

канцерогенез толстой кишки, аденоматозные полипы, поверхностный хронический колит, локальный иммунитет

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Никипелова Елена Алексеевна – ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: rnioi@list.ru

Кит Олег Иванович – ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: rnioi@list.ru

Шапошников Александр Васильевич – ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: alexshap@donpac.ru

Златник Елена Юрьевна – ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: elena-zlatnik@mail.ru

Новикова Инна Арнольдовна – ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: novikovainna@yahoo.com

В России колоректальный рак входит в первую десятку злокачественных опухолей, как по заболеваемости, так и по смертности. В общей структуре онкологических заболеваний шестое место занимает ободочная кишка (6,1%), седьмое – прямая кишка (5,2%) [3].

Механизмы возникновения и развития колоректального рака различны. Существуют экзогенные (пища, алкоголь, курение и др.) и эндогенные факторы (сахарный диабет, метаболический синдром, нарушение жирового обмена и др.), влияющие на развитие заболеваний желудочно-кишечного тракта [7, 16]. Кроме того, к факторам возникновения колоректального рака можно отнести и семейную предрасположенность, так называемые наследственные раки, гендерные различия, возрастные изменения, состояние микрофлоры кишечника [4, 3, 10].

Наличие аденом ободочной кишки является одним из самых существенных факторов риска развития рака. Аденоматозные полипы являются весьма распространенной патологией слизистой оболочки кишечника. Несмотря на то обстоятельство, что в экспериментальных условиях показана возможность развития рака толстой кишки на фоне неизмененной слизистой оболочки, подавляющее число как отечественных, так и зарубежных авторов полагают, что рак ободочной кишки в большинстве случаев развивается из аденом [1, 8, 35]. Большинство исследователей полагают, что полипы толстой кишки, особенно множественные, являются предраковым заболеванием, и большая часть карцином проходит стадию железистого полипа. Степень эпителиальной дис-

плазии в аденоме обычно позитивно коррелирует с её размерами. Наиболее частыми типами полипов толстой кишки являются: аденоматозные полипы или аденомы; ювенильные полипы; гиперпластические полипы [1, 8].

Аденоматозные полипы представляют наибольшую опасность с точки зрения возможности малигнизации. По морфологическому строению различают три основные группы аденом: тубулярные, тубулярно-ворсинчатые и ворсинчатые аденомы (виллезные опухоли). Последняя разновидность аденом наиболее часто малигнизируется [1, 8].

Хроническое воспаление в той или иной степени выраженности может служить фоном для возникновения колоректального рака [21]. Воспалительные заболевания кишечника делятся на ряд патологических процессов с различной этиологией: язвенный колит, болезнь Крона (БК), недифференцированный колит (НК), занимающий промежуточное положение между язвенным колитом и болезнью Крона [2, 5, 9]. Воспалительные заболевания кишечника вызывают пролиферацию в слизистой оболочке толстой кишки, что ведет к возникновению опухоли. Толстая кишка является онкогенной зоной организма и носителем ряда предопухолевых процессов: микробиота, состав которой меняется, может быть источником воспаления слизистой оболочки; длительные воспалительные хронические заболевания с аутоиммунным деструктивным компонентом (язвенный колит, болезнь Крона); полипозный синдром. Отправной точкой реализации онкоизменений являются эпителиальные клетки слизистой оболочки кишки [12].

Иммунная система желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) представлена лимфоидной тканью, ассоциированной с кишечником (GALT-gut associated lymphoid tissue), располагается в трех частях – диффузно распределена по собственной пластинке под кишечным эпителием, в самом эпителии и в организованных лимфоидных фолликулах, таких как пейеровы бляшки. Она находится в самом тесном контакте с громадным потоком микробного и аллергенного материала, поступающего из просвета кишечника, и служит первым барьером на его пути [6, 24].

Ткани колоректального рака человека инфильтрированы различными иммунными/воспалительными клетками. Иммуногистохимические исследования показали, что большое значение имеет число Т-лимфоцитов, инфильтрирующих опухоль, что является прогностическим фактором более длительной выживаемости больных раком толстой кишки [30]. Обычно ткань опухоли толстой кишки инфильтрирована малым количеством Т-лимфоцитов. В-клетки чаще всего наблюдаются в лимфоидных фолликулах [31]. Интраэпителиальные лимфоциты или туморинфильтрирующие лимфоциты – это обычно CD8+ Т-клетки. Число туморинфильтрирующих интраэпителиальных CD8+ Т-клеток достоверно коррелировало с более длительной выживаемостью [22]. И, напротив, значительное количество CD8+ Т-клеток в строме опухоли и вдоль инвазивного ее края не являлось важным прогностическим фактором выживаемости больных [26]. Полученные результаты позволили предположить, что значение имеет не только, какие иммунокомпетентные клетки присутствуют в опухоли, но и где они расположены. Лимфоцитарный инфильтрат при колоректальном раке почти всегда сопровождается нейтрофильными и макрофагальными клетками.

A. C. Diederichsen et al. показали, что низкое соотношение туморинфильтрирующих лимфоцитов CD4+/CD8+, выявленное при цитометрическом анализе, является независимым прогностическим фактором более длительной выживаемости больных [17]. Хотя в их исследованиях точно не доказывается локализация туморинфильтрирующих лимфоцитов TIL in situ, в нем четко показано, что соотношение CD4+/ CD8+ очень важно и что этот фактор взаимосвязан с ролью CD4+ CD25+ FOXP3+ регуляторных клеток в опухолевой ткани [19,22]. Проанализировав иммунные ответные реакции при колоректальном раке, F. Pages с соавт. провели всесторонний анализ TIL [27]. Они концентрировали свое внимание на ранней метастатической инвазии, которая включала следующие гистологические параметры – сосудистые эмболы (опухолевые клетки, лимфоцитарную инвазию, перineвральную инвазию – все эти параметры авторы объединили в понятие VELIPI). На основании анализа 959 больных было показано, что VELIPI является независимым прогностическим фактором. Генетический анализ 75 больных показал, что уровни мРНК гранзима В и гранулизина в CD8+, выше в VELIPI отрицательных опухолях, чем в VELIPI положительных опухолях. Эти авторы выполнили цитометрический анализ 39 больных, с целью дифференцировки между наивными Т-клетками (CD3+CCR7+), Т-клетками памяти (CD45RO+CCR7-CD28+CD27+) и эффекторными клетками памяти (CD45RO+CCR7-CD28-CD27-) в опухолевой ткани. VELIPI отрицательные опухоли содержат высокое число зрелых CD8+ Т-клеток. Более того, было показано, что VELIPI отрицательные опухоли при иммуногистохимическом анализе у 377 больных содержат высокое число CD45RO+ клеток памяти. VELIPI отрицательные опухоли у больных без рецидивов имели достоверное повышение Th1 медиатора T-BET, интерферонрегуляторного фактора-1 и INF-γ по сравнению с VELIPI положительными опухолями у больных с рецидивом. И при регрессионном анализе COX было обнаружено, что число CD45+RO+ является независимым прогностическим фактором наряду с классификацией TNM. Данное исследование подтверждает предположение о том, что иммунологические наблюдения имеют важное прогностическое значение при колоректальном раке [19, 22].

J. Galon et al. показали, что экспрессия рецепторов Th1 адаптивного иммунитета обратно коррелирует с рецидивом опухоли [18]. Больные CD3ст^{high}, CD3им^{high} + CD45ROст^{high} CD45см^{high} имели более длительную безрецидивную выживаемость, в то время как больные с CD3ст^{low}, CD3им^{low} + CD45ROст^{low} CD45im^{low} имели более низкую выживаемость, что позволяет предположить, что плотность рецепторов иммунных клеток является более значимым прогностическим фактором, чем стадия TNM [26].

Пользуясь высокочувствительным методом, T. Tachibana с соавт. удалось показать, что при колоректальном раке в опухоли уровень NK-T клеток с экспрессией маркера ранней активации CD69+ больше, чем в неизмененной слизистой оболочке кишки [33]. Инфильтрация NK-T положительно коррелировала с меньшим числом метастазов в лимфоузлы, а число NK-T клеток являлось независимым прогностическим фактором для более длительной выживаемости и безрецидивного периода, хотя в их работе не указывается на точную локализацию инфильтрации NK-T клеток в тканях рака ободочной кишки. T. Tsuruyama и F Pagès et al. показали, что клетки располагаются вдоль инвазивного поля [34, 28].

Известно, что экспрессия MHC I на поверхности клетки является предпосылкой для распознавания Т клеток-мишеней. A. G. Menon et al. показали, что сниженная экспрессия MHC I, особенно экспрессия HLA-A в опухолевых клетках, коррелировала с более длительной безрецидивной выживаемостью [23]. Авторы показали, что наличие CD8+ и CD57+ клеток является независимым прогностическим фактором более длительной выживаемости в безрецидивном периоде.

Инфильтрация опухоли CD8+ и CD57+ клетками обратно коррелировала с экспрессией HLA-B/C и HLA-A опухолевыми клетками, те же авторы подтвердили, что интраэпителиальных клеток CD56+ было меньше в опухоли, чем инраэпителиальных клеток CD8+, и что потеря MHC I в клетках злокачественной опухоли связана с более высоким числом интраэпителиальных клеток CD8+, но не NK клеток с CD56+ [29]. Однако интерпретация этих данных пока еще не совсем ясна. Таким образом, интраэпителиальные Т-клетки CD8+ могут присутствовать, несмотря на снижение экспрессии MHC I раковыми клетками ободочной кишки. И CD8+ и NK-клетки играют важную роль в противоопухолевом иммунитете при колоректальном раке [30].

Дендритные клетки (DK) – это наиболее активные антигенпрезентирующие клетки. Их основные функциональные зоны – это региональные лимфоузлы [11]. Однако DK распределены и в периферических воспалительных тканях. При колоректальных раках зрелые DK распределены вдоль инвазивного края опухоли вместе с Т-клетками [32]. DK имеют важное прогностическое значение. A.R. Dadabayev et al. показали, что DK, экспрессирующие MHC II, в основном распределены в строме опухоли, и их большое содержание в опухоли связанно с более коротким сроком выживаемости [14], однако возможно, что эти DK могут быть незрелыми, поскольку зрелые DK и Т-клетки обычно не находятся в строме опухоли [28], а чрезмерная экспрессия молекул адгезии (ICAM–I) фибробластами в строме может нарушать функции DK.

Было показано, что низкое содержание перитуморальных макрофагов (CD68+) и интраэпителиальных CD8+ Т-клеток обратно взаимосвязано со стадией опухолей [13]. Это может быть следствием подавления системной иммунной супрессии при запущенных стадиях; и наоборот, недостаточная инфильтрация этих клеток может быть причиной метастазов.

K.E. de Visser et al. подчеркивают стимулирующий эффект макрофагов и нейтрофилов на прогрессирование рака [15]. Данные воспалительные клетки являются важным фактором развития рака, в основе которого лежит хроническое воспаление (например, рак желудка при гастрите H.pilori, рак ободочной кишки, гепатокарцинома при вирусном гепатите) [21]. Однако есть и противоречивые данные – при колоректальном раке может быть и иная ситуация. Как указывалось выше, нейтрофилы в основном расположены вдоль инвазивного края опухоли. Исследования показали, что число нейтрофилов при иммуногистохимическом анализе оказалось не значимым прогностическим фактором для выживаемости больных при колоректальном раке [25].

Функция макрофагов может быть как противоопухолевой (M1), так и проопухолевой (M2) [20]. Фенотипический переход от M1 до M2 может быть под действием цитокинов, секретируемых опухолевыми клетками и лимфоцитами, так IFN-γ стимулирует фенотипическую поляризацию макрофагов в M1, а IL-4, IL-10 и IL-13 в M2 [20].

Таким образом, анализ данных литературы выявил разнонаправленные мнения о роли локального иммунитета в патогенезе рака толстой кишки. Недостаточно данных о роли локального иммунитета в микроокружении опухоли при раке и полипах толстой кишки, и хронических колитах.

ЦЕЛЬ

Изучить локальный иммунитет при раке толстой кишки, аденоматозных полипах и поверхностных хронических колитах и оценить роль иммунокомпетентных клеток и цитокинов в канцерогенезе толстой кишки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На клиническом материале 200 больных с заболеваниями толстой кишки (113 больных раком толстой кишки, 47 больных аденоматозными полипами толстой кишки, 40 больных поверхностным хроническим колитом) изучены в сравнительном аспекте локальные иммунологические механизмы канцерогенеза толстой кишки. Материалом исследования служили ткань опухоли, а также участки кишки на расстоянии 1–3 см от опухоли – перитуморальная зона и 7–10 см от опухоли – линия резекции, взятые интраоперационно. У больных аденоматозными полипами исследовали биопсийный материал ткани полипа, а также слизистую оболочку кишки отступая на 1–3 см и 7–10 см от полипа. При эндоскопическом исследовании проводили забор биопсийного материала больных поверхностным хроническим колитом. Иммунофенотипирование тканевых лимфоцитов (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD16+ CD56+, CD19+, Т-лимфоциты с рецепторами αβ и γδ) оценивали с использованием моноклональных антител методом проточной цитофлюориметрии. Уровень цитокинов (TNF-α, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-1RA) определяли иммуноферментным методом. Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета современных компьютерных программ STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc (версия 9.3.5.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

Оценка локального иммунного статуса при местно-распространенном раке толстой кишки показала, что содержание Т-хелперно-индукторных лимфоцитов (CD3+CD4+) в ткани опухоли было статистически достоверно выше на 45,0%. Соответственно в 1,8 раза и на 52,0% был выше индекс CD4+/CD8+ по сравнению с показателями условно здоровой ткани и перитуморальной зоны ($p<0,05$), но снижено на 19% количество CD8+-клеток и В-лимфоцитов на 22,0% по сравнению с показателями условно здоровой ткани и на 43,0% относительно перитуморальной зоны ($p<0,05$) (табл. 1). В перитуморальной зоне, напротив, было отмечено высокое содержание CD19+ клеток (на 36,0%), но также низкое количество цитотоксических клеток (CD8+) (на 19,0%) по сравнению с показателями по линии резекции ($p<0,05$) (табл. 1). По другим критериям достоверных отличий не обнаружено. Исследования локального иммунного статуса в различных отделах толстой кишки (ободочная (сигмовидная) и прямая) не выявили достоверных отличий.

В целом, местно-распространенный процесс характеризовался высоким содержанием туморинфильтрирующих Т-хелперно-индукторных лимфоцитов (CD3+CD4+, CD3+CD4+/CD3+CD8+) и низким эффекторных цитотоксических (CD3+CD8+ и CD19+) клеток. Однако, перитуморальная зона, возможно, сохраняла иммунный барьер за счет повышенного содержания туморассоциированных В (CD19+)-лимфоцитов по сравнению с интактной тканью.

Сравнительный анализ локальных иммунологических показателей у больных II и III стадией рака толстой кишки не выявил существенных различий, что подтверждает однонаправленность локальных иммунных механизмов при местно-распространенном раке.

Иные изменения были при раке толстой кишки с метастазами в печень. В ткани опухоли при местно-распространенном и метастатическом раке толстой кишки изменения были однонаправленные, т.е. процесс характеризовался высоким содержанием туморинфильтрирующих Т-хелперно-индукторных лимфоцитов (CD3+CD4+), но низким – цитотоксических (CD3+CD8+)

Таблица 1. Иммунологические показатели в тканях кишки у больных местнораспространенным, метастатическим раком и полипами толстой кишки, %

Субпопуляция лимфоцитов	Местно-распространенный рак, n=73			Метастатический рак, n=40			Аденома, n=47		
	опухоль	перитумор. зона	линия резекции	опухоль	перитумор. зона	линия резекции	полип	1–3 см от полипа	7–10 см от полипа
CD3+	65,5±2,7	52,5±2,0	59,1±3,1	63,6±3,8 •	41,1±3,2	56,9±3,6	77,8±3,4	57,6±3,3 *	70,6±3,6
CD3+ CD4+	35,9±1,7 *	24,9±1,7	24,7±1,5	34,2±2,8 *	25,5±2,9	25,9±2,9	41,3±2,6*•	24,9±3,8	31,8±3,2
CD3+ CD8+	29,2±1,7 *	29,1±2,1 *	36,1±2,5	24,0±3,3	19,8±2,8 *	28,2±2,7	35,2±2,2	32,2±2,9	36,5±2,6
CD16+ CD56+	12,3±1,9	11,3±2,0	10,5±1,5	14,1±3,6 *•	9,3±2,9	7,7±2,4	9,0±2,3	21,5±2,3*	13,1±1,9
CD19+	18,6±2,0 *	32,4±2,9 *	23,7±2,4	26,2±2,4 *•	43,5±3,4 *	34,1±2,7	12,8±3,0	20,6±2,0	16,8±2,9
TCRαβ	42,8±5,1	31,9±3,6	36,1±4,3	33,2±4,1	32,9±3,9	33,6±3,6	21,9±2,2	17,3±2,1	16,3±2,6
TCRγδ	10,9±1,5	9,0±0,98	10,8±1,4	6,1±1,2	5,5±1,3*	9,1±1,3	20,4±2,1	17,9±1,9*	24,5±2,6
CD4+/ CD8+	1,7±0,2 *	1,12±0,2	0,94±0,1	1,4±0,1	1,4±0,2	1,4±0,3	1,9±0,5	0,9±0,2	1,1±0,4

Примечание – статистически достоверно относительно линии резекции (7–10 см – условно-здоровая ткань):
* – по критерию Стьюдента, p<0,05; • – по Z-критерию, p<0,05

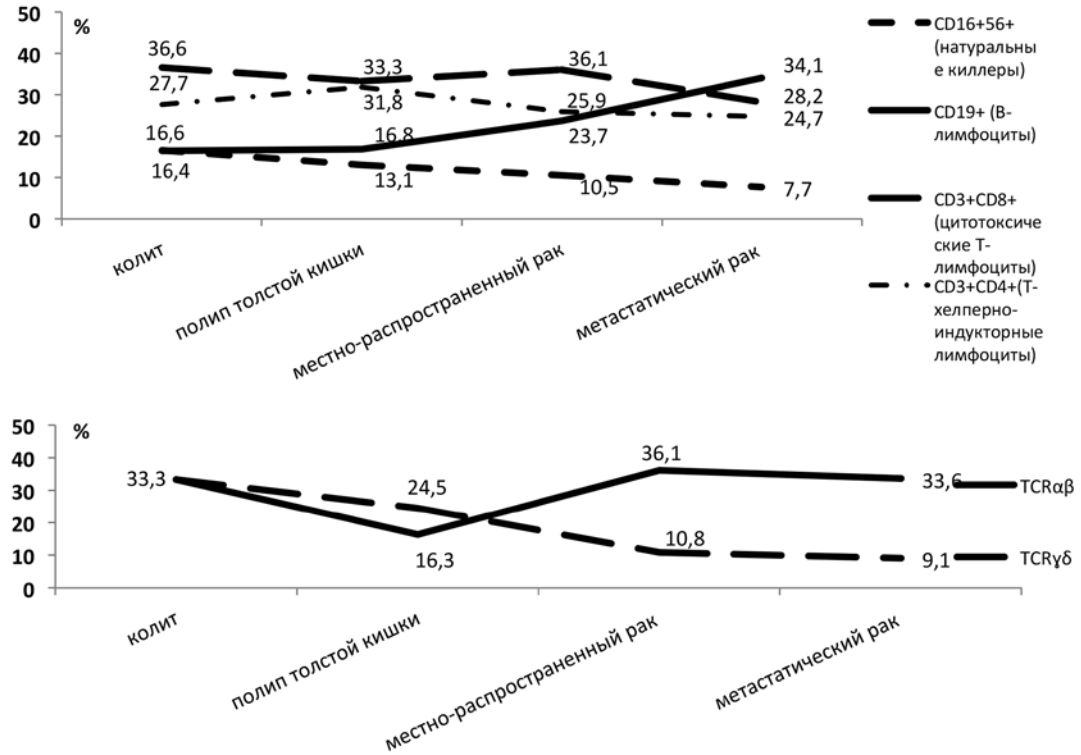

Рис. 1. Уровень субпопуляций лимфоцитов в условно-здоровых зонах

и В(CD19+) клеток. При метастазах отмечен значительно более высокий уровень туморинфильтрирующих натуральных киллеров. Перитуморальная зона характеризовалась сниженным количеством цитотоксических Т- (CD3+CD8+) клеток с рецепторами TCR γδ и повышенным – В-клеток (табл. 1).

Оценка локального иммунного статуса аденомы показала однонаправленные изменения, как и при злокачественном процессе, но в отличие от рака в полипе было низкое содержание натуральных киллеров при повышенном уровне CD3+CD8+-лимфоцитов. Микроокружение аденомы (1–3 см от полипа) характеризовалось, напротив, высоким уровнем NK-клеток (в 2 раза), но низким количеством Т(CD3+)-клеток и лимфоцитов с рецепторами TCR γδ (на 18,0 и 27,0% соответственно) (p<0,05) (табл. 1).

Представлялось интересным изучить соотношение «условно-здоровых» тканей в исследуемых группах, т.е. выявить насколько опухолевый процесс затрагивает изменения непосредственно в иммунном микроокружении опухоли в сравнении с отдаленными участками кишки (рис.1).

Таблица 2.
Уровень цитокинов в тканях кишки при полипах и раке толстой кишки

Цитокины	Аденома, n=47			Аденокарцинома, n=113		
	полип	1–3 см	7–10 см	опухоль	перитумор. зона	линия резекции
IL-2	34,97±8,01	33,4±5,8 1	61,5±9,5	17,4±3,031	6,9±1,56	5,34±0,87
TNF-α	6,8±1,31	5,6±1,2	4,49±0,94	16,69±1,21	11,17±1,5	11,98±0,77
IL-6	20,4±8,6	24,5±6,9	39,24±9,4	197,9±25,921	72,2±17,32	54,41±10,6
IL-8	183,2±43,1	166,4±53,7	166,04±33,3	517,91±27,011	239,33±40,9 1	126,02±16,9
IL-10	21,6±3,3	13,4±2,8	17,0±2,8	7,56±2,14	5,92±1,49	8,02±2,72
IL1α	44,5±6,0	49,4±6,02	59,2±8,1	268,12±36,51	82,24±11,95	101,13±14,2
IL-1RA	3755,3±268,8	2335,3±39,1	2881,2±256,0	5652,2±258,41	3748,9±313,4	3774,2±394,8

Примечание – отличия статистически достоверны от показателей линии резекции (7–10 см от полипа или опухоли) по критерию Стьюдента, p<0,05

Найдено, что слизистая оболочка толстой кишки при поверхностном хроническом колите характеризовалась высоким уровнем натуральных киллеров, цитотоксических (CD3+CD8+) и Т-лимфоцитов с рецепторами γδ, но угнетением В-клеточного звена иммунитета. Обратная тенденция наблюдалась при раках. Полипы занимали промежуточное положение (рис. 1).

Представляло особый интерес изучение тканевого цитокинового спектра. Цитокины, как известно, являются главными продуктами иммунокомпетентных клеток, которые, с одной стороны, влияют на функции этих клеток с усилением их противоопухолевой активности, а с другой – стимулируют рост опухоли.

Мы изучили уровень тканевых цитокинов (IL-2, TNF-α, IL-6, IL-8, IL-10, IL-1, IL-1RA) в опухоли и в окружающих тканях (табл. 2).

В основном все изученные цитокины в аденокарциноме имели высокий уровень, кроме IL-10. Так, содержание IL-2, IL-6, IL-8, IL-1α в ткани опухоли было выше в 2–4 раза, чем в перитуморальной зоне и в 3–5 раз по сравнению с зоной резекции. При этом в области линии резекции уровень IL-8 статистически достоверно был ниже в 2 раза по сравнению с перитуморальной зоной (табл. 2).

В полипе, а также вокруг него (1–3 см), снижено содержание IL-2 (на 43,0 и 44,0% соответственно, p<0,05), продуцентами которого являются Т-хелперно-индукторные лимфоциты. Несмотря на их высокое количество в аденоме, эти клетки, по всей вероятности, оказались функционально не состоятельны для реализации специфической иммунной защиты. Кроме того, в аденоме отмечен низкий уровень IL-6 (на 48,0%) и относительно высокий IL-1RA (p<0,05). Отмечено разнонаправленное содержание тканевого IL-10. Так, его уровень в доброкачественной опухоли был выше на 27,0%, а в 1–3 см от неё – ниже на 21,0%. Такая же тенденция наблюдалась и для IL-1RA – в опухоли его было выше на 30,0%, а в прилегающей зоне ниже на 19,0%. Таким образом, в ткани аденомы повышено содержание провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-8, IL-10, IL-1RA) (табл. 2).

Найденная прямая корреляционная зависимость между уровнем TNF-α в аденоме и в интактных тканях (r=0,72 по сравнению с 1–3 см, r=0,98 по сравнению 7–10 см, p<0,05) и между «условно здоровыми зонами» (r=0,57, p<0,05), демонстрирует, что продукция TNF-α в ткани аденомы может дистантно влиять на ее микроокружение.

Цитокиновый уровень в условно-здоровых тканях толстой кишки имел более низкие значения за исключением высокого содержания IL-2, IL-10 и IL-8 в слизистой оболочке при колите, продуцентами которых являются Т-лимфоциты, антигенпрезентирующие клетки, а также клетки эпителия кишечника.

ВЫВОДЫ

Таким образом, развитие злокачественного процесса при раке толстой кишки во многом определяется взаимовлиянием пула опухолевых и иммунокомпетентных клеток, продуктов их активности – цитокинов. Локальные иммунологические нарушения в пренеопластических тканях толстой кишки предопределяют патогенетическую инициацию рака толстой кишки. Микроокружение неоплазмы по иммунологическим параметрам является опухолевым полем, способствующим дальнейшему прогрессированию аденокарциномы толстой кишки, а при аденоматозных полипах определяет либо его злокачественную трансформацию, либо служит буферной зоной.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов, М. И. Онкология: учебник / М. И. Давыдов, Ш. Х. Ганцев.– М.: Геотар-Медиа, 2010.– 920 с. 2.
2. Ильинская, О. Н. Особенности культивируемой бактериальной микрофлоры кишечника при колоректальном канцерогенезе / О. Н. Ильинская // Креативная хирургия и онкология.– 2011.– № 4.– С. 114–117.
3. Каприн, А. Д. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность) / А. Д. Каприн, В. В. Старинский, Г. В. Петрова.– М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016.–250с.
4. Кит, О. И. Некоторые клинические особенности первично-множественного рака толстой кишки / О. И. Кит, Ю. А. Геворкян, Е. А. Никипелова, Е. М. Франциянц и др. // Современные проблемы науки и образования.– 2013.– № 2; URL: http://www.science-education.ru/108–8681.

5. Ривкин, В.Л. Сочетанная колоректальная патология / В.Л. Ривкин // Гастроэнтерология.– 2012.– № 2.– С. 50–51.
6. Хаитов, Р.М. Новые данные о строении и функционировании иммунной системы желудочно-кишечного тракта / Р.М. Хаитов, Б.В. Пинегин // Анналы хирургической гепатологии.– 2002.– Т. 2, № 2.– С. 105–110.
7. Шапошников, А.В. Колоректальный рак. Канцерогенез и онкопревенция / А.В. Шапошников.– М.: Форте принт, 2015.– 160 с. 8. Шелыгин, Ю.А., Молекулярно-генетическое исследование наследственной предрасположенности к разным формам полипоза толстой кишки / Ю.А. Шелыгин., В.Н. Кашников., С.А. Фролов // Колопроктология, научно-практический журнал.– 2013.– № 1 (43).– С. 9–14.
9. Andersen, V. Colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease: Can we predict risk? / V. Andersen, Halfvarson, U. Vogel // World. Gastroenterology.– 2012.– Vol.18, N31.– P. 4091–4094.
10. Aziz, Q. Gut microbiota and gastrointestinal health: current concept and future directions / Q. Aziz et al. // Neurogastroenterol. Motil.– 2013.– Vol.25.– P. 4–15.
11. Banchereau, J. Dendritic cells as therapeutic vaccines against cancer / J. Banchereau, A.K. Palucka // Nat Rev Immunol.– 2005; 5: 296–306.
12. Bruin, S.C. The role of clinical, pathological and molecular characteristics in colorectal cancer management / S.C. Bruin // Leiden University Repository.– 2013; 09:26. (// hdl.handle.net)
13. Chiba, T. Intraepithelial CD8+ T-cell-count becomes a prognostic factor after a longer follow-up period in human colorectal carcinoma: possible association with suppression of micrometastasis / T. Chiba, H. Ohtani, T. Mizoi, Y. Naito, E. Sato, H. Nagura, A. Ohuchi, K. Ohuchi, K. Shiiba, Y. Kurokawa, S. Satomi // Br J Cancer.– 2004; 91: 1711–1717.
14. Dadabayev, A.R. Dendritic cells in colorectal cancer correlate with other tumor-infiltrating immune cells / A.R. Dadabayev, M.H. Sandel, A.G. Menon, H. Morreau, C.J. Melief, R. Offringa, S.H.van der Burg, C. Janssen-van Rhijn, N.G. Ensink, R.A. Tollenaar, C.J. van de Velde, P.J. Kuppen // Cancer Immunol Immunother.– 2004; 53: 978–986.
15. de Visser, K.E. Paradoxical roles of the immune system during cancer development / K.E. de Visser, A. Eichten, L.M. Coussens // Nat Rev Cancer.– 2006; 6: 24–37.
16. Derry, M.M. Identifying molecular targets of lifestyle modifications in colon cancer prevention / M.M. Derry, K. Raina, C. Agarwal, R. Agarwal // Frontiers in oncology.– 2013.– Vol.3, art. 119.
17. Diederichsen, A.C. Prognostic value of the CD4+/CD8+ ratio of tumour infiltrating lymphocytes in colorectal cancer and HLA-DR expression on tumour cells / A.C. Diederichsen, J.B. Hjelmborg, P.B. Christensen, J. Zeuthen, C. Fenger // Cancer Immunol Immunother.– 2003; 52: 423–428.
18. Galon, J. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome / J. Galon, A. Costes, F. Sanchez-Cabo, A. Kirilovsky, B. Mlecnik, C. Lagorce-Pages, M. Tosolini, M. Camus, A. Berger, P. Wind, F. Zinzindohoue, P. Bruneval, P.H. Cugnenc, Z. Trajanoski, W.H. Fridman, F. Pages // Science.– 2006; 313: 1960–1964.
19. Grizzi, F. Prognostic value of innate and adaptive immunity in colorectal cancer / F. Grizzi, P. Bianchi, A. Malesci, L. Laghi // World J Gastroenterol.– 2013 January 14; 19(2) 174–184.
20. Mantovani, A. Tumor-associated as prototypic type II polarized phagocyte population: role in tumor progression / A. Mantovani, P. Allavena, A. Sica // Eur. J. Cancer.– 2004.– Vol/ 40, N11.– P. 1660–1667.
21. McLean, M.H. The inflammatory microenvironment in colorectal neoplasia / M.H. McLean, G.I. Murray, K.N. Stewart, G. Norrie, C. Mayer, G.L. Hold, J. Thomson, N. Fyfe, M. Hope, N.A. Mowat, J.E. Drew, E.M. El-Omar // PLoS One.– 2011; 6: e15366 [PMID:21249124 DOI: 10.1371/journal.pone.0015366].
22. Mei, Z. Tumor-infiltrating inflammation and prornosis in colorectal cancer: systematic review and meta-analysis / Z. Mei, Y. Liu, C. Liu, A. Cui, Z. Liang, G. Wang, H. Peng, L. Cui and C. Li // British Journal of Cancer.– 2014; 110: 1595–1605.
23. Menon, A.G. Down-regulation of HLA-A expression correlates with a better prognosis of colorectal cancer / A.G. Menon, H. Morreau, R.A. Tollenaar, E. Alphenaar, M. Van Puijenbroek, H. Putter, C.M. Janssen-Van Rhijn, C.J. Van De Velde, G.J. Fleuren, P.J. Kuppen // Lab Invest.– 2002; 82: 1725–1733.
24. Meresse, B. Innate T cell responses in human gut / B. Meresse, N. Cerf-Bensussan // Seminars in Immunology.– 2009.– Vol.21.– P. 121–129.
25. Nathan, C. Neutrophils and immunity: challenges and opportunities / C. Nathan // Nat Rev Immunol.– 2006; 6: 173–182.
26. Nosho, K. Tumour-infiltrating T-cell subsets, molecular changes in colorectal cancer, and prognosis: cohort study and literature review / K. Nosho, Y. Baba, N. Tanaka, K. Shima, M. Hayashi, J.A. Meyerhardt, E. Giovannucci, G. Dranoff, C.S. Fuchs, S. Ogino // J Pathol.– 2010; 222:350–366 [PMID: 20927778 DOI: 10.1002/ path.2774].
27. Pages, F. Effector memory T cells, early metastasis, and survival in colorectal cancer / F. Pages, A. Berger, M. Camus, F. Sanchez-Cabo, A. Costes, R. Molidor, B. Mlecnik, A. Kirilovsky, M. Nilsson, D. Damotte, T. Meatchi, P. Bruneval, P.H. Cugnenc, Z. Trajanoski, W.H. Fridman, J. Galon // N Engl J Med.– 2005; 353:2654–2666.
28. Pagès, F. Immune infiltration in human tumors: a prognostic factor that should not be ignored / F. Pagès, J. Galon, M.C. Dieu-Nosjean, E. Tartour, C. Sautès-Fridman, W.H. Fridman // Oncogene.– 2010; 29: 1093–1102 [PMID: 19946335 DOI: 10.1038/ onc.2009.416].
29. Sandel, M.H. Natural killer cells infiltrating colorectal cancer and MHC class I expression / M.H. Sandel, F.M. Speetjens, A.G. Menon, P.A. Albertsson, P.H. Basse, M. Hokland, J.F. Nagelkerke, R.A. Tollenaar, C.J. van de Velde, P.J. Kuppen // Mol Immunol.– 2005; 42: 541–546.
30. Schreiber, R.D. Cancer immunoediting: integrating immunity's roles in cancer suppression and promotion / R.D. Schreiber, L.J. Old, M.J. Smyth // Science.– 2011; 331: 1565–1570.
31. Sobin, L.H. Eds. TNMclassification of malignant tumours. 6th ed. / L.H. Sobin, Ch. Wittekind – New York (NY): John Wiley & Sons. Inc.; 2002.
32. Suzuki, A. Mature dendritic cells make clusters with T cells in the invasive margin of colorectal carcinoma / A. Suzuki, A. Masuda, H. Nagata, S. Kameoka, Y. Kikawada, M. Yamakawa, T. Kasajima // J Pathol.– 2002; 196: 37–43.
33. Tachibana, T. Increased intratumor Valpha24-positive natural killer T cells: a prognostic factor for primary colorectal carcinomas / T. Tachibana, H. Onodera, T. Tsuruyama, A. Mori, S. Nagayama, H. Hiai, M. Imamura // Clin Cancer Res.– 2005; 11: 7322–7327.
34. Tsuruyama, T. NKT cell infiltration in human colorectal cancer as a prognostic factor / T. Tsuruyama et al. // 95th General Meeting of the Japanese Society of Pathology.– 2006.
35. Yanhong Shi, Zhenfeng Li, Wei Zheng et al., Changes of immunocytic phenotypes and functions from human colorectal adenomatous stage to cancerous stage: Update / Yanhong Shi, Zhenfeng Li, Wei Zheng et al. // Immunobiology 220 (2015) 1186–1196.

ВЛАДИМИРОВА Л. Ю., АБРАМОВА Н. А., СТОРОЖАКОВА А. Э.
VLADIMIROVA LIUBOV, ABRAMOVA NATALIYA, STOROZHAKOVA ANNA

Таргетная терапия анти – EGFR моноклональными антителами в лечении колоректального рака

Цитирование: Владимирова Л. Ю., Абрамова Н. А., Сторожакова А. Э. Таргетная терапия анти – EGFR моноклональными антителами в лечении колоректального рака // Злокачественные опухоли.– 2016.– № 4, спецвыпуск 1. С.– 87–91.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1–87–91

Резюме

Значительно расширились возможности лекарственной терапии метастатического колоректального рака (мКРР) после внедрения в клиническую практику таргетных препаратов. Наибольшее значение для определения тактики лекарственного лечения мКРР имеет определение мутации генов RAS: их отсутствие является основным предиктором эффекта анти-EGFR терапии. Обсуждаются вопросы влияния других мутаций, помимо RAS, различных клинических факторов на эффективность и безопасность лечения, целесообразности удаления метастазов, последовательности и длительности применения противоопухолевых агентов. Анализ рандомизированных исследований последних лет позволяет ответить на некоторые из них.

Предпочтительно применение блокаторов EGFR в 1-й линии в сочетании с химиотерапией, но применение их во 2-й линии терапии также способствует улучшению результатов лечения. Панитумумаб и цетуксимаб имеют равную эффективность и идентичный спектр токсичности. Эффективность сочетания FOLFOX и FOLFIRI с блокаторами EGFR также схожа.

Удаление метастазов в печень после лекарственной терапии с блокаторами EGFR достоверно увеличивает показатели общей выживаемости (ОВ). Продолженная терапия блокаторами EGFR со сменой химиотерапии после прогрессирования способствует увеличению ОВ. Наличие мутации BRAF ассоциируется с неблагоприятным прогнозом независимо от статуса RAS и варианта лекарственной терапии. Нет достоверных данных о клиническом выигрыше от назначения блокаторов EGFR в дополнение к химиотерапии у пациентов старше 75 лет.

Наш опыт применения моноклональных антител к EGFR у 107 пациентов в 1–4 терапии линии по поводу мКРР согласуется с результатами приведенных исследований. Начало терапии блокаторами EGFR как на ранних, так и на более поздних этапах лечения мКРР с диким типом RAS обеспечивало удовлетворительные показатели ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП). Удаление метастазов после лекарственной терапии приводило к достоверному увеличению показателей ОВ. Продолженная терапия блокаторами EGFR со сменой линии химиотерапии после прогрессировании процесса также способствовала увеличению показателей ОВ, дальнейшее изучение данного подхода представляется целесообразным.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

метастатический колоректальный рак, дикий тип RAS, блокаторы EGFR

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Владимирова Любовь Юрьевна – д.м.н., профессор, руководитель отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «Российский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, e-mail: vlu@aaanet.ru

Абрамова Наталия Александровна – к.м.н., старший научный сотрудник отдела лекарственного лечения опухолей, ФГБУ «Российский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, e-mail: pylulkin@mail.ru

Сторожакова Анна Эдуардовна – к.м.н., врач отделения противоопухолевой лекарственной терапии № 1, ФГБУ «Российский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, e-mail: maymur@list.ru

Колоректальный рак (КРР) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний в мире, причем заболеваемость данной онкопатологией имеет тенденции к росту [1, 2]. Данная нозология считается достаточно чувствительной к противоопухолевой терапии. Вместе с тем, количество противоопухолевых агентов, активных при данном заболевании, весьма ограничен. За последние полтора десятилетия значительно расширились возможности лекарственной терапии мКРР за счет внедрения в клиническую практику таргетных препаратов – блокаторов EGFR и ингибиторов ангиогенеза.

Наибольшее значение для определения тактики лекарственного лечения мКРР имеет определение мутации генов RAS. Первым открытым предиктором ответа на анти- EGFR терапию при мКРР стала мутация гена KRAS. Ген KRAS служит одним из звеньев сигнального пути EGFR-RAS-BRAF-MEK-MAPK, регулирующего клеточную пролиферацию, ангиогенез, апоптоз и др. До 65% больных мКРР имеют опухоли с «диким» KRAS. Существует 6 видов мутаций данного гена, относящихся к КРР, в кодонах 12/13: G12A, G12V, G12D, G12C, G12S, G13D and G12R [3]. Мутации KRAS в экзоне 2 являются хорошо известным маркером отсутствия ответа на

терапию ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста (EGFR). [4, 5]

При анализе биомаркеров в исследовании PRIME терапии первой линии, в котором сравнивалась комбинация панитумумаб + FOLFOX4 и только химиотерапия FOLFOX4 у больных метастатическим колоректальным раком (мКРР), было показано, что и другие мутации RAS, помимо KRAS в экзоне 2, позволяют прогнозировать отсутствие ответа на анти- EGFR терапию. [6]

Специалистами-онкологами обсуждаются вопросы влияния других мутаций, помимо RAS (например, BRAF), различных клинических факторов, таких, например, как возраст пациента, степень распространенности метастатического процесса на эффективность и безопасность лечения, целесообразности и сроках циторедуктивных вмешательств при наличии резектабельных и условно-резектабельных метастазах колоректального рака, этапности консервативного и хирургического лечения, последовательности и длительности применения различных противоопухолевых агентов.

Среди анти-EGFR-антител в настоящее время доступны два препарата: цетуксимаб и панитумумаб. Очевидно, что пациенты, имеющие дикий тип RAS, имеют преимущество перед пациентами с наличием мутаций, для которых неэффективна терапия блокаторами EGFR, поскольку для них существует больше вариантов для эффективной противоопухолевой терапии [4,7, 8, 9].

В ряде исследований констатирована равная эффективность и идентичный специфический спектр токсичности панитумумаба и цетуксимаба [10, 11].

Получены результаты ретроспективного анализа RAS/BRAF в рамках исследования PRIME использования комбинации панитумумаб + FOLFIRI у больных мКРР первой линии и данные исследования III фазы, в котором проводилась терапия второй линии комбинацией панитумумаб + FOLFIRI по сравнению с только химиотерапией FOLFIRI (NCT00508404). Подтверждено, что мутации RAS оказывают влияние на соотношение пользы и рисков использования панитумумаба у больных мКРР. В обоих анализах также было высказано предположение о том, что мутации BRAF также ассоциируются с неблагоприятным прогнозом, вне зависимости от получаемой терапии [6, 12, 13].

В многоцентровом открытом исследовании II фазы 20060314 с одной группой пациентов, в котором проспективно оценивалось влияние статуса KRAS на объективный ответ опухоли у пациентов с мКРР, получающих первую линию терапии панитумумабом в комбинации с FOLFIRI [14], данные анализировали в зависимости от статуса RAS/BRAF опухоли. Полные и частичные ответы более часто регистрировались у пациентов, экспрессировавших RAS дикого типа, по сравнению с экспрессировавшими мутации RAS, а также у пациентов, экспрессировавших RAS дикого типа/BRAF дикого типа, по сравнению с экспрессировавшими мутации RAS или BRAF. Примечательно, что, у всех пациентов, имевших мутации RAS, у которых отмечался ответ на терапию, имел место дикий тип BRAF. Случаев ответа на терапию при мутации BRAF не зарегистрировано. Медианы ВБП и ОВ были достоверно больше у пациентов, экспрессировавших RAS дикого типа, по сравнению с экспрессировавшими мутации RAS, и также была больше у пациентов, экспрессировавших RAS дикого типа/BRAF дикого типа, по сравнению с экспрессировавшими мутации RAS или BRAF. Было выдвинуто предположение, что мутации BRAF ассоциируются с неблагоприятным прогнозом мКРР, вне зависимости от статуса RAS и вида терапии первой линии.

Обновленные результаты исследования PRIME III фазы демонстрируют влияние исходного возраста пациентов на эффективность и безопасность комбинации панитумумаб + FOLFOX4 по сравнению с FOLFOX4 в первой линии терапии мКРР [15]. В общей сложности, в анализ зависимости от исходного возраста было включено 505 пациентов с мКРР, экспрессировавшим RAS дикого типа. Оценивалась ЧОО, ВБП, ОВ и безопасность у пациентов с WT RAS в опухоли в зависимости от исходного возраста (<65; ≥65-≤75 и >75 лет). Медиана PFS была больше в общей популяции пациентов, получавших панитумумаб + FOLFOX4, по сравнению с получавшими только FOLFOX4 во всех подгруппах, выделенных в зависимости от возраста (11,1 и 8.7 мес, p=0,0015). Медиана OS была больше только у пациентов в возрасте <65 лет, получавших комбинацию панитумумаб + FOLFOX4 (25.8 и 21.2 мес., p=0.0158). Для пациентов старше 65 лет различия недостоверны.

Частота серьезных и связанных с проводившихся терапией серьезных НЯ возрастала с увеличением возраста, особенно в группе комбинации панитумумаб + FOLFOX4. В группе только FOLFOX4 тенденции были менее очевидными. При использовании комбинации панитумумаб + FOLFOX4 наиболее частым серьезным НЯ являлась диарея (9%) во всех оценивавшихся подгруппах, выделенных в зависимости от возраста пациентов. В группе FOLFOX4 наиболее частым серьезным НЯ рвота (4%) вне зависимости от возраста пациентов. Был сделан вывод, что комбинация панитумумаб + FOLFOX4 является эффективной и безопасной терапией первой линии у больных мКРР в возрасте ≤75 лет. В настоящее время происходит объединение данных об эффективности и безопасности применения препарата в пациентов в возрасте >75 лет.

Широко распространен в настоящее время комбинированный подход к лечению мКРР, предусматривающий сочетание лекарственной терапии в различных вариантах с циторедуктивным хирургическим вмешательством [11, 16].

Представлены данные рандомизированного контролируемого исследования по применению цетуксимаба в сочетании с химиотерапией в сравнении с химиотерапией у пациентов с нерезектабельными метастазами в печени [17]. В исследование вошли 138 пациентов. Частота резекции метастазов в печени (R0) составила в группе с цетуксимабом составила 25.7%, без цетуксимаба – 7.4% (p=0.01). Пациенты в группе с цетуксимабом демонстрировали более частый объективный ответ (57.1% v 29.4%; P _ .01), более высокую 3-летнюю выживаемость (41% v 18%; P .013) и медиану ОВ (30.9 v 21.0 months; P .013). Помимо этого, те пациенты из группы цетуксимаба, которым была выполнена резекция метастазов, имели большую медиану выживаемости, чем пациенты без хирургического лечения (46.4 v 25.7 months; P _ .01).

С этим исследованием перекликаются результаты исследования CELIM [18, 19], которое демонстрирует увеличение выживаемости у тех пациентов с исходно нерезектабельными и условно резектабельными метастазами в печень, которым после лекарственной терапии с цетуксимабом было выполнено удаление метастазов.

Также представлен поданализ эффективностиь комбинации панитумумаба с FOLFOX4 или FOLFIRI у пациентов с мКРР и изолированными метастазами в печени в исследовании 2 фазы PLANET [20]. У больных КРР, экспрессировавших мутации RAS помимо KRAS в экзоне 2, несмотря на небольшой объем выборки, отмечалась тенденция к ухудшению исходов по сравнению с пациентами, экспрессировавшими RAS дикого типа; не регистрировалось различий при использовании комбинаций панитумумаб + FOLFOX4 и панитумумаб + FOLFIRI в качестве терапии первой линии.В этой популяции пациентов, имевших метастатическое поражение

только печени, комбинация панитумумаба и химиотерапии обеспечивала возможность достижения быстрого ответа и выполнения потенциально радикальной резекции печени. Эффективность и безопасность комбинаций панитумумаб + FOLFOX4 и панитумумаб + FOLFIRI были аналогичны.

Наш опыт лечения пациентов с резектабельными метастазами мКРР с диким типом RAS согласуется с данными рандомизированных исследований [21]. Из 39 пациентов с отдаленными метастазами мКРР, которые на различных этапах лечения были расценены как резектабельные, циторедуктивные хирургические вмешательства в сочетании с лекарственным лечением были выполнены 23 (26.4%). Двое пациентов подвергались хирургическим вмешательствам по поводу метастатического процесса неоднократно, всего по поводу метастатического процесса было выполнено 29 операций.

При поражении печени и легких варианты гемигепатэктомии, лобэктомии и билобэктомии легкого были выбраны при множественном поражении соответствующих органов (более 3), локализованных в пределах удаляемых сегментов. При наличии 1–2 остаточных метастатических очагов, при двустороннем поражении легких либо обеих долей печени объем операции ограничивался атипичными резекциями. 34.5% операций были выполнены лапароскопически.

Статистически значимые различия выявлены при сравнении общей выживаемости в подгруппах с хирургическим удалением метастазов мКРР и без такового: 13.4±1.6 и 18.7±2.3 месяцев соответственно, p=0.04838. При сравнении подгрупп с резектабельными отдаленными метастазами с наличием хирургического компонента и без него выявлена тенденция к увеличению общей выживаемости при удалении метастазов с 14.6±2.8 до 18.7±2.3 месяцев, p=0.05941. Выживаемость в подгруппе с нерезектабельными после лекарственной терапии метастазами, была достоверно ниже, чем в подгруппе с удаленными резектабельными метастазами, и составила 9.5±1.9 месяцев, p=0.03973, но при этом не выявлено статистически значимых отличий от подгруппы с резектабельными, но не удаленными метастазами.

Исследование 20050181 III фазы представляло собой рандомизированное исследование комбинации панитумумаба (в дозе 6,0 мг/кг, каждые 2 недели) + FOLFIRI по сравнению с только химиотерапией FOLFIRI в качестве лечения второй линии у пациентов, у которых отмечалось прогрессирование опухоли на фоне ранее проводившейся терапии мКРР на основе фторпиримидина или в течение 6 месяцев после ее завершения [22]. Добавление панитумумаба к режиму FOLFIRI обеспечивало увеличение ORR на 30% по сравнению с только режимом FOLFIRI у больных мКРР, экспрессировавших RAS дикого типа. Большее количество пациентов достигли уменьшения размеров опухоли на ≥30% на 8 неделе в группе комбинации панитумумаб + FOLFIRI по сравнению с группой только FOLFIRI. Данные об ответе опухоли согласно критериям RECIST подтверждают повышение противоопухолевой активности при добавлении панитумумаба к режиму FOLFIRI.Раннее уменьшение размеров опухоли ассоциировалось с улучшением PFS у больных мКРР, получающих терапию второй линии.

Нами проанализирован собственный опыт применения моноклональных антител к EGFR в 1–4 линии по поводу мКРР у 87 пациентов, проходивших лечение в 2010–2015 гг. [21, 23]. Панитумумаб и цетуксимаб вводились в стандартных дозировках в сочетании с химиотерапией. В 1-й линии анти-EGFR терапия сочеталась с режимами FOLFOX-6 и FOLFIRI. Во 2-й линии терапии были использованы комбинации цитостатиков FOLFIRI, XELOX, XELIRI, в 3-й линии – капецитабин, иринотекан, комбинация фторпиримидинов с митомицином, в ряде случаев – с бевацизумабом, в 4-й – те же варианты терапии и моноклональные EGFR-антитела в монорежиме. В 1-й линии терапии по поводу метастатического процесса блокаторы EGFR были впервые назначены 64.4% пациентов, во 2-й линии – 14.9%, в 3-й – 13.8% и в 4-й – 6.9%. Присоединение к лекарственной терапии мКРР блокаторов EGFR со 2-й и последующих линий было обусловлено сроками получения анализов на мутацию гена RAS. Ряд пациентов получали данные препараты на протяжении 2–3-й линий терапии (со сменой цитостатиков).

В результате проведения 1-й линии терапии с блокаторами EGFR объективный противоопухолевый эффект составил 58.9%, у 87.5% достигнут контроль над опухолью. Для 2-й линии терапии данные показатели составили 36.7% и 72.7%, для 3–33.3% и 86.6%, для 4–45.5% и 81.1% соответственно. Для всей группы пациентов, независимо от линии терапии, в которой впервые были назначены блокаторы EGFR, медиана ВБП составила 6.1±1.4 месяцев, медиана ОВ – 15.2±2.9 месяца, достоверных различий между подгруппами в зависимости от линии терапии не выявлено. Таким образом, начало терапии блокаторами EGFR как на ранних, так и на более поздних этапах лечения мКРР с диким типом RAS обеспечивало удовлетворительные показатели ОВ и ВБП у наших пациентов.

Что касается последовательности применения анти-EGFR препаратов и блокаторов ангиогенеза, показано, что у пациентов мКРР с диким типом RAS анти-EGFR препараты целесообразно применять именно в 1 линии терапии [24], а не после блокаторов ангиогенеза, поскольку в этом случае значительно снижается их эффективность [26].

Представлены данные рандомизированного исследования II фазы CAPRI-GOIM об эффективности цетуксимаба в комбинации с FOLFOX в качестве второй линии терапии у пациентов, которые ранее получали цетуксимаб в первой линии терапии. В группе пациентов с отсутствием мутаций в генах RAS, BRAF и PIK3CA, комбинация цетуксимаба и химиотерапии приводила к достоверному повышению выживаемости без прогрессирования [26].

Наш опыт также свидетельствует о целесообразности подобного подхода [23]. Мы выделили группу из 13 пациентов (14.9%), которым после прогрессирования процесса на фоне химиотерапии и анти-EGFR терапии была изменена линия химиотерапии, но продолжена терапия блокатором EGFR, и сравнили показатели ОВ с остальными пациентами (74), которым лечение блокатором EGFR после прогрессирования было прекращено. Выявлено достоверное увеличение медианы ОВ почти в 2 раза при продолженной терапии блокаторами EGFR: 13.4±3.3и 25.8±4.9 месяцев соответственно, p=0.04447.

Для оценки эффективности и безопасности продолжения терапии EGFR-ингибитором при мКРР с диким типом RAS после прогрессирования на 1-й линии химиотерапии со сменой цитостатиков было предпринято дополнительное исследование [27]. В исследуемую группу были включены 20 пациентов с гистологически верифицированным (аденокарцинома G2–3) мКРР с диким типом RAS, которым в 1 линии терапии мКРР вводили цетуксимаб в стандартном режиме в сочетании с режимом FOLFOX-6, а после прогрессирования процесса проводилась химиотерапия режимом FOLFIRI на фоне продолжения терапии цетуксимабом. Оценивались частота противоопухолевого ответа, выживаемость без прогрессирования (ВБП) после 1-й и 2-й линий лекарственной терапии, общая выживаемость (ОВ), токсичность 1 и 2 линий лекарственной терапии.

В результате проведения 1-й линии терапии FOLFOX-6 в сочетании с цетуксимабом в основной группе объективный про-

тивоопухолевый эффект (полная и частичная ремиссия) составил 45%, у 90.0% пациентов был достигнут контроль над опухолью. В результате проведения 2-й линии терапии объективный противоопухолевый эффект (частичная ремиссия) составил 20,0%, у 85.0% пациентов был достигнут контроль над опухолью. Нежелательные явления, связанные с лекарственной терапией, были стандартны для использованных препаратов, увеличения специфичной для блокаторов EGFR токсичности во 2 линии не выявлено. Медианы ВБП у пациентов с мКРР после 1-й и 2-й линий терапии составили 12,2±2,6 и 7.5±1,2 месяцев соответственно. ОВ у пациентов с продолженной терапией цетуксимабом составила 29.0±3.4 месяцев. В настоящее время проводится сравнительный анализ эффективности продолженной терапии блокаторами EGFR со сменой линии химиотерапии и полной смены терапии.

Подобный подход существенно расширяет терапевтические возможности при мКРР без дополнительных лекарственных агентов и увеличения токсичности проводимого лечения. Мы полагаем, что при продолженной терапии блокаторами EGFR происходит более полная реализация их терапевтических возможностей, а эффективное применение в последующих линиях терапии других таргетных препаратов, цитостатиков и их комбинаций способствует увеличению продолжительности жизни пациентов при мКРР с диким типом RAS.

Таким образом, современные подходы к применению блокаторов EGFR при мКРР на можно свести к следующему. У пациентов с мКРР с диким типом генов RAS, блокаторы EGFR должны применяться в 1-й линии в сочетании с химиотерапией (FOLFOX, FOLFIRI). Эффективность и токсичность панитумумаба и цетуксимаба идентичны. Эффективность сочетания комбинаций FOLFOX и FOLFIRI с блокаторами EGFR идентична. Удаление метастазов в печень после лекарственной терапии с блокаторами EGFR достоверно увеличивает показатели ОВ. Продолженная терапия блокаторами EGFR со сменой химиотерапии после прогрессирования может быть дополнительной возможностью увеличить показатели ОВ, длительность лечения блокаторами EGFR для данной группы пациентов нуждается в дальнейшем изучении. Наличие мутации BRAF предположительно ассоциируется с неблагоприятным прогнозом независимо о статуса RAS и варианта лекарственной терапии. Пока нет достоверных данных о преимуществе назначения блокаторов EGFR в сочетании с химиотерапией перед химиотерапией для пациентов старше 75 лет. Наш собственный опыт лечения мКРР с диким типом RAS согласуется с результатами современных рандомизированных исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Беляева А. В. Мутации в гене K-ras у больных колоректальным раком: эпидемиология и клиническое значение: автореф. дис. канд. мед. наук.– Санкт-Петербург, 2012.– 23 с.
2. Jemal A. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin.– 2011.– Vol. 2.– № 61.– P. 69–90.
3. Herbst, RS, Shin, DM. Monoclonal antibodies to target epidermal growth factor receptor-positive tumors. A new paradigm for cancer therapy. Cancer. 2002;94:1593–1611.
4. Amado R., Wolf M., Peeters M. et al. Wild-Type KRAS Is Required for Panitumumab Efficacy in Patients With Metastatic Colorectal Cancer. J Clin Oncol 2008;26:1626–1634.
5. Lin AY, Buckley NS, Lu AT, Kouzminova NB, Salpeter SR. Effect of KRAS mutational status in advanced colorectal cancer on the outcomes of anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy: a systematic review and meta-analysis. Clin. Colorectal Cancer.2011;10:63–69.
6. Douillard J. Y., Kelly S. Oliner, Salvatore Siena et al. Panitumumab–FOLFOX4 Treatment and RAS Mutations in Colorectal Cancer. N Engl J Med 2013;369:1023–1034.
7. Кит О. И. Проблема колоректального рака в начале XXI века: достижения и перспективы. Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2013. Т. 23. № 3. С. 65–71.
8. Allegra C. J., Jessup J. M., Somerfield M. R. et al. American Society of Clinical Oncology provisional clinical opinion: testing for KRAS gene mutations in patients with metastatic colorectal carcinoma to predict response to anti-epidermal growth factor receptor monoclonal antibody therapy. J. Clin. Oncol. 2009. Vol. 27. № 12. P. 2091–2096.
9. Van Cutsem E., Peeters M., Siena S. et al. Open-label phase III trial of panitumumab plus best supportive care compared with best supportive care alone in patients with chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. J Clin Oncol 2007; 25: 1658–64.
10. Abramova N., Vladimirova L., Kit O. Monoclonal antibodies against EGFR-receptors in metastatic colorectal cancer (mCRC) treatment: comparative tolerability and efficacy of Panitumumab (P) and Cetuximab(C). 2014 ASCO Annual Meeting. Abstr. 1070.
11. Price T, Peeters M, Kim TW, et al. ASPECCT: a randomized, multicenter, open-label, phase 3 study of panitumumab (pmab) vs cetuximab (cmab) for previously treated wild-type (WT) KRAS metastatic colorectal cancer (mCRC). The European Cancer Congress 2013, Sep 29. Abstr. 18.
12. Karthaus M. et al. Impact of Tumour RAS/BRAF status on efficacy of first-line panitumumab + FOLFIRI in patients with metastatic colorectal cancer. Ann Oncol 2014;25(Suppl 4); iv188 (poster 549P).
13. Peeters M, Oliner KS, Price TJ, et al. Updated analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in study 20050181 of panitumumab (pmab) + FOLFIRI for 2nd-line treatment (tx) of metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol 2014;32(Suppl.). Abstract 3568.
14. Köhne CH, Hofheinz R, Mineur L, et al. First-line panitumumab plus irinotecan/5-fluorouracil/leucovorin treatment in patients with metastatic colorectal cancer. J Cancer Res Clin Oncol 2012;138:65–72).
15. Douillard JY, Siena S, Cassidy J, Tabernero J, Burkes R, Barugel M, et al. Final results from PRIME: randomized phase III study of panitumumab with FOLFOX4 for first-line treatment of metastatic colorectal cancer. Ann Oncol. 2014;25(7):1346–1355. doi: 10.1093/annonc/mdu141.
16. Douillard J, Siena S, Cassidy J et al. Randomized Phase 3 Study of Panitumumab with FOLFOX4 vs FOLFOX4 Alone as First-line

Treatment in Patients with Metastatic Colorectal Cancer: the PRIME Trial. Eur J Cancer 2009; 7(3 suppl): 10LBA.

17. Le-Chi Ye, Tian-Shu Liu, Li Ren et al. Randomized Controlled Trial of Cetuximab Plus Chemotherapy for Patients With KRAS Wild-Type Unresectable Colorectal Liver-Limited Metastases. J Clin Oncol 2013; V.31 16 june 1.

18. G. Folprecht1, T. Gruenberger, W. Bechstein et al. Survival of patients with initially unresectable colorectal liver metastases treated with FOLFOX/cetuximab or FOLFIRI/cetuximab in a multidisciplinary concept (CELIM study). Annals of Oncology 25: 1018–1025, 2014 doi:10.1093/annonc/mdu088 Published online 27 February 2014.

19. Gunnar Folprecht, Thomas Gruenberger, Wolf O Bechstein et al. Tumour response and secondary resectability of colorectal liver metastases following neoadjuvant chemotherapy with cetuximab: the CELIM randomised phase 2 trial Lancet Oncol 2010; 11: 38–47.

20. Abad A, Massuti B, Grávalos C, Escudero P et al. Phase II trial of panitumumab plus FOLFOX4 or FOLFIRI in subjects with KRAS wild-type colorectal cancer and liver-limited disease: the PLANET study. J Clin Oncol 2014;32(Suppl.). Abstract 3560.

21. Кит О. И., Владимирова Л. Ю., Абрамова Н. А. и соавт. «Применение моноклональных антител-блокаторов EGFR в лечении метастатического колоректального рака с хирургическим удалением метастазов и без него». Российский онкологический журнал № 21 (1–2), 2016, стр. 66–71.

22. Peeters M. et al. Tumour shrinkage and response outcomes during second-line panitumumab + FOLFIRI treatment Ann Oncol 2014; 25(Suppl 4): iv187–iv188 (poster 548P).

23. Кит О. И., Л. Ю. Владимирова, Н. А. Абрамова и соавт. Опыт применения моноклональных антител – блокаторов EGFR в лечении метастатического колоректального рака. Фарматека № 18(311)2015, С. 24–28.

24. Stintzing S, Jung A, Rossius L, et al. Analysis of KRAS/NRAS and BRAF mutations in FIRE-3: A randomized phase III study of FOLFIRI plus cetuximab or bevacizumab as first-line treatment for wild-type (WT) KRAS (exon 2) metastatic colorectal cancer (mCRC) patients. 2013 European Cancer Congress. Abstract 17.

25. Cascinu Stefano, Rosati Gerardo, Nasti Guglielmo et al. A phase III multicenter trial comparing two different sequences of second/third line therapy (irinotecan/cetuximab followed by FOLFOX-4 vs. FOLFOX-4 followed by irinotecan/cetuximab in K-RAS wt metastatic colorectal cancer (mCC) patients refractory to FOLFIRI/Bevacizumab. Eur. J. of Cancer, Vol.51, sup. S3 S329 (Abstr. Book ECCO-ESMO 2015).

26. Ciardiello F., Normanno N., Martinelli E, et al. Cetuximab beyond progression in RAS wild type (WT) metastatic colorectal cancer (mCRC): the CAPRI-GOIM randomized phase II study of FOLFOX versus FOLFOX plus cetuximab. Ann Oncol (2015) 26 (suppl 4): iv120-iv121.

27. L. Vladimirova, N. Abramova, O. Kit. Treatment for RAS wild-type (wt) metastatic colorectal cancer (mCRC): Continuation of anti-EGFR therapy while switching chemotherapy regimen. 2016 Gastrointestinal Cancers Symposium (ASCO). Jan 21–23, 2016, San Francisco, California, USA. Abstract N744.

НЕЧУШКИНА В. М., МОРХОВ К. Ю., КУЗНЕЦОВ В. В.
NECHUSHKINA V.M., MORKHOV K.YU., KUZNETSOV V.V.

Эволюция лечения рака тела матки

Цитирование: Нечушкина В. М., Морхов К. Ю., Кузнецов В. В. Эволюция лечения рака тела матки // Злокачественные опухоли.– 2016.– № 4, спецвыпуск 1. С.– 92–98.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1–92–98

Резюме
Статья посвящена эволюции хирургического, лучевого и лекарственного лечения рака тела матки на протяжении последних 20 лет. В ней обсуждаются результаты ключевых исследований по данной проблеме, изменившие подходы к лечению этой патологии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА
рак тела матки, лимфодиссекция, лапароскопические операции, лучевая терапия, химиотерапия

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Нечушкина Валентина Михайловна – ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: drnechushkina@mail.ru

Морхов Константин Юрьевич – ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Кузнецов Виктор Васильевич – ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва

Статью об эволюции лечения рака тела матки (РТМ) за последние 20 лет хотелось бы начать с цитаты, которой в этом году исполнилось 40 лет. В 1976 г. известный исследователь РТМ R. C. Boronow в своей работе со знаковым названием «Endometrial cancer: not a benign disease» («Рак тела матки – не доброкачественное заболевание») описал четыре распространенных «мифа» о РТМ: (1) РТМ – относительно доброкачественное заболевание; (2) оптимальный метод его лечения известен; (3) прогностические факторы определены; (4) состояние лимфатических узлов имеет незначительное прогностическое значение [1]. Несмотря на то что за последние 20 лет опубликован ряд знаковых исследований, которые существенно изменили наши позиции относительно всех ключевых аспектов лечения РТМ: хирургического, лучевого и лекарственного, эти «мифы» по сей день оказывают существенное влияние на лечение больных и клинические исследования по этой проблеме.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ

За последние 20 лет хирургическое лечение РТМ претерпело значительные изменения. Во-первых, изменились подходы к хирургическому доступу при операциях по поводу этой патологии. Первое сообщение о выполнении лапароскопической операции при РТМ появилось в 1992 г. [2]. Лапароскопический доступ применяют для выполнения как лапароскопически-ассистированных, так и тотальных лапароскопических пангистерэктомий. Логическим продолжением лапароскопических вмешательств при РТМ стали робот-ассистированные операции. По сравнению с лапаротомным доступом лапароскопический снижает риск осложнений со стороны операционной раны и послеоперационного пареза кишечника, длительность пребывания в стационаре и общую стоимость лечения, а также ускоряет послеоперационную реабилитацию и повышает качество жизни больных [3]. У больных, которым проводят послеоперационную ЛТ, лапароскопические вмешательства сопровождаются более низкой частотой спаечной болезни и лучевых повреждений кишечника [4].

В настоящее время проведено несколько рандомизированных исследований лапароскопических операций при РТМ. Наиболее крупным и известным является рандомизированное исследование LAP II, проведенное Гинекологической исследовательской группой (GOG) и впервые опубликованное в 2006 г. [5]. Лапаротомные вмешательства выполнены 920 больным, лапароскопические – 1696. Частота конверсии составила 26%. В 15% случаев конверсия была обусловлена плохой визуализацией операционного поля, в 4% случаев – диссеминацией РТМ, в 3% случаев – интраоперационным кровотечением. Медиана числа удаленных лимфатических узлов в лапароскопической и лапаротомной группах была одинаковой. Общая частота осложнений в лапаротомной группе составила 7,6%, в лапароскопической – 9,5%. Лапароскопические вмешательства были дольше лапаротомных, однако больные, перенесшие лапароскопические вмешательства, быстрее выписывались из стационара. Частота рецидивов РТМ через 3 года после лечения составила 11,4% в лапароскопической и 10,2% в лапаротомной группе, 5-летняя общая выживаемость была одинаковой в обеих группах и составила 89,8% [6].

Если исследование LAP II и аналогичные работы поставили точку в дискуссиях о возможности лапароскопических операций при РТМ, то дискуссии относительно объема хирургического вмешательства, а именно оценки состояния регионарных лимфатических узлов при РТМ I клинической стадии не прекращаются на протяжении трех последних десятилетий.

Основные исследования лимфогенного метастазирования РТМ пришлись на 70–80-е гг. прошлого столетия. В нашей стране они связаны с именем ярчайшего представителя

отечественной онкогинекологии профессора Я.В. Бохмана, опубликовавшего в 1976 г. монографию «Метастазы рака матки» [7]. Наиболее значимой зарубежной работой можно считать исследование GOG 33 [8]. Отечественные и зарубежные исследователи пришли к одинаковым выводам: вероятность поражения лимфатических узлов при РТМ зависит от факторов риска, наиболее значимыми из которых являются глубина инвазии миометрия и степень дифференцировки опухоли, и впервые подчеркнули два важнейших принципа вмешательств на регионарных лимфатических узлах при РТМ. Во-первых, они должны быть адекватными для суждения о состоянии лимфатических узлов. Во-вторых, хирург не должен определять показания к лимфодиссекции по результатам интраоперационной пальпации лимфатических узлов, поскольку макрометастазы выявляются менее чем у 10% больных РТМ с лимфогенными метастазами, а пальпация регионарных лимфатических узлов через брюшину зачастую не позволяет выявить их изменения даже при наличии метастазов [8]. Последнее наблюдение является крайне важным с практической точки зрения, поскольку ставит под сомнение информативность предоперационной визуализации, интраоперационной ревизии и случайной биопсии регионарных лимфатических узлов у большинства больных РТМ. Важность адекватной лимфодиссекции подтвердил более поздний анализ, проведенный в 2007 г., который продемонстрировал, что чем больше число удаленных лимфатических узлов, тем точнее оценка распространения опухоли [9]. Согласно результатам этого исследования, удаление 21–25 лимфатических узлов статистически значимо повышало вероятность обнаружения единичных метастазов. Удаление более 25 лимфатических узлов не приводило к дальнейшему росту частоты выявления метастазов [9].

Результаты исследований лимфогенного метастазирования РТМ поставили целый ряд вопросов. Имеет ли лимфодиссекция при РТМ терапевтическое значение? Нужно ли выполнять лимфодиссекцию всем больным РТМ? Какой объем вмешательств на регионарных лимфатических узлах следует считать оптимальным?

Первыми знаковыми работами, посвященными хирургическому лечению РТМ, за последние 20 лет, о которых хотелось бы сказать, являются два рандомизированных исследования лимфодиссекции при РТМ: исследование MRC ASTEC и итальянское исследование, проведенное Benedetti Panici P. и соавт.

В многоцентровое исследование MRC ASTEC, проведенное группой ASTEC (A Study in the Treatment of Endometrial Cancer – изучение результатов лечения рака тела матки), были включены 1408 больных РТМ I клинической стадии [10]. После рандомизации 704 больным выполнено стандартное вмешательство (экстирпация матки с придатками, смывы из брюшной полости, пальпация лимфатических узлов), еще у 704 больных стандартное вмешательство дополнено тазовой лимфодиссекцией. Затем больные с промежуточным и высоким риском прогрессирования РТМ (низкодифференцированные опухоли IA – IB стадий, любые опухоли IC стадии по классификации FIGO (1988 г.), РТМ с распространением на эндоцервикальные железы, серозный и светлоклеточный РТМ), за исключением больных с верифицированными метастазами в лимфатических узлах, были включены в рандомизированное исследование адъювантного дистанционного облучения малого таза (ДОМТ). Внутриполостная лучевая терапия (ВЛТ) проводилась по показаниям, принятым в каждом из учреждений – участников исследования. Медиана периода наблюдения составила 37 мес. Абсолютные различия 5-летней общей выживаемости составили 1% в пользу стандартного лечения, абсолютные различия 5-летней безрецидивной выживаемости – 6% в пользу стандартного лечения [10].

Это исследование подверглось серьезной критике, поскольку у 8% больных из группы, где лимфодиссекция ограничивалась только тазом, по разным причинам не была выполнена (авторы проводили анализ в соответствии с назначенным вмешательством). Кроме того, у 8% больных, рандомизированных для проведения дистанционной лучевой терапии (ДЛТ), ее по разным причинам не проводили. ДОМТ проводили по тем показаниям, по которым у больных после лимфодиссекции, не выявившей метастазов в лимфатических узлах, его обычно не проводят. Центрам, участвовавшим в этом исследовании, было разрешено проводить ВЛТ по своему усмотрению, независимо от рандомизации больной. У 30,4% больных в исследовании число удаленных лимфатических узлов не превысило 9 (медиана числа удаленных лимфатических узлов составила 12), еще почти у 3% больных число удаленных лимфатических узлов было не известно. Между тем, по данным клиники Мейо, среднее число лимфатических узлов, удаляемых при РТМ, составляет 47 (33 тазовых и 14 поясничных) [11].

Больные в исследовании MRC ASTEC были разделены на три группы: (1) низкого риска прогрессирования РТМ (высоко- и умереннодифференцированные опухоли IA – IB стадий); (2) промежуточного / высокого риска прогрессирования РТМ (низкодифференцированные опухоли, серозный и светлоклеточный РТМ IA – IB стадий, все опухоли IC – IIA стадий); (3) РТМ поздних стадий (любое распространение опухоли за пределы тела матки, соответствующее IIB – IV стадиям). Частота метастазов в тазовых лимфатических узлах в этих группах составила 2, 8 и 21% соответственно. При аналогичном разделении по группам риска больных из клиники Мейо показано, что частота метастазов достигла 4; 21 и 48%. В исследовании MRC ASTEC метастазы в поясничных лимфатических узлах выявлены только у 5,6% больных с поражением тазовых лимфатических узлов. При выполнении поясничной лимфодиссекции в клинике Мейо этот показатель составил 61% (54, 60 и 63% при анализе по группам риска соответственно). Это подтверждает необходимость тщательного выполнения лимфодиссекции при РТМ [11].

Последующая рандомизация для проведения ЛТ, проведенная в исследовании MRC ASTEC, дополнительно усложняет интерпретацию полученных результатов. Существенным аспектом является отсутствие поясничной лимфодиссекции как компонента хирургического вмешательства, важность которой продемонстрировали не только исследователи из клиники Мейо, но и ряд других авторов [11–13].

Еще одно рандомизированное исследование тазовой лимфодиссекции при РТМ проведено в Италии [14]. В него были включены 514 больных РТМ I клинической стадии. После рандомизации 250 больным была выполнена экстирпация матки с придатками, у 264 больных она дополнена тазовой лимфодиссекцией. Медиана числа удаленных лимфатических узлов была существенно выше, чем в исследовании MRC ASTEC, и составила 30. Тазовая лимфодиссекция статистически значимо повышала точность определения стадии РТМ: метастазы в лимфатических узлах были выявлены у 13,3% больных в группе лимфодиссекции и лишь у 3,2% больных в группе без нее ($p < 0,001$). Медиана периода наблюдения составила 49 мес. Как и в исследовании MRC ASTEC, авторы проводили анализ в соответствии с назначенным вмешательством. Нестандартизованный риск смерти и прогрессирования РТМ у больных, которым была выполнена тазовая лимфодиссекция и которым она не выполнялась, статисти-

чески значимо не различался: отношение рисков (ОР) для прогрессирования РТМ 1,10, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,70–1,71 (p = 0,68); для смерти – 1,20 (0,70–2,07) (p = 0,50). Не было отмечено статистически значимых различий 5-летней безрецидивной и общей выживаемости больных, которые составили 81,0 и 85,9% в группе лимфодиссекции и 81,7 и 90,0% в группе без лимфодиссекции соответственно. Поясничную лимфодиссекцию в этом исследовании выполняли по усмотрению хирурга (она выполнена 26% больных, у 10% из них выявлены метастазы в поясничных лимфатических узлах). Аналогичным образом, по усмотрению лечащего врача, назначали адъювантную ЛТ. Группы не различались по частоте проведения адъювантной ЛТ, однако, как она влияла на выживаемость больных, не известно, поскольку не была стандартизована [14].

И исследование MRC ASTEC, и исследование Benedetti Panici P. и соавт. подверглись критике, в том числе за большое число больных с низким риском прогрессирования. Однако, по-видимому, при РТМ это неизбежно, поскольку примерно половина всех больных имеют низкий риск прогрессирования. Это и создает миф о том, что «РТМ – относительно доброкачественное заболевание». Продемонстрировать преимущества лимфодиссекции даже в группе низкого риска, по-видимому, можно. Однако для этого нужно включить в рандомизированное исследование десятки тысяч больных. Так, в ретроспективном исследовании роли ЛТ и лимфодиссекции при РТМ ранних стадий с применением базы данных SEER Национального института рака США было отмечено статистически значимое повышение 5-летней общей выживаемости в группе низкого риска при выполнении лимфодиссекции, однако исследуемая группа составила 39 666 больных, а абсолютные различия выживаемости – 1% [15]. Такие различия вряд ли можно считать клинически значимыми, и лимфодиссекция не нужна больным РТМ с низким риском прогрессирования, что отражено в опубликованных в 2015 г. рекомендациях согласительной конференции по диагностике, лечению и наблюдению за больными РТМ, проведенной ESMO, ESGO и ESTRO [16]. Однако эти данные объясняют трудности проведения любых клинических исследований при РТМ.

Диагностическая роль лимфодиссекции при РТМ признается подавляющим большинством авторов, что нашло свое отражение в последнем отчете FIGO [17]. Терапевтическое значение лимфодиссекции, которое ставят под сомнение рандомизированные исследования MRC ASTEC и Benedetti Panici P. и соавт., бесспорно у больных с метастазами. По данным многофакторного анализа, неудаленные макрометастазы в лимфатических узлах является значимым фактором, повышающим вероятность смерти от РТМ в 6,85 раза [18]. Ряд авторов отмечают улучшение выживаемости при выполнении лимфодиссекции у больных РТМ без метастазов в лимфатических узлах. Так, в 2005 г. была опубликована работа Cragun J.M. и соавт. [19]. Они изучили результаты лечения 509 больных РТМ I – IIA стадий, которым выполняли тазовую и поясничную лимфодиссекцию в разных объемах и отметили повышение 5-летней общей выживаемости больных низкодифференцированным РТМ, у которых было удалено более 11 тазовых лимфатических узлов, по сравнению с больными, у которых было удалено менее 11 тазовых лимфатических узлов [19]. При низкой степени дифференцировки, инвазии более половины толщины миометрия, серозном и светлоклеточном РТМ 5-летняя общая выживаемость при удалении более 11 тазовых лимфатических узлов составила 82%, при удалении менее 11–64%. Повышение выживаемости больных при удалении большого числа лимфатических узлов может быть объяснено как повышением точности определения стадии, так и удалением лимфатических узлов с микрометастазами, не выявляемыми при стандартном гистологическом исследовании. Это демонстрирует более ранняя работа Girardi F. и соавт., которые выполнили тазовую лимфодиссекцию 76 больным РТМ [20]. Среднее число удаленных лимфатических узлов составило 37, частота метастазов – 36%. Удаленные лимфатические узлы подвергались тщательному гистологическому исследованию. В 37% случаев размеры метастазов были менее 2 мм [20].

Высокая частота микрометастазов и большое число больных РТМ с низким риском прогрессирования объясняют, почему выявление лимфогенных метастазов при РТМ носит характер «поиска иголки в стоге сена» [21], а также почему частота поражения регионарных лимфатических узлов, по данным литературы, невысока. Практически хрестоматийными и постоянно цитируемыми являются данные исследования GOG 33 о том, что частота метастазов в регионарных лимфатических узлах при РТМ I клинической стадии составляет 11%, а частота изолированного поражения поясничных лимфатических узлов только 2% [8]. Именно на эти цифры ссылаются противники поясничной лимфодиссекции при РТМ. Однако их нельзя рассматривать в отрыве от контекста. По данным Я.В. Бохмана, частота метастазов в тазовых лимфатических узлах при низкодифференцированном РТМ составляет 27%, по данным Creasman W.T. и соавт.– 18%, при опухолях с глубокой инвазией миометрия 34 и 25% соответственно [7; 8]. При низкодифференцированных опухолях с глубокой инвазией миометрия частота поражения тазовых и поясничных лимфатических узлов достигает 34 и 23% соответственно [8]. Эта группа рассматривается как группа высокого риска лимфогенных метастазов, в которой согласно рекомендациям согласительной конференции ESMO, ESGO и ESTRO показана тазовая и поясничная лимфодиссекция [16].

В 2010 г. были опубликованы результаты исследования SEPAL (Survival Effect of Para-Aortic Lymphadenectomy in endometrial cancer – влияние поясничной лимфаденэктомии на выживаемость больных РТМ) [12]. В это нерандомизированное исследование была включена 671 больная РТМ, получавшая лечение в двух японских онкологических центрах. В одном центре больным выполняли тазовую лимфодиссекцию, в другом – тазовую и поясничную. В группах промежуточного и высокого риска прогрессирования РТМ после операции проводили химиотерапию (ХТ) или ЛТ. Общая выживаемость больных, которым выполняли тазовую и поясничную лимфодиссекцию, была статистически значимо выше таковой больных, которым выполняли только тазовую лимфодиссекцию (ОР 0,53; 95% ДИ 0,38–0,76; p = 0,0005). Та же закономерность отмечена в группе больных промежуточного и высокого риска прогрессирования РТМ. Общая выживаемость больных с низким риском прогрессирования РТМ не зависела от объема лимфодиссекции. Согласно результатам многофакторного анализа, при промежуточном и высоком риске прогрессирования РТМ тазовая и поясничная лимфодиссекция статистически значимо снижала риск смерти от РТМ по сравнению с тазовой лимфодиссекцией (ОР 0,44; 95% ДИ 0,30–0,64; p < 0,0001). При анализе результатов лечения 328 больных с промежуточным и высоким риском прогрессирования РТМ, которым после операции проводили адъювантную ХТ или ЛТ, показано, что общую выживаемость больных статистически значимо повышали тазовая и поясничная лимфодиссекция и ХТ [12]. Это и аналогичные исследования склонили участников согласительной конференции ESMO, ESGO и ESTRO к рекомендации о том, что если при РТМ имеются показания к лимфодиссекции, она должна захватывать обе регионарные зоны [16].

Рекомендации согласительной конференции ESMO, ESGO и ESTRO отразили еще одно принципиальное изменение подхода к лечению РТМ, произошедшее за последние десятилетия [16]. Если 10–20 лет назад в нашей стране и в Европе при РТМ ранних стадий было принято выполнять экстирпацию матки с придатками и затем оценивать риск по результатам послеоперационного гистологического исследования и назначать адъювантное лечение, то сейчас рекомендуется оценивать риск дважды: до операции, ориентируясь на гистологический тип, степень дифференцировки и глубину инвазии, для планирования лимфодиссекции и после операции для планирования адъювантного лечения с учетом состояния удаленных лимфатических узлов. Таким образом, сегодня при РТМ I клинической стадии, согласно последним европейским рекомендациям, при низком риске лимфогенных метастазов (высоко- и умереннодифференцированные опухоли с инвазией менее половины толщины миометрия) лимфодиссекцию не выполняют; при высоком риске (низкодифференцированные опухоли с инвазией более половины толщины миометрия) всем больным показана тазовая и поясничная лимфодиссекция; при промежуточном риске (низкодифференцированные опухоли с инвазией менее половины толщины миометрия, высоко- и умереннодифференцированные опухоли с инвазией более половины толщины миометрия) лимфодиссекция возможна с диагностической целью (при этом если лимфодиссекцию выполняют, удаляют лимфатические узлы обеих регионарных групп).

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Изменения хирургических подходов к лечению РТМ за последние 20 лет нашли свое отражение в изменениях в подходах к адъювантной ЛТ. Основные рандомизированные исследования ДОМТ при РТМ ранних стадий были проведены более 20 лет назад. Ни исследование PORTEC, ни исследование GOG 99 не продемонстрировало повышения выживаемости при проведении ДОМТ при РТМ I стадии [22; 23]. И наконец, в 2009 г. были опубликованы результаты рандомизированного исследования MRC ASTEC и NCIC CTG EN.5 (точнее это были два исследования, проведенных по одним критериям группой ASTEC и Национальным институтом рака Канады) [24]. Участники этого исследования подвергались рандомизации дважды: в первой части исследования авторы изучали влияние тазовой лимфодиссекции, а во второй – влияние адъювантной ЛТ на выживаемость больных РТМ. Во вторую часть исследования были включены 905 больных низкодифференцированным РТМ IA – IB стадий, РТМ IC – IIA стадий независимо от степени дифференцировки, а также папиллярным серозным и светлоклеточным РТМ I – IIA стадий (FIGO, 1988 г.). Выполнение тазовой лимфодиссекции было необязательным, проведение ВЛТ оставляли на усмотрение лечащего врача. Из 452 больных, рандомизированных в группу ДОМТ (до суммарной очаговой дозы 40–46 Гр), ЛТ была проведена 92% больных. Из 453 больных, рандомизированных в группу наблюдения, 2% больных было проведено ДОМТ (авторы проводили анализ в соответствии с назначенным лечением). Авторы не выявили статистически значимых различий 5-летней общей (84,0% по сравнению с 84,0%) и безрецидивной (85,3% по сравнению с 84,7%) выживаемости, а также 5-летней выживаемости, определяемой РТМ (89,0% по сравнению с 90,0%), между группами больных, которым проводили ДОМТ и которых наблюдали соответственно. Выживаемость не различалась даже в группах промежуточного и высокого риска прогрессирования. В группе ДОМТ существенно чаще наблюдались ранние (57% по сравнению с 27%) и поздние (61% по сравнению с 45%) осложнения лечения. Авторы исследования пришли к заключению, что не следует рекомендовать адъювантное ДОМТ в качестве стандарта лечения больных РТМ ранних стадий с промежуточным и высоким риском прогрессирования [24].

Последние 20 лет изучения роли ЛТ в лечении РТМ можно назвать периодом подведения итогов рандомизированных исследований, проведенных ранее, и обобщений. На это время пришлась публикация целого ряда крупных ретроспективных анализов и метаанализов.

Знаковым стал метаанализ, опубликованный в 2007 г., в который были включены 7 рандомизированных исследований [25]. В нем впервые было показано, что ДОМТ повышало риск смерти при низком риске прогрессирования РТМ (опухоли IA стадии, высоко- и умереннодифференцированные опухоли IB стадии; FIGO, 1988 г.) (ОР 0,71; 95% ДИ 0,52–0,96). ДОМТ не влияло на общую выживаемость больных при промежуточном риске прогрессирования (высоко- и умереннодифференцированный РТМ IC стадии, низкодифференцированный РТМ IB стадии; FIGO, 1988 г.) (ОР 0,97; 95% ДИ 0,69–1,35) и статистически значимо (на 10%) повышало 5-летнюю общую выживаемость больных при высоком риске прогрессирования РТМ (низкодифференцированные опухоли IC стадии; FIGO, 1988 г.) (ОР 1,76; 95% ДИ 1,07–2,89). Кроме того, ДОМТ меняло характер прогрессирования РТМ, статистически значимо повышая риск отдаленных метастазов [25].

В 2012 г. были впервые опубликованы аналогичные результаты рандомизированного исследования [26]. В этой работе были повторно проанализированы результаты лечения больных, включенных в исследование Aaldders J. и соавт., опубликованного в 1980 г. [27]. В него были включены 540 больных РТМ I стадии, которым была выполнена экстирпация матки с придатками и проведена послеоперационная ВЛТ. Лимфодиссекцию больным не выполняли. После рандомизации одной группе больных проводили ДОМТ до суммарной очаговой дозы 40 Гр, вторую группу больных наблюдали [27]. К моменту публикации 2012 г. медиана периода наблюдения за больными составила 21 год. Статистически значимых различий общей и безрецидивной выживаемости между группами ДОМТ и наблюдения выявлено не было, хотя ДОМТ статистически значимо снижало риск рецидивов и регионарных метастазов. Между тем, в возрасте моложе 60 лет ДОМТ статистически значимо повышало риск смерти (ОР 1,36; 95% ДИ 1,06–1,76), в первую очередь за счет статистически значимо более частого развития метахронных опухолей (ОР 1,9; 95% ДИ 1,23–3,03). В заключение авторы указали, что не следует рекомендовать ДОМТ больным РТМ I стадии, особенно в возрасте моложе 60 лет [26].

Аналогичные данные были опубликованы нами в 2014 г. [28]. В исследование включены 560 больных раком тела матки I – II стадий, которым проведено хирургическое лечение или хирургическое лечение в сочетании с адъювантной ЛТ. Показано, что адъювантная ДЛТ и СЛТ не улучшают общую и безрецидивную выживаемость больных раком тела матки I стадии. Выявлено, что существует некое пороговое значение возраста больных, при превышении которого статистически значимое влияние ЛТ на общую и безрецидивную выживаемость в старшей возрастной группе исчезает. Для больных РТМ I стадии оно составило 58 лет. У больных РТМ молодой возрастной группы, которым проводили ДЛТ или СЛТ, как общая, так и безрецидивная выживаемость была статистически значимо ниже, чем в группе наблюдения. Так, у больных РТМ I стадии в возрасте 58 лет и моложе 5-летняя общая выживаемость в группе наблюдения составила 95,8 ± 1,5%, в группе ДЛТ – 89,8 ± 3,9% (p = 0,037), у больных в возрасте

старше 58 лет – 85,1 ± 3,0 и 74,6 ± 4,5% соответственно (p > 0,05). Аналогичные показатели 5-летней безрецидивной выживаемости составили 91,7 ± 2,1 и 83,1 ± 4,9% (p = 0,002); 81,0 ± 3,3 и 70,6 ± 4,7% соответственно (p > 0,05) [28].

Чтобы понять причины снижения общей и безрецидивной выживаемости молодых больных РТМ при проведении ДЛТ или СЛТ, нами был изучен кумулятивный риск возникновения метахронных опухолей и смерти от причин, не связанных с основным заболеванием. Показано, что проведение ДЛТ или СЛТ самостоятельно или в сочетании с гормонотерапией у больных РТМ I стадии в возрасте 58 лет и моложе статистически значимо повышало этот показатель по сравнению с больными той же возрастной группы, которым проводили гормонотерапию или не проводили дополнительного противоопухолевого лечения, причем риск нарастал с увеличением периода наблюдения: 7,6 и 4,5% через 5 лет и 18,4 и 13,6% через 10 лет соответственно (p = 0,010). В старшей возрастной группе наблюдалась обратная зависимость: кумулятивный риск был выше в объединенной группе наблюдения и гормонотерапии, что можно объяснить отказом от проведения адъювантной ЛТ у наиболее соматически отягощенных пожилых больных и более высоким риском смерти от причин, не связанных с основным заболеванием, в этой группе (полученные различия не достигли статистической значимости). Частота метахронных опухолей у больных РТМ I стадии в возрасте 58 лет и моложе за период наблюдения, по нашим данным, была одинаковой и составила 6,8% в группе ЛТ, проводимой самостоятельно или в сочетании с гормонотерапией, и 7,0% в группе наблюдения и гормонотерапии. С одной стороны, медианы периода наблюдения за живыми больными 11,9 года, по-видимому, было недостаточно для выявления роста частоты метахронных опухолей. С другой стороны, статистически значимые различия в величине кумулятивного риска смерти могут объясняться наличием других отдаленных последствий ЛТ, которые реализуются в течение длительного времени и влияют на выживаемость больных с большой ожидаемой продолжительностью жизни, т.е. больных молодого возраста [29].

Согласно данным последнего Кокрановского обзора, посвященного адъювантной ЛТ при РТМ I стадии, ДОМТ снижает риск рецидивов и регионарных метастазов РТМ, но не оказывает статистически значимого влияния на общую выживаемость и выживаемость, определяемую РТМ. При этом проведение ДОМТ сопряжено с клиническим и статистически значимым повышением частоты осложнений и снижением качества жизни [30]. Несмотря на это, авторы отмечают, что данных для того, чтобы судить о неэффективности ДЛТ при РТМ I стадии, относящемся к группе высокого риска прогрессирования – согласно исследованиям PORTEC и GOG 99, это низкодифференцированные опухоли IC стадии (FIGO, 1988 г.) [22, 23] – все же недостаточно [30].

Как уже отмечалось выше, в последние десятилетия на показания к проведению адъювантной ЛТ сильно повлияло выполнение лимфодиссекции, поскольку при РТМ ранних стадий большинство прогностически неблагоприятных факторов реализуются посредством поражения регионарных лимфатических узлов [31]. Согласно классическим работам, к таким факторам относятся гистологический тип, степень дифференцировки и размер опухоли, а также ее переход на шейку матки [8, 32, 33]. Это нашло свое отражение в рекомендациях согласительной конференции ESMO, ESGO и ESTRO [16]. Если лимфодиссекция исключила поражение регионарных лимфатических узлов, то прогрессирование при РТМ I стадии в виде регионарных метастазов наблюдается редко, а проявляется в большинстве случаев рецидивами в культе влагалища и отдаленными метастазами [22; 34; 35]. По данным исследований GOG 99 и PORTEC, ДОМТ обеспечивало местнорегионарный контроль болезни в первую очередь за счет снижения частоты рецидивов в культе влагалища (в группах наблюдения на их долю приходилось 75% случаев местнорегионарного прогрессирования РТМ) [22; 23].

Все это стимулировало исследования адъювантной ВЛТ при РТМ ранних стадий. Крайне важным стало рандомизированное исследование PORTEC-2, результаты которого были опубликованы в 2010 г. [36]. В это исследование были включены 427 больных РТМ, которым выполнена экстирпация матки с придатками и, как и в исследовании PORTEC, не выполнялась лимфодиссекция. Критериями включения были возраст старше 60 лет и высоко- или умереннодифференцированный РТМ IC стадии, возраст старше 60 лет и низкодифференцированный РТМ IB стадии, а также РТМ IIA стадии, за исключением низкодифференцированных опухолей с глубокой инвазией миометрия (FIGO, 1988 г.). Как и в исследование PORTEC, в исследование PORTEC-2 не включали больных низкодифференцированным РТМ IC стадии. ВЛТ и ДОМТ оказались одинаково эффективны в снижении риска рецидивов РТМ при более низкой частоте осложнений со стороны желудочно-кишечного тракта при проведении ВЛТ. Частота рецидивов в культе влагалища в группе ДОМТ составила 1,6%, в группе ВЛТ – 1,8% (p = 0,74); частота регионарных метастазов – 0,5 и 3,8% (p = 0,02); частота рецидивов и регионарных метастазов – 2,1 и 5,1% (p = 0,17); 5-летняя безрецидивная выживаемость – 78,1 и 82,7% (p = 0,74); 5-летняя общая выживаемость – 79,6 и 84,8% (p = 0,57) соответственно. Таким образом, по мнению авторов, ВЛТ следует считать методом выбора при проведении адъювантной ЛТ по поводу РТМ промежуточного и высокого риска прогрессирования [36].

ХИМИОТЕРАПИЯ

За последние 20 лет произошли существенные изменения и в области лекарственного лечения РТМ. Если 80–90-е годы прошлого столетия были этапом изучения отдельных препаратов и выбора комбинаций в основном при распространенном РТМ, то последние 20 лет стали периодом рандомизированных исследований как при ранних, так и при диссеминированных опухолях.

В настоящее время мы располагаем результатами двух рандомизированных исследований, посвященных применению ХТ при РТМ ранних стадий [37, 38]. Оба исследования не выявили преимуществ ХТ перед ДОМТ при анализе 5-летней общей выживаемости. Однако в японском исследовании в группе высокого риска прогрессирования, в которую вошли 120 больных РТМ IC стадии старше 70 лет, низкодифференцированным РТМ IC стадии, а также больные РТМ II и IIIA (опухолевые клетки в смывах) стадий, ХТ статистически значимо улучшала выживаемость в отсутствие прогрессирования (83,8% по сравнению с 66,2%) и общую выживаемость (89,7% по сравнению с 73,6%) по сравнению с ДОМТ. Авторы пришли к заключению, что адъювантная ХТ может служить альтернативой адъювантной ЛТ у части больных РТМ ранних стадий [38].

Если говорить о распространенном РТМ, то крайне важным стало опубликованное в 2006 г. исследование GOG 122 [39]. В него включали больных РТМ III – IV стадий после циторедуктивных вмешательств при максимальном размере остаточных опухолей не более 2 см. В одной группе больных проводили ХТ комбинацией доксорубицина и цисплатина, в другой – ДОМТ и дистанционное облучение брюшной

полости. Авторы отметили повышение выживаемости в отсутствие прогрессирования и общей выживаемости в группе ХТ. Однако статистический анализ, проведенный авторами исследования, был подвергнут критике, прежде всего за стандартизацию по стадиям заболевания, которая и привела к получению статистически значимых различий. Несмотря на это, именно исследование GOG 122 стало важным этапом в развитии ХТ РТМ и дало толчок дальнейшим исследованиям.

В течение долгого времени комбинация доксорубицина и цисплатина была стандартом лечения распространенного РТМ. В исследовании GOG 163 комбинацию доксорубицина и цисплатина сравнили с комбинацией доксорубицина и паклитаксела (24-часовая инфузия) с колониестимулирующей поддержкой [40]. В исследование включали больных РТМ III – IV стадий, а также больных с прогрессированием заболевания при наличии измеряемых опухолей. Не было выявлено статистически значимых различий в частоте ответов (40 и 43%), выживаемости в отсутствие прогрессирования и общей выживаемости больных. Исследование GOG 177 в целом было построено так же, однако в исследуемой группе назначали комбинацию доксорубицина, цисплатина и паклитаксела [41]. Применение трехкомпонентной комбинации статистически значимо улучшило выживаемость в отсутствие прогрессирования и общую выживаемость ценой существенного прироста токсичности. С учетом этого было проведено исследование GOG 209, в котором комбинацию доксорубицина, цисплатина и паклитаксела сравнили с комбинацией паклитаксела и карбоплатина [42]. В это исследование включали больных РТМ III – IV стадий, а также больных с прогрессированием заболевания. Эффективность комбинаций оказалась одинаковой при более благоприятном профиле токсичности комбинации паклитаксела и карбоплатина. В результате последняя комбинация стала на сегодняшний день стандартом лечения РТМ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Подводя итоги, можно сказать, что за последние 20 лет изменились подходы к планированию лечения РТМ. Задачи профилактики лимфогенного метастазирования переместились с лучевого компонента лечения на хирургический. Полноправным вариантом выполнения хирургических вмешательств стали лапароскопические операции. ХТ заняла свое место в лечении больных РТМ и мы ждем результата ряда новых исследований по этой проблеме. За последние 20 лет мы многое узнали об отдаленных последствиях ЛТ, что изменило наши взгляды на тактику адъювантной ЛТ не только РТМ, но и другой онкогинекологической патологии, заставило переосмыслить задачи клинических исследований в этой области. Представляется, что окончательное заключение о целесообразности любого адъювантного лечения злокачественных опухолей женских половых органов ранних стадий, особенно у молодых больных, возможно только после анализа соотношения пользы и риска в отдаленные сроки наблюдения.

Возвращаясь к цитате, приведенной в начале статьи, следует отметить, что «относительная доброкачественность» клинического течения РТМ не должна вводить в заблуждение: она существенно затрудняет как выделение групп риска при планировании лечения, так и проведение клинических исследований. Состояние лимфатических узлов при этой патологии имеет огромное прогностическое значение, но оценить его не всегда просто, поскольку «определено» слишком много прогностических факторов, оценивающих вероятность их поражения, и их сложно учитывать на практике. Оптимальный метод лечения – хирургический – известен только для РТМ низкого риска. В остальных клинических ситуациях он определяется целым рядом факторов, одним из которых является объем хирургического вмешательства на регионарных лимфатических узлах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Boronow, R. C. Endometrial cancer: not a benign disease / R. C. Boronow // Obstet. Gynecol.– 1976.– Vol. 47, N5.– P. 630–634.
2. Childers, J. M. Combined laparoscopic and vaginal surgery for the management of two cases of stage I endometrial cancer / J. M. Childers, E. A. Surwit // Gynecol. Oncol.– 1992.– Vol. 45, N1.– P. 46–51.
3. Cost and quality-of-life analyses of surgery for early endometrial cancer: laparotomy versus laparoscopy / N. M. Spirtos, J. B. Schlaerth, G. M. Gross et al. // Am. J. Obstet. Gynecol.– 1996.– Vol. 174, N6.– P. 1795–1799.
4. Lymph node yield from laparoscopic lymphadenectomy in cervical cancer: a comparative study / J. M. Fowler, J. R. Carter, J. W. Carlson et al. // Gynecol. Oncol.– 1993.– Vol. 51, N2.– P. 187–192.
5. Phase III trial of laparoscopy versus laparotomy for surgical resection and comprehensive surgical staging of uterine cancer: a Gynecologic Oncology Group study / J. Walker, R. Mannel, M. Piedmonte et al. // Gynecol. Oncol.– 2006.– Vol. 101 (suppl. 1).– P. 11–12.
6. Recurrence and survival after random assignment to laparoscopy versus laparotomy for comprehensive surgical staging of uterine cancer: Gynecologic Oncology Group LAP2 Study / J. Walker, M. Piedmonte, N. Spirtos et al. // J. Clin. Oncol.– 2012.– Vol. 30, N7.– P. 695–700.
7. Бохман, Я. В. Метастазы рака матки / Я. В. Бохман.– Л.: Медицина, 1976.– 159 с.
8. Surgical pathologic spread patterns of endometrial cancer. A Gynecologic Oncology Group Study / W. T. Creasman, C. P. Morrow, B. N. Bundy et al. // Cancer.– 1987.– Vol. 60, N8 (suppl.).– P. 2035–2041.
9. Lymphadenectomy in endometrioid uterine cancer staging: how many lymph nodes are enough? A study of 11,443 patients / J. K. Chan, R. Urban, M. K. Cheung et al. // Cancer.– 2007.– Vol. 109, N12.– P. 2454–2460.
10. Efficacy of systematic pelvic lymphadenectomy in endometrial cancer (MRC ASTEC trial): a randomised study / ASTEC study group, Kitchener H., Swart A. M. et al. // Lancet.– 2009.– Vol. 373, N9658.– P. 125–136.
11. Creasman, W. T. The current status of lymphadenectomy in the management of endometrial cancer / W. T. Creasman // Womens Health (Lond. Engl).– 2011.– Vol. 7, N1.– P. 33–35.
12. Survival effect of para-aortic lymphadenectomy in endometrial cancer (SEPAL study): a retrospective cohort analysis // Y. Todo, H. Kato, M. Kaneuchi et al. // Lancet.– 2010.– Vol. 375, N9721.– P. 1165–1172.
13. Therapeutic impact of para-aortic lymphadenectomy in patients with high-risk, early stage and advanced stage endometrial carcinoma / Y. Suzuki, Y. Todo, K. Okamoto et al. // Proceedings

of the 13th Biennial Meeting of International Gynecologic Cancer Society, Prague, 23–26 Oct 2010.– Abs. 1433.

14. Systematic pelvic lymphadenectomy vs. no lymphadenectomy in early-stage endometrial carcinoma: randomized clinical trial / P. Benedetti Panici, S. Basile, F. Maneschi et al. // J. Natl. Cancer Inst.– 2008.– Vol. 100, N23.– P. 1707–1716.
15. The influence of radiation modality and lymph node dissection on survival in early-stage endometrial cancer / J. P. Chino, E. Jones, A. Berchuk et al. // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.– 2012.– Vol. 82, N5.– P. 1872–1879.
16. ESMO-ESGO-ESTRO consensus conference on endometrial cancer: Diagnosis, treatment and follow-up / N. Colombo, C. Creutzberg, F. Amant et al. // Radiother. Oncol.– 2015.– Vol. 117, N3.– P. 559–581.
17. Amant, F. Cancer of the corpus uteri / F. Amant, M. R. Mirza, C. L. Creutzberg // Int. J. Gynaecol. Obstet.– 2012.– Vol. 119, Suppl. 2.– P. S110—S117.
18. Resection of lymph node metastases influences survival in stage IIIC endometrial cancer / L. J. Havrilesky, J. Cragun, B. Calingaert et al. // Gynecol. Oncol.– 2005.– Vol. 99, N3.– P. 689–695.
19. Retrospective analysis of selective lymphadenectomy in apparent early-stage endometrial cancer / J. M. Cragun, L. J. Havrilesky, B. Calingaert et al. // J. Clin. Oncol.– 2005.– Vol. 23, N16.– P. 3668–3675.
20. Pelvic lymphadenectomy in the surgical treatment of endometrial cancer / F. Girardi, E. Petru, M. Heydarfadai et al. // Gynecol. Oncol.– 1993.– Vol. 49, N2.– P. 177–180.
21. Corpus: epithelial tumors / D. S. McMeekin, C. Yashar, S. Campos, R. J. Zaino // Principles and Practice of Gynecologic Oncology / R. R. Barakat, A. Berchuk, M. Markman, M. E. Randall (eds.).– 6th ed.– [S. l.]: Wolters Kluwer / Lippincott Williams & Wilkins, 2013.– P. 661–714.
22. Surgery and postoperative radiotherapy versus surgery alone for patients with stage 1 endometrial carcinoma: multicentre randomised trial. PORTEC Study Group. PostOperative Radiation Therapy in Endometrial Carcinoma / C. L. Creutzberg, W. L. van Putten, P. C. Koper et al. // Lancet.– 2000.– Vol. 355.– P. 1404–1411.
23. A phase III trial of surgery with or without adjunctive external pelvic radiation therapy in intermediate risk endometrial adenocarcinoma: a Gynecologic Oncology Group study / H. M. Keys, J. A. Roberts, V. L. Brunetto et al. // Gynecol. Oncol.– 2004.– Vol. 92, N3.– P. 744–751.
24. Adjuvant external beam radiotherapy in the treatment of endometrial cancer (MRC ASTEC and NCIC CTG EN.5 randomised trials): pooled trial results, systematic review, and meta-analysis / ASTEC/EN.5 Study Group, P. Blake, A. M. Swart et al. // Lancet.– 2009.– Vol. 373, N9658.– P. 137–146.
25. Johnson N., Cornes P. Survival and recurrent disease after postoperative radiotherapy for early endometrial cancer: systematic review and meta-analysis // BJOG.– 2007.– Vol. 114, N11.– P. 1313–1320.
26. Long-term outcomes after pelvic radiation for early-stage endometrial cancer / M. Onsrud, M. Cvancarova, T. P. Hellebust et al. // J. Clin. Oncol.– 2013.– Vol. 31, N31.– P. 3951–3956.
27. Postoperative external irradiation and prognostic parameters in stage I endometrial carcinoma: clinical and histopathologic study of 540 patients / J. Aalders, V. Abeler, P. Kolstad, M. Onsrud // Obstet. Gynecol.– 1980.– Vol. 56, N4.– P. 419–427.
28. Адъювантная дистанционная лучевая терапия при раке тела матки I – II стадий / В. М. Нечушкина, К. Ю. Морхов, В. В. Кузнецов, А. В. Егорова // Онкогинекология.– 2014.– № 4.– С. 37–44.
29. Нечушкина, В. М. Рак тела матки (факторы прогноза и тактика лечения): дис. … д-ра мед. наук: 14.01.12 / Нечушкина Валентина Михайловна.– М., 2013.– 445 с.
30. Adjuvant radiotherapy for stage I endometrial cancer: an updated Cochrane systematic review and meta-analysis / A. Kong, N. Johnson, H. C. Kitchener, T. A. Lawrie // J. Natl. Cancer Inst.– 2012.– Vol. 104, N21.– P. 1625–1634.
31. Comparison of clinical and surgical staging in patients with endometrial carcinoma / T. A. Cowles, J. F. Magrina, B. J. Masterson, C. V. Capen // Obstet. Gynecol.– 1985.– Vol. 66, N3.– P. 413–416.
32. Surgical staging in endometrial cancer: clinical-pathologic findings of a prospective study / R. C. Boronow, C. P. Morrow, W. T. Creasman et al. // Obstet. Gynecol.– 1984.– Vol. 63, N6.– P. 825–832.
33. Tumor size in endometrial cancer: a prognostic factor for lymph node metastasis / J. C. Schink, J. R. Lurain, C. B. Wallemark, J. S. Chmiel // Obstet. Gynecol.– 1987.– Vol. 70, N2.– P. 216–219.
34. Conservative management of stage I endometrial carcinoma after surgical staging / J. M. Straughn, Jr., W. K. Huh, F. J. Kelly et al. // Gynecol. Oncol.– 2002.– Vol. 84, N2.– P. 194–200.
35. Stage IC adenocarcinoma of the endometrium: survival comparisons of surgically staged patients with and without adjuvant radiation therapy / J. M. Straughn, W. K. Huh, J. W. Orr, Jr. et al. // Gynecol. Oncol.– 2003.– Vol. 89, N2.– P. 295–300.
36. Vaginal brachytherapy versus pelvic external beam radiotherapy for patients with endometrial cancer of high-intermediate risk (PORTEC-2): an open-label, non-inferiority, randomised trial / R. A. Nout, V. T. H. B. M. Smit, H. Putter et al. // Lancet.– 2010.– Vol. 375, N9717.– P. 816–823.
37. Adjuvant chemotherapy vs radiotherapy in high-risk endometrial carcinoma: results of a randomised trial / R. Maggi, A. Lissoni, F. Spina et al. // Br. J. Cancer.– 2006.– Vol. 95, N3.– P. 266–271.
38. Randomized phase III trial of pelvic radiotherapy versus cisplatin-based combined chemotherapy in patients with intermediate- and high-risk endometrial cancer: a Japanese Gynecologic Oncology Group study / N. Susumu, S. Sagae, Y. Udagawa et al. // Gynecol. Oncol.– 2008.– Vol. 108, N1.– P. 226–233.
39. Randomized phase III trial of WART versus doxorubicin and cisplatin chemotherapy in advanced endometrial carcinoma: a GOG study / M. Randall, V. Filiaci, H. Muss et al. // J. Clin. Oncol.– 2006.– Vol. 24, N1.– P. 36–44.
40. Phase III randomized trial of doxorubicin + cisplatin versus doxorubicin + 24-h paclitaxel + filgrastim in endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study / G. F. Fleming, V. L. Filiaci, R. C. Bentley et al. // Ann. Oncol.– 2004.– Vol. 15, N8.– P. 1173–1178.
41. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group Study / G. F. Fleming, V. L. Brunetto, D. Cella et al. // J. Clin. Oncol.– 2004.– Vol. 22, N11.– P. 2159–2166.
42. Randomized phase III noninferiority trial of first line chemotherapy for metastatic recurrent endometrial carcinoma: a Gynecologic Oncology Group study // D. Miller, V. Filiaci, G. Fleming et al. // Gynecol. Oncol.– 2012.– Vol. 125, N3.– P. 771.

МЕЛЬНИКОВА Л. С., ФЕДЯЕВ Д. В., ГЕРАСИМОВА К. В.
MELNIKOVA L. S., FEDYAEV D. V., GERASIMOVA K. V.

Инновационные методы лекарственного обеспечения: соглашения о разделении рисков

Цитирование: Мельникова Л. С., Федяев Д. В., Герасимова К. В. Инновационные методы лекарственного обеспечения: соглашения о разделении рисков // Злокачественные опухоли.– 2016.– № 4, спецвыпуск 1. С.– 99–102.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1–99–102

Резюме

В статье представлены результаты анализа существующих моделей соглашений о разделении рисков (СРР), применяемых в зарубежных странах при возмещении затрат на лекарственное обеспечение населения. Оценены возможности использования СРР в Российской Федерации, с учетом существующего нормативно-правового обеспечения. Рассмотрена роль системы оценки медицинских технологий, как одного из элементов системы принятия решений, необходимого для внедрения СРР. Так же предложены конкретные изменения в существующее законодательство, которое необходимо произвести для успешного внедрения СРР в Российской Федерации.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

соглашение о разделении рисков, оценка технологий в здравоохранении, инновационные лекарственные препараты, инновационные методы финансирования лекарственного обеспечения

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Мельникова Любовь Сергеевна – Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов РФ, ФГБУ «Экспертизы и контроля качества медицинской помощи Министерства здравоохранения РФ», г. Москва

Федяев Денис Валерьевич – Научно-исследовательский финансовый институт Министерства финансов РФ, ФГБУ «Экспертизы и контроля качества медицинской помощи Министерства здравоохранения РФ», г. Москва

Герасимова Ксения Владимировна – ФГБУ «Экспертизы и контроля качества медицинской помощи Министерства здравоохранения РФ», Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, г. Москва, e-mail: kvgerasimova@gmail.com

В настоящее время продолжается работа над совершенствованием стратегии развития системы лекарственного обеспечения населения России, поиск наиболее эффективных подходов к регулированию цен, разработке систем возмещения и новых схем финансирования лекарственного обеспечения, реформированию государственных закупок лекарственных средств (ЛС), внедрению хорошей производственной практики (Good Manufacturing Practice, GMP) на фармацевтических предприятиях.

Модернизация и развитие инноваций – это два ключевых экономических ориентира, провозглашенных Д. А. Медведевым, которые должны преобразовать страну и сократить ее отставание в области создания высокотехнологичных производств. При этом существенная роль во внедрении инноваций отводится фармацевтической промышленности. В своем недавнем послании федеральному собранию президент поставил задачу к 2020 г. довести долю инновационных лекарств до 60%.

Надо учитывать, что Россия по-прежнему остается небольшим рынком для инновационных ЛС, поскольку из 140 млн. россиян реально воспользоваться современными ЛС могут себе позволить лишь 5–6 млн. человек, в основном лица с высокими доходами и различные льготные категории граждан [1]. Для того чтобы бизнес начал производить инновационные препараты, нужен существенный реальный спрос, который невозможно обеспечить без принятия решений по созданию государственных программ возмещения стоимости ЛС для всего населения, аналогичных программам, работающим в развитых странах. Действующие в настоящее время программы лекарственного обеспечения охватывают не более 5–6% населения, недостаточно эффективны, не распространяются на большинство редких заболеваний.

Однако такой важный инструмент возмещения стоимости и ценообразования инновационных технологий с учетом научных данных об их клинической и экономической эффективности, как методы инновационных подходов к лекарственному обеспечению, явно недооценивается всеми игроками рынка. Концепция «разделения рисков» (RSA, Risk sharing agreement) является одним из инновационнх подходов к организации лекарственного обеспечения пациентов с различными заболеваниями. Анализ мирового опыта применения СРР позволил выделить стороны, заинтересованные во внедрении схем, и их роли в процессе заключения соглашений. Так, производители видят в СРР способ расширения продаж дорогостоящих препаратов, плательщики экономию бюджетных средств. Агентства по Оценке технологий здравоохранения (ОТЗ) или другие связанные с ними ведомства занимаются оценкой предложенных производителем схем соглашений, врачи отвечают за процесс лечения пациентов. Проделанный анализ показал, что применение СРР в странах Европы и Америки имеет свои особенности, различаются правила регулирования и администрирования таких соглашений, механизмы возмещения затрат и установления цен на препараты, которые охватываются такими соглашениями [2].

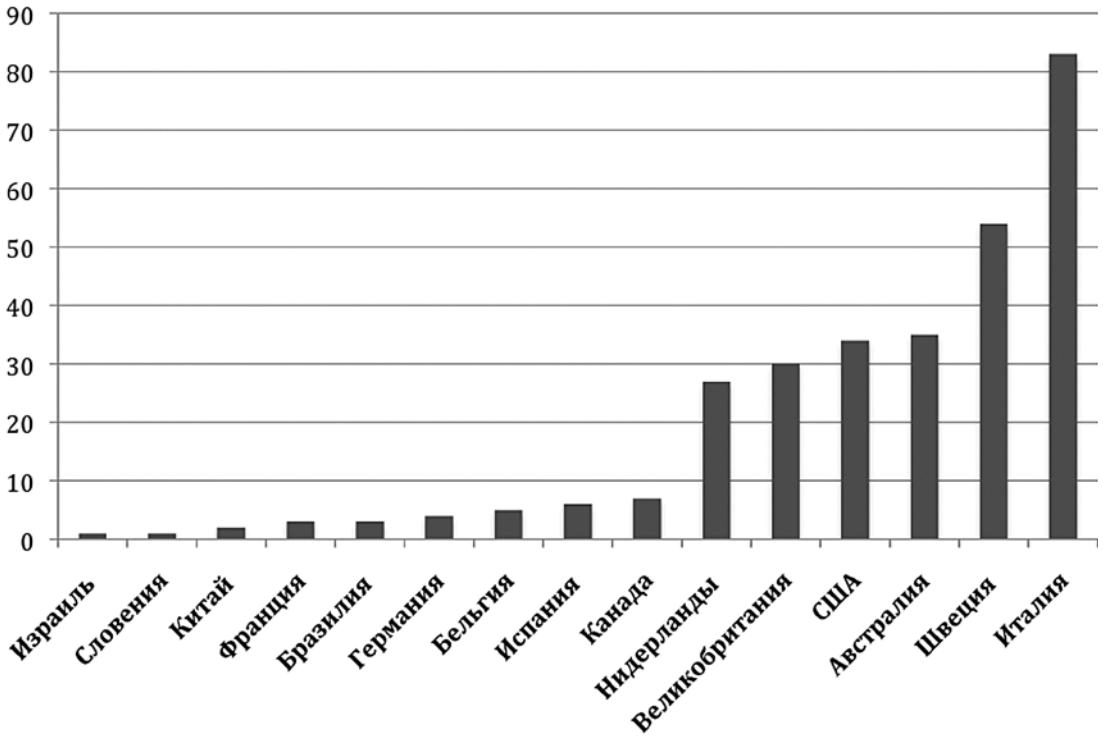

Рис. 1. Количество CPP в разных странах, основанных на достижении результата лечения. Источник: база данных University of Washington PBRSA, 2016

На рисунке 1 представлена ситуация с применением CPP в других системах здравоохранения. К сожалению, наша страна не представлена в данном рейтинге.

По мнению большинства зарубежных специалистов, в мире накоплен позитивный опыт применения CPP, благодаря тому, что они:

- способствуют улучшению устойчивости системы здравоохранения при сохранении доступа пациентов к требующимся им ЛС.
- снижают уровень неопределенности относительно эффективности лечения.
- обеспечивают более быстрый доступ к новым ЛС.
- являются инструментом снижения цен на дорогостоящие ЛС, если другие альтернативные способы не доступны или не применимы.
- позволяют принимать решения о компенсации, когда недостаточно информация о клинической эффективности и последствиях для здоровья.
- помогают держать бюджетные расходы под контролем.
- обеспечивают возможность сбора данных по использованию препарата в условиях реальной практики.

Вместе с тем специалисты указывают на некоторые ограничения и проблемы, которые связаны с тем, что CPP:

- требуют дополнительного рабочего времени для персонала больниц, в первую очередь для фармацевтов.
- способны успешно работать только при наличии хорошо разработанной и простой в использовании компьютерно-информационной системы.
- предполагают наличие хороших управленческих систем и навыков для обеспечения контроля совокупного бремени прямых и косвенных расходов.[3]

На рисунке 2 представлены CPP, применяемые в системах здравоохранения разных стран.

Несмотря на разнообразие CPP, применяемых в мире, эти соглашения используются с целью решения следующих общих задач: во-первых, снижения нагрузки на бюджет, во-вторых, уменьшения неопределенности относительно клинической эффективности и рентабельности новых ЛС и, в-третьих, эффективного управления с использованием новой медицинской технологии и оптимизации существующих терапевтических стандартов. Финансовые соглашения, такие как достижение договоренностей о скидках и уступках с цены, уже стали повсеместной практикой в развитых странах [4,5].

С 2016 года ситуация в отношении применения на территории РФ CPP при лекарственном обеспечении населения изменилась. В январе этого года в связи с поручением И. И. Шувалова Министерством здравоохранения вместе с заинтересованными представителями фармбизнеса началась проработка вопроса о возможности применения таких схем в России. На рисунке 3 представлен алгоритм данной проработки.

На наш взгляд, для реализации внедрения CPP в лекарственное обеспечение граждан РФ необходимо рассмотреть возможность внесения изменений и дополнений в следующие нормативные акты:

- Федеральный закон от 21 ноября 2011 года N323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2011, N48, ст. 6724);
- Федеральный закон от 12 апреля 2010 года N61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (Собрание законодательства Российской Федерации, 2010, N16, ст. 1815; N42, ст. 5293; N49, ст. 6409).

В связи с отсутствием конкуренции на рынке оригинальных патентованных препаратов, в аукционе на поставку дорогостоящего инновационного препарата не смогут принять участия никто кроме производителя или официального дистрибьютора [1,6]. В данной ситуации процедура торгов теряет смысл и только дополнительно создает административные преграды к оперативному согласованию и заклю-

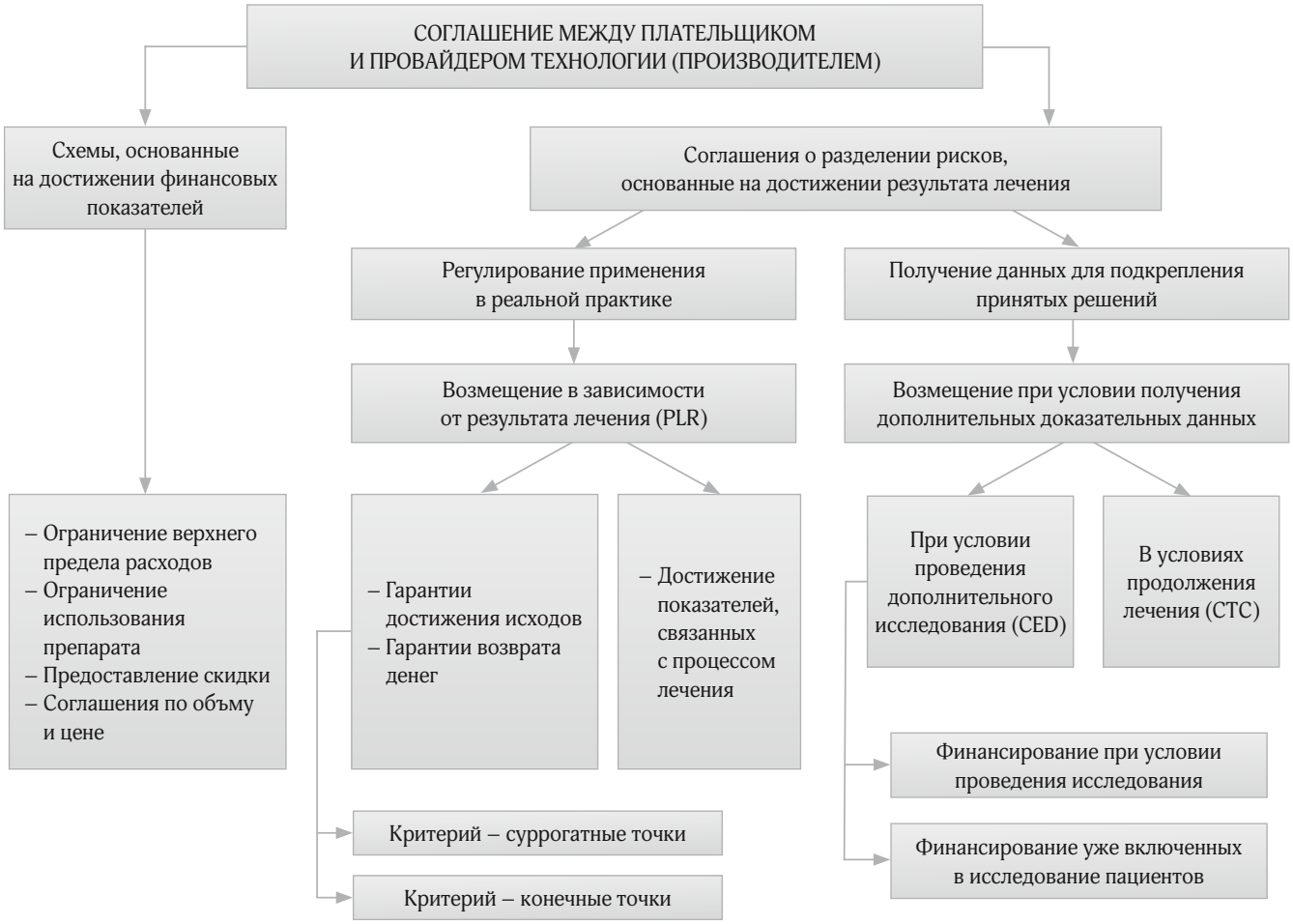

Рис. 2. Классификация соглашений о разделении рисков (ISPOR)

Рис. 3. Схема реализации выполнения поручения И.И. Шувалова о проработке вопроса осуществления закупок лекарственных препаратов по инновационным методам лекарственного обеспечения

чению контракта [6]. В связи с этим возможно рассмотреть вопрос об исключении из области распространения Федерального закона от 05.04.2013 N44-ФЗ (ред. от 21.07.2014) «О контрактной системе в сфере закупок товаров, работ, услуг для обеспечения государственных и муниципальных нужд» (дополнения в Статью 1. «Сфера применения настоящего Федерального закона»).

Одним из аргументов для исключения из конкурсного и антимонопольного законодательства данной проблемы является применение ОТЗ на начальных этапах (выбор ЛС и поставщика) применения СРР. Именно этот механизм (в случае его внедрения на территории России) может в определенной степени исключить коррупционную составляющую на начальных этапах заключения СРР [7].

На подзаконном уровне необходимо будет урегулировать следующие вопросы:

- разработка механизма согласования закупки препарата.
- определение структуры на уровне Заказчика для заключения и исполнения договора.
- определение органа независимого от Заказчика и Поставщика для осуществления контрольно-надзорных функций.

Таким образом, зарубежный опыт свидетельствует о том, что в целом внедрение СРР имеет определенные преимущества и ограничения. В то же время в условиях перманентного повышения цен на новые лекарственные препараты и роста дефицитности систем здравоохранения во всем мире применение подходов СРР становится реальной необходимостью. Возможности использования СРР в Российской Федерации в настоящее время крайне ограничены, что требует очень «внимательного и осторожного» их применения в соответствии с нормативными ограничениями. Внесение изменений в законодательство Российской Федерации позволило бы существенно облегчить применение СРР и обеспечить все преимущества данных подходов, хорошо известных и описанных выше в данной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Доклад о результатах оценки доступности лекарственных препаратов на основе анализа потребительских цен и ценообразования на лекарственные препараты в Российской Федерации (в том числе в разрезе субъектов Российской Федерации) и на сопоставимых рынках стран, в том числе входящих в СНГ, Европейский союз и БРИКС, ФАС России, 2013, URL http://www.fas.gov.ru/analytical-materials/analytical-materials_31072.html
2. Омельяновский В. В., Сура М. В., Герасимова К. В., Авксентьева М. В., Татаринов А. П., Оценка необходимых финансовых затрат на лекарственное обеспечение больных с редкими заболеваниями в РФ. Информационный бюллетень. Экспертный совет по здравоохранению комитета Совета Федерации по социальной политике Федерального Собрания РФ, 2014 г.
3. ISPOR TASK FORCE REPORTS. Performance-Based Risk-Sharing Arrangements – Good Practices for Design, Implementation, and Evaluation: Report of the ISPOR Good Practices for Performance-Based Risk-Sharing Arrangements Task Force. 2013; 32.
4. Фаррахов А. З., Омельяновский В. В., Сисигина Н. Н., Проблемы формирования модели финансового обеспечения национальной системы здравоохранения. Научно-исследовательский финансовый институт. Финансовый журнал. 2015. № 1 ст. 5–16.
5. Федяев Д. В., Максимова Л. В., Омельяновский В. В., Роль оценки технологий в здравоохранении, систем возмещения и ценообразования в соглашениях о разделении рисков. Медицинские технологии. Оценка и выбор, 2014, № 3, с. 25–31.
6. Федяев Д. В., Максимова Л. В., Омельяновский В. В., Финансирование инновационных технологий в здравоохранении на основе соглашений о разделении рисков, Медицинские технологии. Оценка и выбор, 2014, № 2, с. 42–54.
7. Федяев Д. В., Федяева В. К., Омельяновский В. В., Анализ состояния рынка государственных закупок препаратов, применяемых в терапии редких заболеваний, Фармакоэкономика. Современная фармакоэкономика и фармакоэпидемиология, № 4, 2014 с.

ЗАЛИТ Н. Н.
ZALIT N. N.

Гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия и безопасность среднего медицинского персонала

Цитирование: Залит Н. Н. Гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия и безопасность среднего медицинского персонала // Злокачественные опухоли.– 2016.– № 4, спецвыпуск 1. С.– 103–103.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1–103–103

Резюме

Одним из трудно поддающихся лечению онкологических заболеваний является рак органов брюшной полости. К сожалению, хирургические операции в комбинации с сеансами химиотерапии не всегда приносят ожидаемый положительный результат. Пациент испытывает сильный болевой синдром, а качество жизни при этом резко снижается. Некоторые виды рака действительно трудноизлечимы, особенно на поздних стадиях. К ним относятся метастазы и вторичные опухоли от рака желудка, рака яичников, рака кишки. Посредством кровотока и лимфотока раковые клетки активно распространяются по брюшной полости. Итогом этого процесса является возникновение канцероматоза брюшины.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Залит Наталья Никитична – главная медицинская сестра ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России,
e-mail: zigerr@mail.ru

Гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия (ГИХ) – ультрасовременная методика терапии рака органов брюшной полости, во время которой в брюшную полость вводится химиотерапевтический препарат высокой концентрации в виде раствора. Перед операцией лекарство подбирается индивидуально каждому пациенту и подогревается до температуры 42–44 градуса.

В отличие от обычного сеанса химиотерапии, когда препарат вводится внутривенно через кровеносную систему и оказывает влияние на все без исключения органы человеческого организма, ГИХ доставляет химиопрепараты напрямую к раковым клеткам, рассеянным в брюшной полости. Таким образом, онколог, выполняющий хирургическое вмешательство, получает возможность ввести химиотерапевтичекий препарат в более высоких дозах непосредственно в брюшную полость, а воздействие высокой температуры может усилить лечебный эффект в несколько раз. Раствор цитостатика внедряется во все потаенные уголки брюшной полости, потенциально влияя на все раковые клетки, уцелевшие после операции. В результате могут быть уничтожены даже микроскопические раковые клетки, оставшиеся после операции в брюшной полости.

Показания для проведения ГИХ: рак желудка; рак яичников; рак толстой и прямой кишки; первичная аденокарцинома брюшины; перитонеальная мезотелиома; рак тонкой кишки; псевдомиксома брюшины; карцинома аппендикса; асцит при карциноматозе брюшины с любой опухолью. Но стоит отметить, что данная методика изучается в большинстве случаев при развитии локальных рецидивов злокачественных новообразований.

Необходимость проведения именно этого метода лечения объясняется физическим строением, а также так называемым «перитонеальным плазменным барьером», который, являясь физиологическим барьером, не пропускает в кровеносную систему высококонцентрированные химиопрепараты. При этом побочные эффекты наблюдаются намного реже, поскольку благодаря целенаправленному воздействию препаратов, остальные части человеческого отдела почти не подвергаются вредному воздействию.

Нельзя переоценить работу медперсонала при проведении столь непростого вида лечения. На сегодняшний день, конечно же, эта процедура более щадящая относительно здоровья хирургической и анестезиологической бригад, нежели в 2003 году, когда она проводилась при открытом контуре.

Несмотря на соблюдение правил техники безопасности проведения перфузии, закрытый контур и вытяжную систему существует остаточный риск неблагоприятного воздействия цитотоксических препаратов на организм медицинского персонала. Подтверждением этому могут служить такие факты как:

- наличие следовых количеств цитостатиков в местах приготовления растворов данных препаратов, внутри полостей аппаратуры;
- цитотоксические препараты могут испаряться при комнатной температуре и тем более при нагревании, хотя концентрация паров химиопрепаратов в воздухе, по данным одной из немецких клиник, крайне мала.

При этом, по данным медицинского персонала операционного блока имеется стойкий привкус железа во рту при проведении таких перфузий.

Хочется отметить, что в России эта методика является более совершенной и участие среднего медперсонала операционного блока в проведении ГИХ по сравнению, допустим, с Францией минимально, так как медицинские сёстры удаляются на время процедуры из операционной, а операционная медицинская сестра не занимается разведением цитостатиков и их перемешиванием в брюшной полости пациента в течение проведения химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. «Гипертермическая интраперитонеальная химиотерапия в онкологии» /Абдуллаев А.Г., Полоцкий Б. Е., Горбунова В. А., Буйденок Ю. В., Давыдов М. И. // Вестник Московского онкологического общества – № 3, 2011
2. «Руководство для медицинского персонала по безопасному обращению с противоопухолевыми препаратами» /Тюляндин С.А., Самойленко И. В., Измерова Н. И., Кузьмина Л. П., Королева Е. П., Тихонова Г. И./ Москва, 2011

АГАБЕКЯН Г. О., АЗИЗЯН Р. И., СТЕЛЬМАХ Д. К.
AGABEKYAN G. O., AZIZYAN R. I., STELMAH D. K.

Особенности тактики лечения первично-множественного плоскоклеточного рака верхних дыхательных и пищеварительных путей

Цитирование: Агабекян Г. О., Азизян Р. И., Стельмах Д. К. Особенности тактики лечения первично-множественного плоскоклеточного рака верхних дыхательных и пищеварительных путей // Злокачественные опухоли.– 2016.– № 4, спецвыпуск 1. С.– 104–108.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1–104–108

Резюме

Первично-множественные злокачественные опухоли – один из наименее изученных разделов современной онкологии. В данной статье авторами определены сроки развития первично-множественных злокачественных опухолей слизистой оболочки верхних дыхательных и пищеварительных путей, их локализации, рассмотрены методы лечения с учетом ранее проведенного лечения, возможности повторного хирургического лечения и лучевой терапии, разработан алгоритм наблюдения.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

первично-множественные злокачественные опухоли, опухоли головы и шеи, плоскоклеточный рак

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Агабекян Гоар Олмеровна – ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва, e-mail: koar-a@mail.ru

Азизян Рубен Ильич – ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

Стельмах Дмитрий Константинович – ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

ВВЕДЕНИЕ

О первично-множественных злокачественных опухолях (ПМЗО) известно еще со времен Авиценны (980–1037 г.), который описывал двухстороннее поражение молочных желез. Однако на сегодняшний день ПМЗО являются одной из наиболее сложных и наименее изученных тем в онкологии, которая является предметом дискуссий среди врачей онкологических специальностей. Заболеваемость ПМЗО в мире ежегодно растет. Показатель заболеваемости первично-множественными злокачественными новообразованиями в России в 2004 году составлял 8,3 на 100 000 населения, а доля синхронно развившихся новообразований от общего числа ПМЗО достигает в среднем 33% [1]. По отечественным данным на 2010 г.– 11.2% на 100 000 населения [2]. Из всех ПМЗН в 75–80% встречается сочетание 2-х опухолей, в то время как больше пяти опухолей в одном организме всего в 2–3% [3].

Остаются дискутабельными и причины возникновения ПМЗО. Согласно теории опухолевого поля, под воздействием канцерогенных агентов, воздействующих одновременно на множество клеток, происходит ответная реакция в виде злокачественной трансформации в отдельных клетках или группах клеток. Д. И. Головин считал, что при ПМЗО отдельные опухоли развиваются из мультифокальных очагов роста и опухолевая трансформация продолжается до тех пор, пока не истощаются резервы опухолевого поля [4].

Альтернативная теория основана на том, что после трансформации генетически измененные клоны могут распространяться по слизистой оболочке и реализовываться в различных анатомических структурах. Т.е., несмотря на локализацию, данные опухоли являются генетически связанными. Таким образом, у части пациентов, имеющих рак органов головы и шеи, множественные первичные опухоли возникают из одного клона [5]. Согласно же моноклональной теории, опухоль возникает из единого клона клеток, но в результате генетических мутаций возникают субклоны, которые и дают начало последующим опухолям.

Факторами, влияющими на рост заболеваемости ПМЗО, являются: увеличение средней продолжительности жизни, как в целом, так и после успешного лечения онкологических заболеваний; возрастание интенсивности канцерогенных воздействий, урбанизация, накопление наследственной отягощенности, улучшение диагностики онкологических заболеваний [6,7,8]. Единого мнения о конкретных причинах развития первично-множественных опухолей не существует.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В РОНЦ им. Н. Н. Блохина в период с 1991 по 2013 гг. получили лечение 85 пациентов с морфологически верифицированным плоскоклеточным ПМЗО органов головы и шеи. Из них 59 мужчин (69,4%) и 26 (30,6%) женщин. Метахронные опухоли были диагностированы в 81,5% (n=69) случаев, а синхронные и синхронно-метахронные в 15% (n=13) и 3,5% (n=3) случаях соответственно.

В исследование были включены пациенты, имеющие от двух до четырех опухолей: 2 опухоли – 81,2% (n=62), 3 опухоли – 17,6% (n=15), 4 опухоли – 1,2% (n=1). Максимальное

Таблица 1 – Группировка больных по стадиям		
Стадия	Первая опухоль, число пациентов, (%)	Вторая опухоль число пациентов, (%)
I	10 (11,7%)	19 (22,3%)
II	30 (35,3%)	20 (23,5%)
III	32 (37,7%)	26 (30,6%)
IV	14 (15,3%)	20 (23,6%)
Всего	85 (100%)	85 (100%)

количество пациентов было в возрастной группе от 51 до 60 лет – 35,3%.

Распространенность опухолевого процесса определяли согласно критериям Международной классификации злокачественных опухолей TNM 7-го издания для каждой конкретной локализации (UICC, версия 2011 г.). Таким образом, в зависимости от стадии, больные были сгруппированы следующим образом: (табл. 1).

У большинства пациентов (73%) распространенность первой опухоли соответствовала II и III стадиям, в отличие от второй опухоли, которая в 22,3% диагностировалась в I стадии, но, в то же время, 23,6% опухолей были выявлены в IV стадии.

Наиболее частая локализация как первой, так и второй опухоли – полость рта (47% и 45,9%), реже встречаются поражения гортани (20% и 12,9%) и ротоглотки (18,8% и 21,2%). Другие локализации опухолей (носо-, гортаноглотка,

Рисунок 1. Локализация первично-множественных злокачественных опухолей

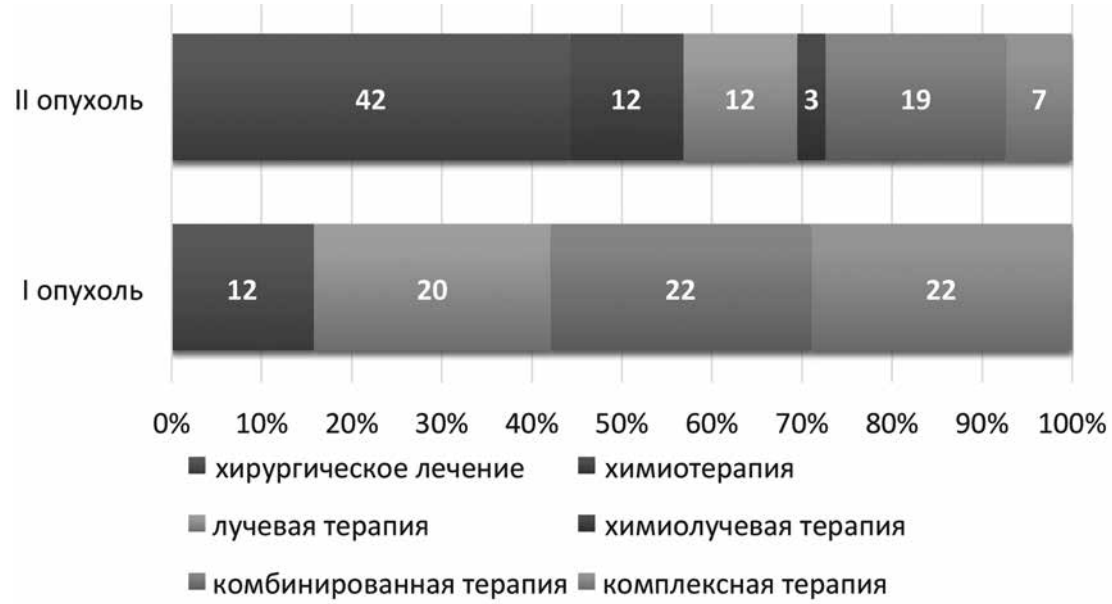

Рисунок 2. Варианты лечения первой и второй опухолей

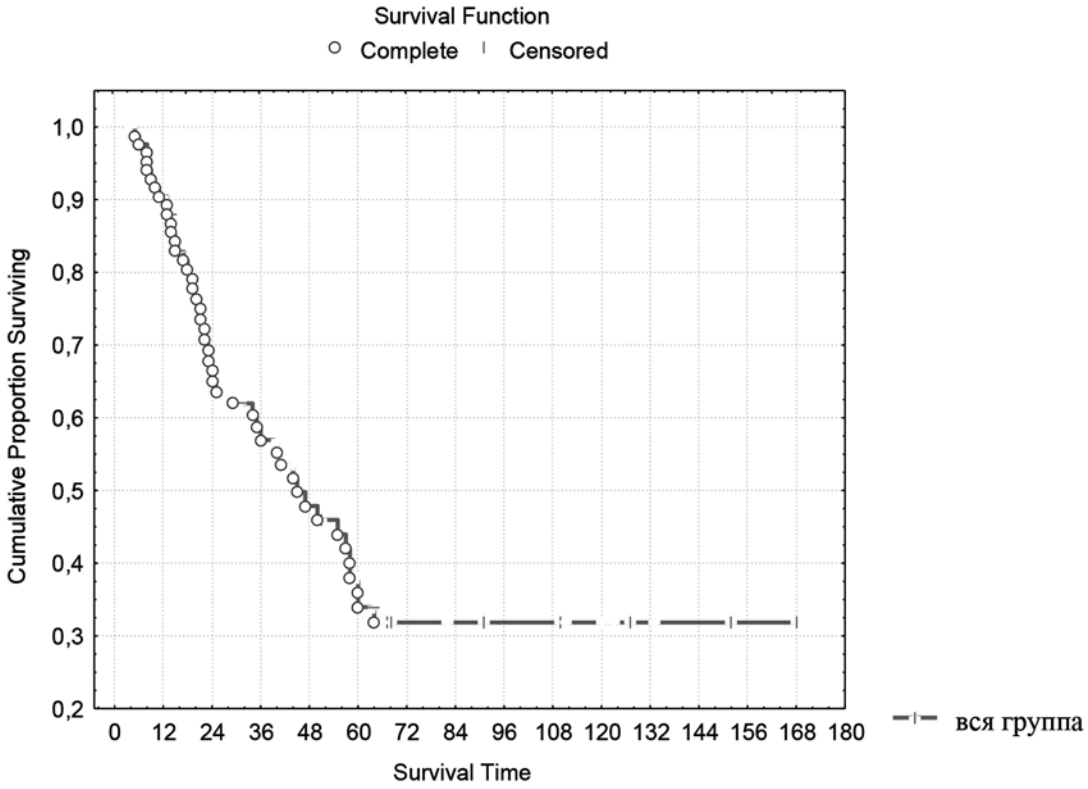

Рисунок 3. Общая выживаемость больных с ПМЗО в общей группе

полость носа и параназальные синусы) встречались значительно реже (рис.1)

Несмотря на внедрение в клинику новых, более усовершенствованных методов и технологий, вопрос лечения больных с первично- множественными злокачественными опухолями на сегодняшний день остается дискутабельным. При локализации опухолей в области органов головы и шеи этот вопрос наиболее актуален в связи с анатомическими особенностями этой зоны. Выбор тактики лечения данной группы пациентов представляет определенные сложности в связи с большим количеством разнородных групп по локализации опухолей и их стадиям.

В зависимости от метода лечения первой и второй опухолей все пациенты были разделены на следующие группы (рис.2):

Первая опухоль наиболее часто была излечена комбинированным (22%), комплексным (22%) методами и лучевой терапией (20%), на долю хирургического лечения пришлось всего 12%. Это связано с тем, что комбинированный и комплексный подход являются ведущими методами лечения плоскоклеточного рака органов головы и шеи. При выборе метода лечения второй опухоли отмечается приоритетная роль хирургического лечения – 42%, что связано с ограниченными возможностями повторного использования лучевой и химиотерапии и делает хирургическое лечение методом выбора при вторых и последующих опухолях. Также обращает на себя внимание использование такого варианта лечения второй опухоли, как химиотерапия – в 12% случаев с паллиативной целью, а в 4% случаев лечение и вовсе не проводилось в связи с отягощенным соматическим состоянием пациентов или распространенностью опухолевого процесса.

Но, несмотря на то, что при лечении первой опухоли в 76% случаев была применена лучевая терапия, как в самостоятельном варианте (20%), так и в составе комбинированного и комплексного лечения (56%), при лечении вторых опухолей с метахронным течением процесса она также использовалась в 35% случаев. Эти данные свидетельствуют о расширенных возможностях использования лучевой терапии при лечении опухолей с длительным перерывом между моментами выявления заболевания.

При планировании терапии первично-множественных злокачественных опухолей следует оценивать возможности каждого метода противоопухолевого лечения, факторы, ограничивающие его применение, и риск возникновения осложнений.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Анализ всей группы пациентов показал 5-летнюю общую выживаемость, равную 34%±6,2%. Медиана продолжительности жизни составила 45 месяцев (рис. 3).

Пятилетняя безрецидивная составила 35±6,3%, что практически не отличается от показателя общей выживаемости. Медиана продолжительности жизни составила 41 месяц (рис. 4).

Хотелось бы отметить, что при длительном наблюдении за пациентами после радикального лечения первой опухоли слизистой оболочки верхних дыхательных и пищеварительных путей развитие и диагностирование второй опухоли наблюдалось в сроки от 1 года до 20 лет. Конечно, чаще вторые опухоли развиваются до 5 лет (52%), но и через 10 лет (19%) и более (8%) риск развития второй опухоли остается доста-

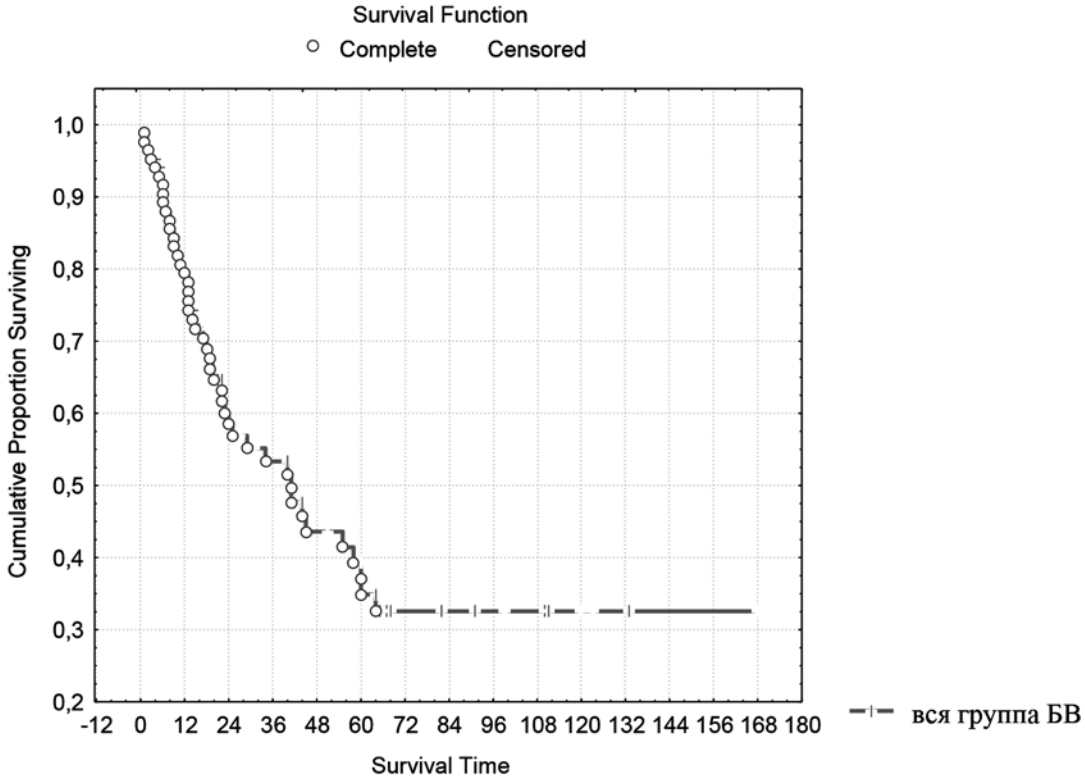

Рисунок 4. Безрецидивная выживаемость больных с ПМЗО в общей группе

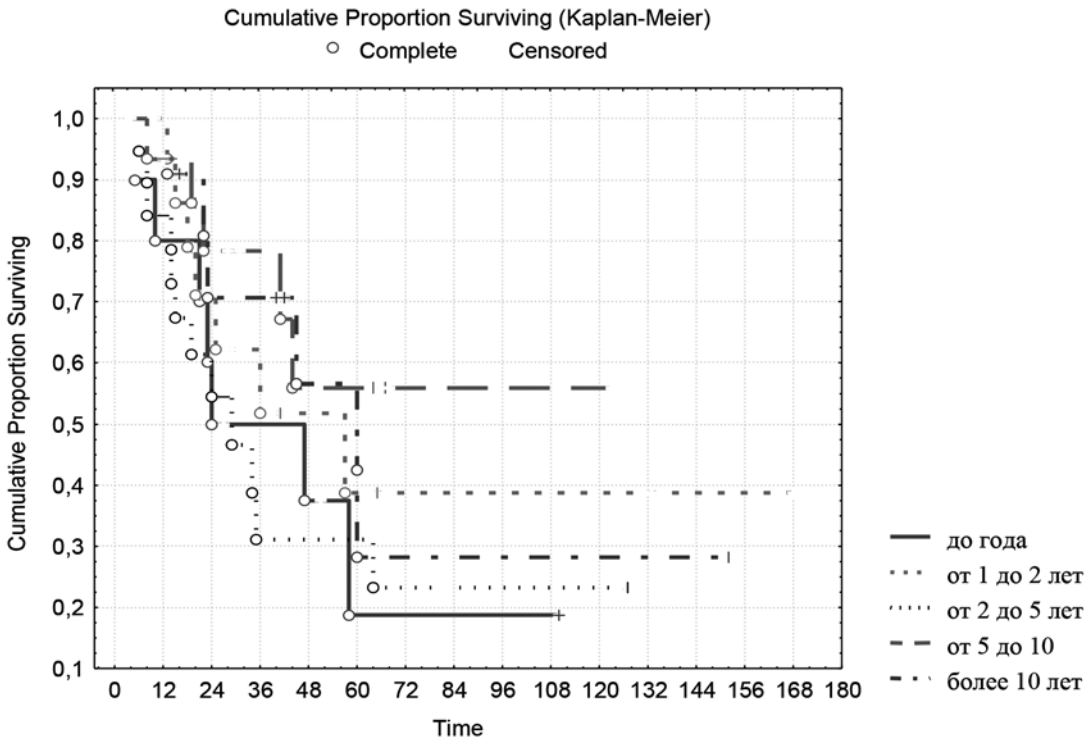

Рисунок 5. Общая выживаемость при метахронном раке в зависимости от сроков развития второй опухоли. P=0,288

точно высоким. В исследовании максимальное их количество было выявлено в промежуток времени от 1 до 10 лет – 58%.
Это, с одной стороны, говорит об успехах клинической онкологии в лечении опухолей головы и шеи, а с другой стороны диктует необходимость постоянного динамического наблюдения за излеченными пациентами, не только для выявления возможного рецидива, но и для диагностирования второй опухоли на возможно более ранней стадии.
Показатели выживаемости при метахронном течении опухолей в зависимости от срока манифестации второй опухоли приведены ниже (рис. 5).
Отмечено, что худшие показатели выживаемости в группе ПМЗО, выявленных до 1 года, что вероятнее всего связаны с более агрессивным течением опухолевого процесса. Лучшие показатели 5- и 10 летней выживаемости больных получены в группе реализации второй опухоли в сроки от 5 до 10 лет и составляют 55%. На протяжении всего периода наблюдения живы 41% больных в группе, в которой вторая опухоль реализовалась в более ранние сроки, через 1–2 года после первой, и 28% больных со второй опухолью, реализованной спустя более чем 10 лет. Полученные данные демонстрируют относительно удовлетворительные результаты, однако хотелось бы отметить, что наблюдение пациентов в течение 5 первых лет после окончания противоопухолевого лечения должно производиться регулярно и включать в себя не только клинический осмотр, но также использование методов инструментальной диагностики – панэндоскопии каждые 6 месяцев на протяжении всего периода наблюдения.

ВЫВОДЫ

1. Среди 85 пациентов с первично-множественным плоскоклеточным раком органов головы и шеи синхронные опухоли были диагностированы в 13 случаях (15%), метахронные – в 69 (81,5%), а в 3 случаях – синхронно-метахронные (3,5%).
2. Хирургический метод лечения является вариантом выбора при лечении второго злокачественного процесса органов головы и шеи, применялся в 42%.
3. Развитие метахронной злокачественной опухоли после радикального лечения первой опухоли возможно через любой временной промежуток, что диктует необходимость постоянного динамического наблюдения с эндоскопическим исследованием верхних дыхательных и пищеварительных путей.

ЛИТЕРАТУРА

1. Чиссов В. И. Первично-множественные злокачественные опухоли: Руководство для врачей / В. И. Чиссов, А. Х. Трахтенберг, Б. Я. Алексеев // Медицина.– 2000.– 332 с.
2. Аксель Е. М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. / М. И. Давыдов, Е. М. Аксель // Издательская группа РОНЦ.– 2014.– 46с.
3. Попова Т. Н. Первично-множественные синхронные злокачественные новообразования пищеварительной системы / Т. Н. Попова, В. Э. Федоров, Б. С. Харитонов // Медицинский альманах.– 2011.– № 5.– С. 76–79.
4. Головин Д. И. Атлас опухолей человека / Д. И. Головин // Медицина.– 1975.– 320 с. 5. Bedi G. C. Multiple head and neck tumors: Evidence for a common clonal origin / G. C. Bedi, W. H. Westra, E. Gabrielson, W. Koch, D. Sidransky // Cancer Res.– 1996.– Vol. 56.– P. 2484–2487.
6. Заболотская Е. Г. Особенности заболеваемости первично-множественными злокачественными новообразованиями в условиях индустриального центра / Е. Г. Заболотская // автореф. дисс. канд. мед. наук.– Уфа.– 2003.– 16 с.
7. Писарева Л. Ф. О роли фактора ионизирующей радиации заболеваемости раком щитовидной железы / Л. Ф. Писарева, В. Д. Петрова, Я. Н. Шойхет и др. // Медицинские и экологические эффекты ионизирующей радиации (к 15-летию аварии на Чернобыльской АЭС): материалы I международной науч.– практ. конф. 21–22 июня 2001 г. Северск –Томск, 2001.– С. 114–115.
8. Смирнов Д. В. Эпидемиология первично-множественных злокачественных новообразований в популяции Хабаровского края: автореф. дис. … канд. мед. наук: 14.00.14 / Смирнов Д. В.– Томск.– 2003.– 23 с.

ЛИТВИНОВ Р. П., ЧЕРНЫХ М. В., НЕЧУШКИН М. И., ГЛАДИЛИНА И. А., КОЗЛОВ О. В.
LITVINOV R. P., CHERNYKH M. V., NECHUSHKIN M. I., GLADILINA I. A., KOZLOV O. V.

Брахитерапия местнораспространенного рака пищевода как компонент радикального лечения: преимущества и риски

Цитирование: Литвинов Р. П., Черных М. В., Нечушкин М. И., Гладилина И. А., Козлов О. В. Брахитерапия местнораспространенного рака пищевода как компонент радикального лечения: преимущества и риски // Злокачественные опухоли.– 2016.– № 4, спецвыпуск 1. С.– 109–114.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1–109–114

Резюме

При раке пищевода прогноз неблагоприятный. Радикальное хирургическое вмешательство на сегодняшний день является наиболее успешным лечением, но большинство пациентов в момент постановки диагноза не операбельны и для этих пациентов лучевая терапия с или без химиотерапии одновременно является наилучшим методом лечения.

У пациентов с местнораспространенным раком пищевода внутрипросветная брахитерапия была предложена в качестве дополнительного метода повышения локального контроля и улучшения результатов лечения.

Пролечено 62 больных неоперабельным раком пищевода. 20 больным брахитерапия была проведена через 2–3 недели после окончания 3D-CRT СОД=50Гр. Выполнено 3 фракции с интервалом 6–7 дней РОД=5Гр за фракцию до СОД=70Гр. 42 неоперабельным больным раком пищевода с выраженной дисфагией II–IV степени проведено лечение с применением на 1-м этапе брахитерапии пищевода. Лечение проведено за 3 фракции с интервалом 6–7 дней РОД= 7Гр СОД= 21Гр (30иГр). После 2-недельного перерыва в 80,9% случаев проводилось дальнейшая терапия: 71,4% курс конформной дистанционной лучевой терапии (3D CRT, IMRT) до 80иГр за 2 этапа лечения.

Время до восстановления проходимости пищевода составило 3–25 дней (в среднем 7 дней). Период наблюдения составил 4–40 месяцев. Во всех случаях отмечен эффект лечения (резорбция опухоли, снижение степени выраженности дисфагии, в 23,8% – полный ответ опухоли). Осложнения: 28,6% случаев эзофагит разной степени выраженности (купирован консервативно).

Проведение на 1 этапе внутрипросветной лучевой терапии пищевода снижает выраженность дисфагии, что способствует коррекции метаболических нарушений и улучшению общего состояния, создает возможность проведения дистанционной лучевой терапии и химиотерапии у пациентов, ранее считавшихся инкурабельными, и как следствие улучшает результаты лечения.

Внутрипросветная лучевая терапия пищевода является высокоэффективным и безопасным методом лечения у больных при неоперабельном раке пищевода, особенно сочетающимся с дисфагией опухолевого генеза, значительно повышая качество жизни и ее продолжительность у данной категории больных.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак пищевода, сочетанная лучевая терапия, брахитерапия, дисфагия

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Литвинов Роман Петрович – к.м.н., врач отделения радиохирургии ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина Минздрава России, г. Москва, e-mail: litvinov-roman@mail.ru

ВВЕДЕНИЕ

Рак пищевода является высокозлокачественным агрессивным заболеванием с низкими показателями выживаемости и ограниченными возможностями лечения на поздних стадиях. В России в 2015 году первичный рак пищевода III–IV стадией выявлен в 66,5% случаев, а летальность на первом году составила 58,8% [1]. По данным мировой статистики средняя продолжительность жизни составляет менее 6 месяцев, при этом в 80% случаев смерть связана с местным прогрессированием заболевания [4]. Таким образом, более половины больных поступают в специализированные стационары с III–IV стадией заболевания, почти 80% из них составляют лица старше 50 лет с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Хирургический метод лечения дает наилучшие результаты, однако возможен он, в большинстве случаев, лишь на ранних стадиях заболевания. Показатели операбельности остаются достаточно низкими, несмотря на развитие хирургии, анестезиологии и реанимации. При местнораспространенном раке пищевода 5-летняя выживаемость составляет не более 20% [18]. Лучевая терапия играет важную роль в лечении рака пищевода, однако в самостоятельном варианте в настоящее время не используется. При неоперабельном раке пищевода основным является химиолучевой метод лечения [15, 17]. В исследовании RTOG 85–01 продемонстрировано значительное преимущество химиолучевого лечения над лучевой терапией в самостоятельном варианте: 5-летняя общая выживаемость больных получавших химиолучевой лечение

составила 26% по сравнению с 0% после лучевой терапии в одиночку, с медианой выживаемости 14,1 месяцев против 9,3 месяцев [3]. Совершенствование технологий лучевой терапии позволило разработать методики конформной (3D-CRT) и интенсивно моделированной лучевой терапии (IMRT), что позволило значительно улучшить результаты лечения и снизить количество осложнений, присущих проведению лучевой терапии в 2D режиме. Попытки улучшить результаты лечения рака пищевода за счет изменения режима фракционирования, эскалации дозы не имели успеха, что было показано в результатах рандомизированных исследованиях RTOG 85–10 и INT0123 [11]. Таким образом, в настоящее время большинством специалистов оптимальным для дистанционной лучевой терапии является подведение общей дозы порядка 50Гр в стандартном режиме фракционирования (ежедневно от 1,8 до 2 Гр за фракцию). Несмотря на интенсивные усилия в поиске изменения схем лекарственного лечения по улучшению результатов RTOG 85–01, до сих пор нет никаких других опубликованных схем, указывающих на превосходство над комбинацией цисплатина и 5-фторурацила [9].

Внедрение методик внутриполостной контактной лучевой терапии (брахитерапии) в клиническую практику позволило увеличить биологическую дозу, подводимую непосредственно к опухоли. Брахитерапия рака пищевода используется как в составе сочетанного курса лучевой терапии, так и как самостоятельный курс в случае паллиативного лечения для улучшения качества жизни пациентов. Нахождение источника в непосредственной близости от опухоли способствует быстрому спаду дозы, обеспечивая локальное облучение опухоли, минимально затрагивает окружающие органы и ткани. Ввиду этой особенности брахитерапия может применяться даже в случае рецидива опухоли после полного курса лучевой терапии [10]. На основании проведенных рандомизированных исследований были получены достоверные данные об увеличении локального контроля и 5-летней выживаемости. Сочетание дистанционной и внутриполостной лучевой терапии продемонстрировало более высокий уровень локального контроля [8]. При проведении сочетанной химиолучевой терапии стоит внимательно подходить к подбору пациентов, режиму фракционирования и суммарных доз с целью минимизации осложнений [6]. Наиболее часто брахитерапия проводится после окончания дистанционной лучевой терапии в качестве boost. При этом среди исследователей нет единого мнения о количестве фракции и дозах. В ряде исследований показано, что у больных раком пищевода с выраженной дисфагией предпочтительней начало лечения с HDR брахитерапии на фоне лекарственной терапии цисплатином и 5-фторурацила [12]. В рандомизированных исследованиях показано, что проведение дистанционной лучевой терапии на втором этапе после брахитерапии пищевода хорошо переносится и достаточно безопасно [14]. При местнораспространенном стенозирующем раке пищевода с выраженной дисфагией брахитерапия используется как самостоятельный метод лечения, альтернативный стентированию пищевода, способствуя восстановлению проходимости верхних отделов желудочно-кишечного тракта, и как следствие дает возможность, в ряде случаев, проводить лечение у больных, ранее считавшихся инкурабельными [2, 7]. Высокая эффективность брахитерапии показана в лечении поверхностных злокачественных опухолей пищевода как в самостоятельном варианте, так и в сочетании с дистанционной лучевой терапией на фоне лекарственного лечения [10].

Для брахитерапии пищевода применимы источники различной мощности дозы, однако в настоящее время HDR (high dose rate) брахитерапия рассматривается как предпочтительный метод лечения. С появлением небольших источников, таких как иридий-192 в системах с дистанционным последовательным введением источника (remote afterloading), стало возможным лечение распространенных опухолей пищевода с использованием аппликаторов диаметром вплоть до 1,7мм. Брахитерапия предполагает внутрипросветное размещение радиоактивного источника в пищеводе с помощью назогастрального аппликатора. Разные школы ESTRO [13] и American Brachytherapy Society [5] дают свои рекомендации по заданию дозы. Точка дозирования располагается на 10мм от центра источника высокой активности для небольших по размеру аппликаторов [16]. При этом рекомендуется использовать аппликаторы диаметром 6–10 мм. Современное оборудование обеспечивает HDR брахитерапию гораздо быстрее, чем 0,2 Гр/мин, что позволяет подвести планируемую дозу в течение нескольких минут по сравнению с источниками LDR, которые требуют много часов или дней. Площадь покрытия должна быть проксимально и дистально на 1–2 см больше области поражения [5]. Поскольку HDR брахитерапия обеспечивает возможность подведения высокой дозы лучевой терапии в течение короткого периода времени, фракционирование необходимо, как правило, от 2 до 4 фракций в суммарной дозе 15–25 Гр с интервалом 7–10 дней в зависимости от клинической ситуации. Использование брахитерапии в лечении местнораспространенного рака пищевода до настоящего времени является недостаточно изученным направлением. Представленные в литературе данные основаны на наблюдениях результатов лечения небольших групп пациентов, рандомизированных исследований посвященной этому направления не представлено вовсе.

Учитывая рекомендации ABS, JASTRO и Gec-ESTRO, проанализировав и обобщив данные результатов лечения рака пищевода представленные в литературе нами были определены показания для проведения внутрипросветной брахитерапии пищевода:

- сочетанная лучевая терапия при первичном раке пищевода;
- стенозирующий неоперабельный рак пищевода или кардии с дисфагией любой степени выраженности дисфагией, включая III–IV степень;
- рецидив рака пищевода или желудка (после хирургического лечения);
- паллиативная терапия первичного неоперабельного/диссеминированного рака или после проведенного химиолучевого лечения как альтернатива стентированию пищевода.

И противопоказания для проведения внутриполостной брахитерапии пищевода:

- локализация опухоли в шейном сегменте пищевода;
- наличие медиастинальных или трахеобронхиальных фистул;
- прорастание опухоли в трахеобронхиальное дерево.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведение внутриполостной брахитерапии пищевода возможно только в условиях многопрофильного стационара, в котором имеются возможности выполнения высокотехнологичных рентгенохирургических и эндоскопических методик (рис. 1), существует необходимое топометрическое и радиологические оборудование. Проведение разметки требует установки назогастрального зонда в просвет пищевода и проведение по нему интрастата, с последующим рентгенологическим контролем.

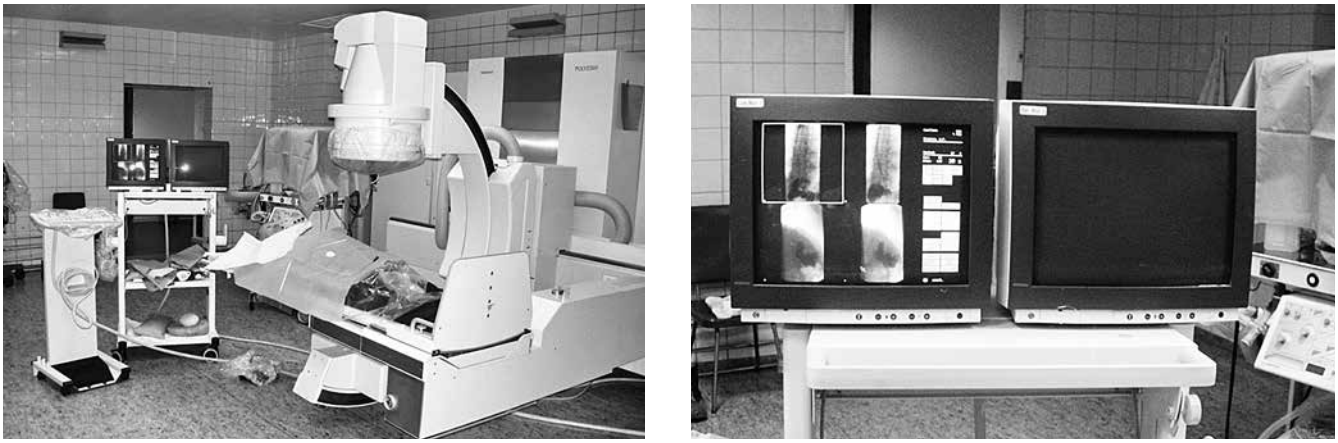

Рис. 1. Рентгенохирургическая операционная с эндоскопической стойкой

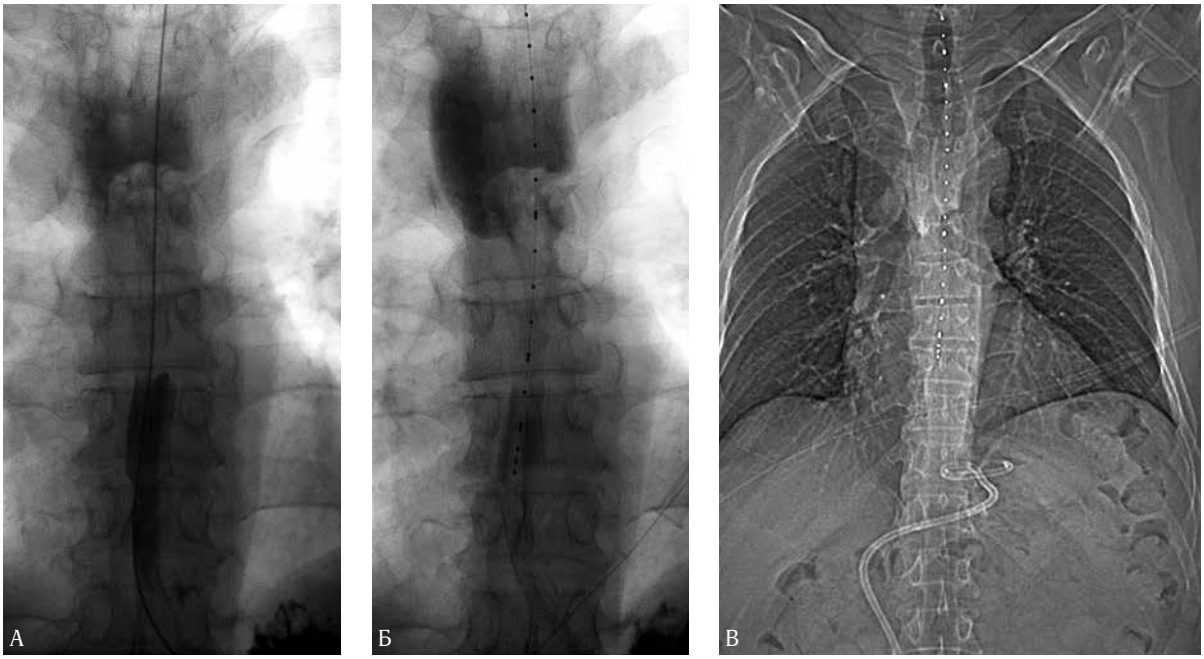

Рис. 2. Рентгенограмма стенозированного пищевода с проводником в стриктуре (А), с имитатором источника (Б), компьютерная томограмма грудной клетки с имитатором в просвете пищевода для топометрического планирования (С)

В дальнейшем проводится КТ грудной клетки для возможности применения 3D-планирования (рис. 2).

Сеанс брахитерапии пищевода проводится в специальном каньоне на аппарате MicroSelectron HDR, с возможностью последовательного автоматического введения источников излучения высокой мощности дозы, дистанционного управления (remote afterloading), и системой видеонаблюдения за пациентом. Содержит 1 источник 192Ir номинальной мощностью 10Ки.

Проведение КТ исследования позволяет провести 3D планирование сеанса брахитерапии, максимально обеспечив безопасность окружающих органов и тканей, что особенно важно при ранее проведенной лучевой терапии (рис. 3).

При проведении сочетанной лучевой терапии, вне зависимости от проведения брахитерапии пищевода до или после дистанционной лучевой терапии, последняя должна осуществляться только в 3D-режиме. 3D-CRT позволяет точно спланировать поля облучения, улучшить результаты лечения, снизить количество ранних и поздних осложнений (рис. 4).

В зависимости от клинической ситуации проведение брахитерапии пищевода возможно:

- Местнораспространенная или рецидивная опухоль:
  – нестенозирующий вариант – 3D ДЛТ 50Гр + через 2–3 недели boost ВПЛТ 5 Гр х 3 раза с интервалом 6–7 дней СОД= 20иГр
  – стенозирующий – 7 (5 при рецидивных опухолях) Гр х 3 фракции с интервалом 6–7 дней СОД= 28иГр + через 2–3 недели 3D ДЛТ до СОД 70–80 иГр
- Паллиативная терапия:
  – 5–7 Гр х 3–4 фракции с интервалом 6–7 дней СОД= 21–28иГр

Ключевым моментом планирования является индивидуальный подход к выбору РОД в зависимости от ранее проведенного лечения и сроков его окончания.

Рис. 3А. Топометрическое планирование брахитерапии пищевода

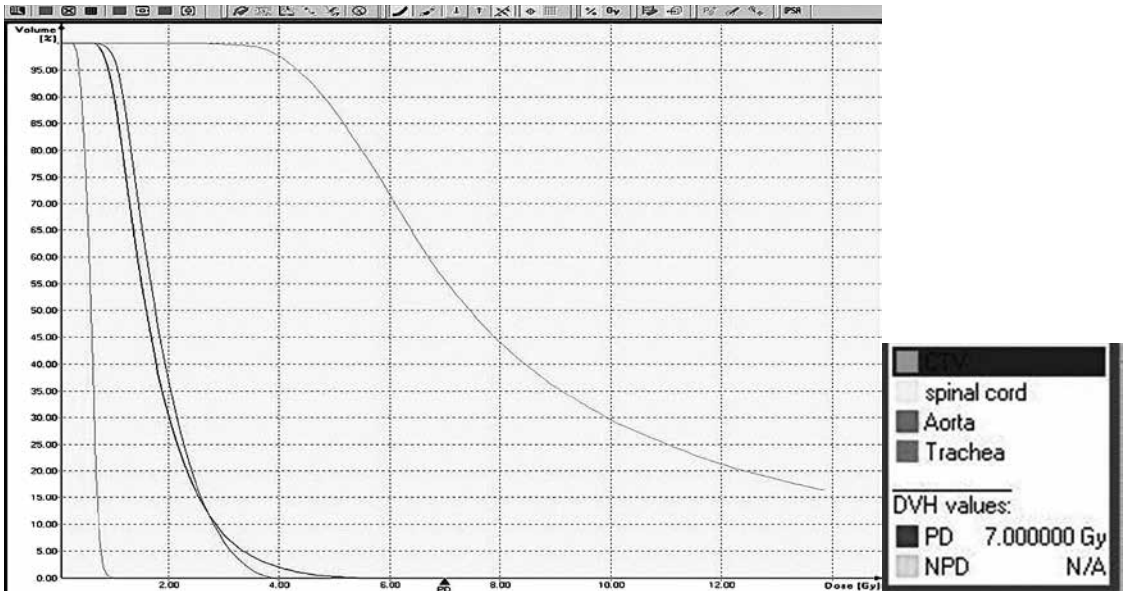

Рис. 3Б. Гистограмма доза-объем сеанса брахитерапии пищевода

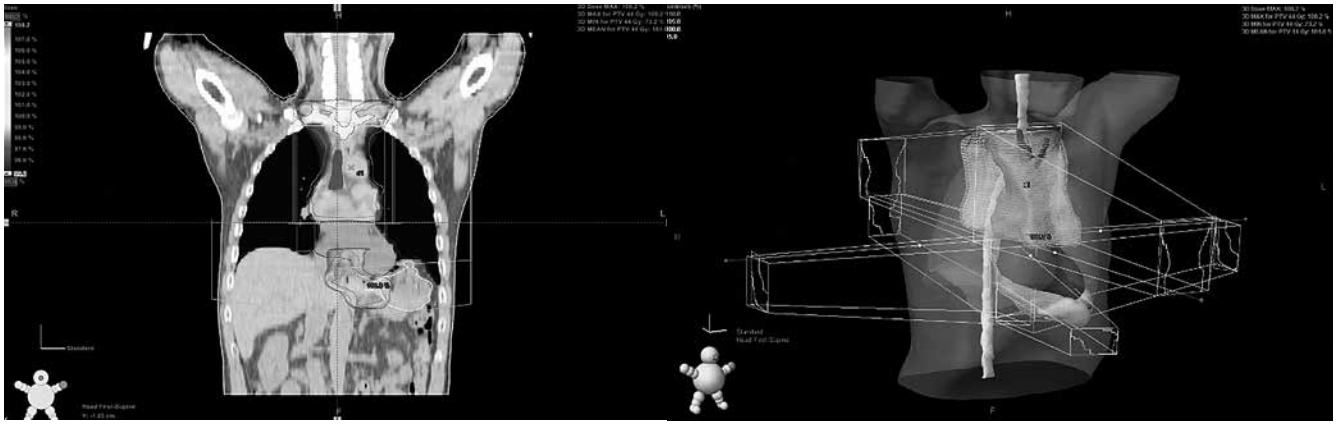

Рис. 4. Топометрическое планирование 3D-CRT при раке пищевода

РЕЗУЛЬТАТЫ

В отделении радиохирургии ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина накоплен опыт лечения 62 пациентов раком пищевода. Внутрипросветная брахитерапия пищевода была проведена 20 больным после окончания дистанционной лучевой терапии на фоне лекарственного лечения, т.е. на втором этапе, и 42 больным со стенозирующим раком пищевода на первом этапе сочетанного лучевого лечения.

В первой группе всем 20 больным (100%) проводилась конформная лучевая терапия (3D-CRT, IMRT) ежедневно разовой очаговой дозой 2Гр 5 раз в неделю до суммарной очаговой дозы 46–50Гр. У 15 (75%) больных опухоль была представлена плоскоклеточным раком, у 5 (25%) – аденокарциномой. Лечение проводилось на фоне лекарственной терапии цисплатин+5-фторурацил, либо монотерапией капецитабином в стандартных дозировках. Спустя 2–3 недели после окончания ДЛТ, после стихания ранних лучевых реакций, всем пациентам проведена внутриполостная брахитерапия РОД=5Гр 3 фракции с интервалом 6–7дней до СОД=70иГр с учетом ранее проведенного лечения. Облучение проводилось источником высокой активности Ir192. Дозирование на 1 см от активной линии, протяженность активной линии 4–10 см с учетом начальных размеров опухоли. Период наблюдения составил 6–40 месяцев. 12 (60%) больных умерли в период 6–28 месяцев от прогрессирования заболевания без признаков локального рецидива. У 2 (10%) позже развилась дисфагия в связи с поражением внутригрудных лимфатических узлов. 8 (40%) пациентов живы в период 6–40 месяцев от окончания лечения. На фоне лечения нами отмечены ранние осложнения – у 10 (50%) больных эзофагиты различной степени выраженности, купированные консервативно; поздние осложнения (более 30 дней с момента окончания лечения) – 1 (5%) больного – постлучевая язва, потребовавшая 2 месяца консервативного лечения, 1 (5%) рубцовая стриктура пищевода спустя 8 месяцев после окончания лечения – выполнена имплантация стента. Стоит отметить отсутствие у всех больных признаков локального рецидива опухоли на всем периоде наблюдения.

Наибольший интерес представляла вторая группа пациентов с выраженной дисфагией, у которых вследствие нарушения водно-электролитных и обменных процессов проведение дистанционной лучевой терапии не представлялось возможным. Таким образом, 42 неоперабельным больным раком пищевода с выраженной дисфагией проведено лечение с применением на первом этапе брахитерапии пищевода. У 66,6% больных имел место неоперабельный стенозирующий рак пищевода, у 33,4% – рецидив рака пищевода после проведенного лечения. Морфологически опухоль представлена плоскоклеточным раком (54,8%) и аденокарциномой разной степени дифференцировки (45,2%). У всех больных отмечалась дисфагия II–IV степени. В 35,7% случаев брахитерапия пищевода проводилась в сочетании с лекарственным лечением. Проведение топометрического планирования в рентгенохирургическом кабинете позволяет установить интрастат для проведения внутрипросветной лучевой терапии при остаточном просвете пищевода до 1мм. Облучение проводится источником высокой активности Ir192. Дозирование на 1 см от активной линии, протяженность активной линии 5–16см. Лечение проводится за 3 фракции с интервалом 6–7 дней РОД= 7Гр СОД= 21Гр (30иГр). У 95,2% больных лечение проведено амбулаторно. После 2-недельного перерыва в 80,9% случаев проводилось дальнейшая терапия: 71,4% курс конформной дистанционной лучевой терапии с применением технологий 3-х мерного планирования (3D CRT, IMRT) РОД= 2Гр до СОД= 50Гр (80иГр за 2 этапа лечения), в 52,4% случаев в сочетании с химиотерапией по схеме: цисплатин 35мг/м2 еженедельно в/в капельно, капецитабин 1650мг/м2 в дни лучевой терапии. У пациентов с сопутствующей патологией и соматическим статусом по ECOG 3 и более проводилась химиотерапия в монорежиме капецитабином.

Время до восстановления проходимости пищевода составило 3–25 дней (в среднем 7 дней). Период наблюдения составил 4–36 месяцев. Во всех случаях отмечен эффект лечения (резорбция опухоли, снижение степени выраженности дисфагии, в 23,8% – полный ответ опухоли). Осложнения: 28,6% случаев эзофагит разной степени выраженности (купирован консервативно).

ВЫВОДЫ

Проведение внутриполостной брахитерапии на первом этапе сочетанного лучевого лечения пищевода снижает выраженность дисфагии, что способствует коррекции метаболических нарушений и улучшению общего состояния, создает возможность проведения дистанционной лучевой терапии и химиотерапии у пациентов, ранее считавшихся инкурабельными, и как следствие улучшает результаты лечения.

Внутрипросветная лучевая терапия пищевода является высокоэффективным и безопасным методом лечения у больных при неоперабельном раке пищевода, особенно осложненного дисфагией опухолевого генеза, значительно повышая качество жизни и ее продолжительность у данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А. Д. с соавт. Состояние онкологической помощи населению в России в 2015 году, г. Москва; 2016.
2. Bergquist H, Wenger U, Johnsson E. // Stent insertion or endoluminal brachytherapy as palliation of patients with advanced cancer of the esophagus and gastroesophageal junction. Results of a randomized, controlled clinical trial. Dis Esophagus. 2005;18(3):131–9.
3. Cooper JS, Guo MD, Herskovic A, et al. Chemoradiotherapy of locally advanced esophageal cancer: long-term follow-up of a prospective randomized trial (RTOG 85–01). Radiation Therapy Oncology Group. JAMA 1999; 281:1623–7.
4. Ferlay J, Parkin DM, Pisani P. Globocan L.: Cancer incidence and mortality worldwide. Lyon: IARC Press; 1999.
5. Gaspar LE, Nag S, Herskovic A, et al. American Brachytherapy Society (ABS) consensus guidelines for brachytherapy of esophageal cancer. Clinical Research Committee, American Brachytherapy Society, Philadelphia, PA. Int J Radiat Oncol Biol Phys 1997;38:127–32.
6. Gaspar LE, Winter K, Kocha WI, Coia LR, et al. // A phase I/II study of external beam radiation, brachytherapy, and concurrent chemotherapy for patients with localized carcinoma of the esophagus (Radiation Therapy Oncology Group Study 9207): final report. Cancer. 2000 Mar 1;88(5):988–95.
7. Homs MY, Steyerberg EW, Eijkenboom WM // Palliative treatment of esophageal cancer with dysphagia: more favourable outcome from single-dose internal brachytherapy than from the placement of a self-expanding stent;

a multicenter randomised study. Ned Tijdschr Geneeskd. 2005 Dec 10;149(50):2800–6.

8. Kimmo Hujala Combined external and intraluminal radiotherapy in the treatment of advanced oesophageal cancer Radiotherapy and Oncology 64 (2002) 41–45.

9. Kleinberg LR, Catalano PJ, Forastiere AA. // Eastern Cooperative Oncology Group and American College of Radiology Imaging Network Randomized Phase 2 Trial of Neoadjuvant Preoperative Paclitaxel/Cisplatin/Radiation Therapy (RT) or Irinotecan/ Cisplatin/RT in Esophageal Adenocarcinoma: Long-Term Outcome and Implications for Trial Design. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2016 Mar 15;94(4):738–46.

10. Maingon P, d'Hombres A, Truc G. // High dose rate brachytherapy for superficial cancer of the esophagus. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2000 Jan 1;46(1):71–6.

11. Minsky BD, Pajak TF, Ginsberg RJ, et al. INT 0123 (Radiation Therapy Oncology Group 94–05) phase III trial of combined-modality therapy for esophageal cancer: high-dose versus standard-dose radiation therapy. J Clin Oncol 2002; 20:1167.

12. Patonay P, Naszály A, Mayer A. // Simultaneous radiochemotherapy and endoluminal HDR brachytherapy in esophageal cancer. Strahlenther Onkol. 2007 Feb;183(2):94–8.

13. Pötter R., Van Limbergen E. Gec-ESTRO Handbook Oesophageal Cancer 515–537.

14. Rosenblatt E. et al. Adding external beam to intra-luminal brachytherapy improves palliation in obstructive squamous cell oesophageal cancer: A prospective multi-centre randomized trial of the International Atomic Energy Agency; Radiotherapy and Oncology 97 (2010) 488–494.

15. Smith GL, Smith BD, Buchholz TA, et al. Patterns of care and locoregional treatment outcomes in older esophageal cancer patients: the SEER-Medicare Cohort. Int J Radiat Oncol Biol Phys 2009;74:482–9.

16. The International Commission on Radiation Units and Measurements Report. 58 (ICRU-58).

17. Wong R, Malthaner R. Combined chemotherapy and radiotherapy (without surgery) compared with radiotherapy alone in localized carcinoma of the esophagus. Cochrane Database Syst Rev 2006: CD002092.

18. Zingg U, Reginald V. Lord, and David I. Watson (2009) Cancer and the Oesophageal Surgeon. When Cancer Crosses Disciplines: pp. 395–419.

ВОЛКОВА М. И., КЛИМОВ А. В., ЧЕРНЯЕВ В. А.
VOLKOVA M. I., KLIMOV A. V., CHERNYAEV V. A.

Паллиативная нефрэктомия: все ли больные нуждаются в операции?

Цитирование: Волкова М. И., Климов А. В., Черняев В. А. Паллиативная нефрэктомия: все ли больные нуждаются в операции? // Злокачественные опухоли.– 2016.– № 4, спецвыпуск 1. С.– 115–118.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1–115–118

Резюме

Циторедуктивные вмешательства у кандидатов для цитокиновой терапии приводят к достоверному увеличению медианы общей выживаемости. Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, складывается впечатление, что паллиативная нефрэктомия у кандидатов для таргетной терапии также обеспечивает клинические преимущества, позволяет увеличить общую выживаемость. Адекватная селекция кандидатов для хирургического лечения позволяет избежать ассоциированных с ним рисков. Использование лапароскопического доступа для паллиативной нефрэктомии целесообразно. Во время операции следует стремиться радикально удалить первичную опухоль и регионарные метастазы. Индукционная таргетная терапия в настоящее время стандартом не является и должна использоваться в рамках исследовательских протоколов.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак почки, паллиативная нефрэктомия, таргетная терапия

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Волкова Мария Игоревна – отделение урологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва, e-mail: mivolkova@gmail.com

Климов Алексей Вячеславович – отделение урологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

Черняев Виталий Александрович – отделение урологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

По данным регистра РОНЦ им. Н. Н. Блохина отдаленные метастазы выявляются приблизительно у трети больных раком почки на момент установки диагноза. Еще у 50% пациентов с первичным локализованным и местно-распространенным почечно-клеточным раком после хирургического вмешательства в дальнейшем развивается диссеминация опухолевого процесса. На момент начала лечения у трети больных раком почки с отдаленными метастазами (M+) имеются жизнеугрожающие клинические проявления первичной опухоли, у 16% диагностируется опухолевый венозный тромбоз, у 29% – регионарные метастазы. В 60% случаев имеют место множественные метастазы, поражающие более одного органа у 33% пациентов. Наиболее распространенными локализациями метастатического поражения являются легкие (60%), кости (30%), надпочечник (12%) и печень (9%).

Стандартным подходом к лечению распространенного рака почки является таргетная терапия антиангиогенными препаратами, ингибиторами мишени рапамицина млекопитающих или блокаторами PD-L1. Также тщательно отобранным больным группы хорошего прогноза допустимо назначение цитокинов [1].

Паллиативная нефрэктомия, долгие годы входившая в стандарты лечения пациентов с диссеминированным раком почки, не оставляет своих позиций и после коренного пересмотра режимов системной терапии этого заболевания. Очевидными преимуществами удаления первичной опухоли являются: уменьшение интенсивности клинических симптомов, таких как боль, гематурия, паранеопластические синдромы, и профилактика осложнений со стороны опухоли почки, в том числе – кровотечений и тромбоэмболии легочной артерии фрагментами опухолевого тромба. Однако наиболее привлекательным доводом, заставляющим нас выполнять технически непростые вмешательства больным со сниженными функциональными резервами, является улучшение результатов системной терапии после паллиативной нефрэктомии. Циторедуктивные вмешательства у кандидатов для цитокиновой терапии приводят к достоверному увеличению медианы общей выживаемости, что продемонстрировано в двух рандомизированных исследованиях [2,3] и подтверждено в их комбинированном анализе (7,8 до 13,6 месяцев (p=0,002)) [4].

Несмотря на отсутствие рандомизированных исследований, складывается впечатление, что паллиативная нефрэктомия у кандидатов для таргетной терапии также обеспечивает клинические преимущества. Субанализ исследования широкого доступа EU-ARCCS (сорафениб при распространенном раке почки в широкой практике) выявил увеличение частоты контроля за опухолью с 79% до 85% у больных с отдаленными метастазами, подвергнутыми циторедуктивной операции, по сравнению с неоперированными пациентами [5]. Анализ данных National Cancer Data Base, включивший информацию о 15 390 больных диссеминированным раком почки, продемонстрировал впечатляющие различия медианы общей выживаемости между пациентами, которым выполнялась и не выполнялась паллиативная нефрэктомия (17,1 и 7,7 месяца соответственно, p=0,001) [6]. Сходные результаты, основанные на ретроспективных данных 1658 больных, получавших таргетную терапию в разных центрах, годом ранее опубли-

ковал Heng D.Y. et al.: медиана общей выживаемости у оперированных и неоперированных пациентов составила 20,6 и 9,6 месяца [7]. Ожидаются результаты рандомизированного исследования, направленного на изучение влияния паллиативной нефрэктомии на прогноз больных диссеминированым раком почки.

Тем не менее, паллиативная нефрэктомия не является абсолютно безопасным вмешательством. Ряд авторов отмечает, что удаление первичной опухоли при раке почки M+ ассоциировано с более высокой частотой осложнений, чем при M0. Так, по данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина, отношение рисков тяжелых (≥3 степени тяжести) осложнений и госпитальной летальности при выполнении паллиативной и радикальной нефрэктомии составляет 1,5 (p=0,007) и 2,1 (p<0,0001) соответственно.

Не все пациенты после паллиативной нефрэктомии способны перенести системную терапию: по нашим данным, 30–40% больных раком почки M+ не получают системного лечения после циторедуктивных операций. Более чем в половине случаев причиной отказа от системного лечения служит бурное прогрессирование опухолевого процесса и госпитальная смерть.

Следовательно, необходима селекция пациентов, которые получат выигрыш от применения циторедуктивных операций. При выборе хирургической тактики, прежде всего, следует принимать во внимание факторы риска осложнений операции, госпитальной летальности и общей выживаемости. Bianchi M. (2012) проанализировал результаты 2740 паллиативных нефрэктомий и выделил в качестве факторов риска осложнений и госпитальной летальности число метастатически пораженных органов [8]. В сходном исследовании Hansen J. (2012), включившем данные 3178 пациентов, факторами риска госпитальной летальности являлись метастазы в головной мозг и легкие, а также множественные метастазы [9]. В ранней работе Heng D. (2009) было отмечено, что больные группы плохого прогноза по классификации MSKCC, разработанной для пациентов, получающих цитокины, не выигрывают от паллиативной нефрэктомии в отношении выживаемости [7]. В серии наблюдений РОНЦ им. Н.Н. Блохина (n 883) факторами риска общей выживаемости являлись категория N+, опухолевый венозный тромбоз и неполное удаление первичной опухоли. Паллиативная нефрэктомия не обеспечивала преимущество общей выживаемости в группе плохого прогноза РОНЦ (>1 фактора риска), достоверно улучшая результаты лечения у пациентов с 0–1 фактором риска. Culp S. (2010), проанализировав данные 586 пациентов, выделил значительное количество факторов риска (ЛДГ>600 мМЕ/л, альбумин <35 г/л, симптомы метастазов, метастазы в печень, N+, медиастинальные метастазы, cT>T3a) и отметил, что общая выживаемость после паллиативной нефрэктомии при наличии >1 фактора хуже, чем без операции (HR1,52 (95% ДИ 1,20–1,93). Выигрыш получают только пациенты с 0–1 фактором риска (HR0,62 (95% ДИ 0,51–0,76) [10]. В 2014 г. Heng D. опубликовал результаты всестороннего анализа данных 1658 пациентов и выделил в качестве неблагоприятных прогностических факторов низкий соматический статус, время от диагноза до лечения <1 года, снижение гемоглобина, повышение уровня кальция, нейтрофилов и тромбоцитов [11]. Увеличение общей выживаемости после паллиативной нефрэктомии было значимым только у больных с <4 факторами риска [12].

Столь существенные отличия списка неблагоприятных факторов прогноза у кандидатов для циторедуктивной операции, конечно, определяются заметными различиями критериев селекции больных для хирургического лечения в разных клиниках. Для выделения универсальных прогностических маркеров необходима внешняя валидация и модификация предложенных шкал. Тем не менее, локальные модели имеет прямой смысл использовать в центре, где они разработаны.

На основании приведенных выше данных, можно предположить, что паллиативная нефрэктомия целесообразна при малом количестве или отсутствии факторов риска у больных групп благоприятного и промежуточного прогноза MSKCC, имеющих удовлетворительный соматический статус и органные функции, при отсутствии бурного прогрессирования и ограниченной распространенности опухолевого процесса, то есть если метастазы не приводят к органной недостаточности III–IV степени, а удаление первичной опухоли технически возможно (особенно у больных с опухолевым венозным тромбозом и N+).

Необходимость выполнения паллиативной нефрэктомии больным местно-распространенным раком почки с отдаленными метастазами часто ставится под сомнение теоретически и в большинстве случаев не реализуется практически. Мы проанализировали собственный опыт выполнения циторедуктивных операций у пациентов с опухолевым венозным тромбозом и сравнили результаты комбинированного лечения (n 127) с только системной терапией (n 112). При медиане наблюдения 25 месяцев отмечено достоверное преимущество выживаемости оперированных больных. Независимыми факторами риска специфической выживаемости являлись категория N+ и метастатическое поражение более чем 1 органа. Комбинация этих признаков увеличивала риск смерти от рака почки в 3,5 раза (p<0,0001). На основании полученных данных, мы полагаем целесообразным выполнение паллиативной нефрэктомии, тромбэктомии при метастазах только в один орган и отсутствии клинических признаков метастазов в забрюшинные лимфоузлы.

По нашему мнению, паллиативная нефрэктомия не показана больным с большим количеством факторов риска, неудалимыми метастазами, угрожающими жизни или приводящими к тяжелой органной недостаточности, бурным прогрессированием опухолевого процесса (появлением новых метастатических очагов в течение месяца, увеличением существующих метастатических очагов на 50% и более в течение месяца), высоким операционным риском (ASA III–IV).

Тем не менее, не всем «неподходящим» больным следует отказывать в циторедуктивной операции. Тщательно отобранных пациентов из когорты высокого риска паллиативная нефрэктомия потенциально может перевести в группу промежуточного прогноза, повысить соматический статус, улучшить показатели клеточного состава крови и снизить интенсивность органной дисфункции. В данную категорию можно отнести больных с небольшим объемом метастатического поражения и массивной местно-распространенной первичной опухолью, которая служит основной причиной низкого соматического статуса.

У больных с удалимыми жизнеугрожающими метастазами (например, в головной мозг) выполнение метастазэктомии может ликвидировать органную дисфункцию и перевести пациента в группу кандидатов для паллиативной нефрэктомии. Индукционная таргетная терапия в ряде случаев может привести к тому же результату. По данным ряда ретроспективных исследований проведение предоперационной таргетной терапии сунитинибом позволяет добиться редукции объема опухоли почки у 16–100% больных при медиане уменьшения новообразования, составляющей 11–14% от исходного размера. Максимальный ответ на лечение регистрируется, как правило ко 2–4 циклам лечения [13–16]. Сорафениб, по некоторым данным, эффективен в отношении первичной

опухоли в 10–83% случаев при медиане уменьшения ее размеров 9–13% [17]. В ретроспективной серии, включившей 143 больных, получавших предоперационную таргетную терапию ингибиторами ангиогенеза или мишени рапамицина млекопитающих, медиана уменьшения опухоли почки составила 7,7% [18]. Таким образом, у больных с массивными местно-распространенными новообразованиями рассчитывать на высокую эффективность таргетной индукции и существенное снижение операционного риска не приходится. А вот перспективы выполнения постиндукционной паллиативной нефрэктомии у больных с исходным наличием массивных метастазов при небольшой опухоли почки более благоприятны: по данным рандомизированных исследований III фазы, частота уменьшения размеров метастазов на фоне таргетной терапии 1-й линии колеблется от 70% до 75%, при этом приблизительно у трети больных метастазы уменьшаются более чем на 30% [19–23]. Следовательно, при исходной органной дисфункции и низком соматическом статусе, обусловленными массивными метастатическими очагами, эффективная индукционная таргетная терапия может снизить риски, ассоциированные с операцией и перевести больного в разряд кандидатов для паллиативной нефрэктомии. Ожидаются данные рандомизированных исследований, направленных на изучение роли предоперационной таргетной терапии при раке почки.

Вопрос о безопасности проведения дооперационного антиангиогенного лечения изучался в нескольких ретроспективных сериях наблюдений, показавших, что индукционная таргетная терапия практически не влияет на непосредственные результаты паллиативной нефрэктомии. Wood C. (2010) отметил отсутствие различий частоты и структуры осложнений паллиативных нефрэктомий, выполненных пациентам получавшим (n 58) и не получавшим (n 101) предоперационную таргетную терапию, за исключением увеличения частоты раневых осложнений в группе индукционного лечения [24].

Как правило, подобные операции выполняются открытым доступом. Однако по данным некоторых авторов, применение лапароскопического доступа для паллиативной нефрэктомии безопасно: медиана операционного времени составляет 135–188 мин., объема кровопотери – 150–285 мл, частота осложнений колеблется от 5% до 9% [25–27]. Уменьшение сроков выздоровления после эндоскопических операций теоретически снижает риск прогрессирования во время ожидания системного лечения.

Оптимальный объем циторедуктивных операций при диссеминированном раке почки не известен. Удаление максимально возможного объема забрюшинной опухоли, в том числе – регионарных метастазов, по данным некоторых исследователей, ассоциировано с достоверным увеличением выживаемости [28]. В нашей серии наблюдений полное удаление первичной опухоли и забрюшинных лимфоузлов ассоциировано с достоверным улучшением прогноза специфической выживаемости по сравнению с только нефрэктомией.

Таким образом, паллиативная нефрэктомия остается стандартом лечения диссеминированного рака почки, поскольку позволяет увеличить общую выживаемость. Адекватная селекция кандидатов для хирургического лечения позволяет избежать ассоциированных с ним рисков. Использование лапароскопического доступа для паллиативной нефрэктомии целесообразно. Во время операции следует стремиться радикально удалить первичную опухоль и регионарные метастазы. Индукционная таргетная терапия в настоящее время стандартом не является и должна использоваться в рамках исследовательских протоколов.

ЛИТЕРАТУРА

1. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology.2016. https://www.nccn.org/store/login/login.aspx? ReturnURL= https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/kidney.pdf
2. Flanigan RC, Salmon SE, Blumenstein BA, et al. Nephrectomy followed by interferon alfa-2b compared with interferon alfa-2b alone for metastatic renal-cell cancer. N Engl J Med. 2001;345(23):1655–1659.
3. Mickisch GH, Garin A, van Poppel H, et al. Radical nephrectomy plus interferonalfa- based immunotherapy compared with interferon alfa alone in metastatic renal-cell carcinoma: A randomised trial. Lancet. 2001;358(9286):966–970.
4. Flanigan R. C. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis. / R. C. Flanigan, G. Mickisch, R. Sylvester et al. // J. Urol.– 2004.– Vol.171.– P. 1071–1076.
5. Beck J, Procopio G, Bajetta Final results of the European Advanced Renal Cell Carcinoma Sorafenib (EU-ARCCS) expanded-access study: a large open-label study in diverse community settings.// Ann Oncol. 2011 Aug;22(8):1812–23.
6. Hanna N, Sun M, Meyer CP et al. Survival Analyses of Metastatic Renal Cancer Patients Treated With Targeted Therapy With or Without Cytoreductive Nephrectomy: A National Cancer Data Base Study// J Clin Oncol. 2016 Sep 20;34(27):3267–75.
7. Heng M., W. Xie, M. M. Regan, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study J Clin Oncol, 27 (2009), pp. 5794–5799.
8. Bianchi M. J Urol 2012:187(4 Suppl): e724 (abs.1795)
9. Hansen J. J Urol 2012:187(4 Suppl): e726(abs.1799)
10. Culp SH, Tannir NM, Abel EJ, et al. Can we better select patients with metastatic renal cell carcinoma for cytoreductive nephrectomy? Cancer. 2010;116(14):3378–3388.
11. D. Y. Heng, Xie W, Regan MM, et al. Prognostic factors for overall survival in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with vascular endothelial growth factor-targeted agents: results from a large, multicenter study. J Clin Oncol. 2009;27:5794–5799.
12. Heng DY, Wells JC, Rini BI, et al. Cytoreductive nephrectomy in patients with synchronous metastases from renal cell carcinoma: results from the International Metastatic Renal Cell Carcinoma Database Consortium. Eur Urol. 2014 Oct;66(4):704–10.
13. Amin C, Wallen E, Pruthi RS, et al. Preoperative tyrosine kinase inhibition as an adjunct to debulking nephrectomy. Urology. 2008;72(4):864–868.
14. Thomas AA, Rini BI, Lane BR, et al. Response of the primary tumor to neoadjuvant sunitinib in patients with advanced renal cell carcinoma. J Urol. 2009;181(2):518–523.

15. Shuch B, Riggs SB, LaRochelle JC, et al. Neoadjuvant targeted therapy and advanced kidney cancer: observations and implications for a new treatment paradigm. BJU Int. 2008;102(6):692–696.

16. Karakiewicz PI, Suardi N, Jeldres C, et al. Neoadjuvant sutent induction therapy may effectively down-stage renal cell carcinoma atrial thrombi. Eur Urol. 2008;53(4):845–848.

17. Cowey CL, Amin C, Pruthi RS, et al. Neoadjuvant clinical trial with sorafenib for patients with stage II or higher renal cell carcinoma. J Clin Oncol. 2010;28:1502–7.

18. Abel E., Culp S., Tannir N., Matin S., Tamboli P., Jonasch E., et al. (2011a) Primary tumor response to targeted agents in patients with metastatic renal cell carcinoma. Eur Urol 59: 10–15.

19. Escudier B., Bellmunt J., Negrie S. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa_2a in patients with metastatic renal cell carcinoma (AVOREN): Final analysis of overall survival // J. Clin. Oncol.– 2010.– Vol.28.– P. 2144_2150.

20. Rini B., Halabi S., Rosenberg J. et al. Phase III trial of bevacizumab plus interferon alfa versus interferon alfa monotherapy in patients with metastatic renal rell carcinoma: final results of CALGB90206 // J. Clin. Oncol.– 2010.– Vol.28.– P. 2137_2143.

21. Motzer R. J., Hutson T. E., Tomczak P. et al. Sunitinib versus interferon alfa in metastatic renal_cell carcinoma // N. Engl. J. Med.– 2007.– Vol.356.– P. 115_124.

22. Hudes G., Carducci M., Tomczak P. et al. Temsirolimus, Interferon Alfa, or Both for Advanced Renal_Cell Carcinoma // N. Engl. J. Med.– 2007.– Vol.356.– P. 2271_2281.

23. Sternberg C., Davis I., Mardiak J. et al. Pazopanib in locally advanced or metastatic renal cell carcinoma: results of a randomized phase III trial // J. Clin. Oncol.– 2010.– Vol.28.– P. 1061.

24. Wood C., Margulis V. (2009) Neoadjuvant (presurgical) therapy for renal cell carcinoma: a new treatment paradigm for locally advanced and metastatic disease. Cancer 115: 2355–2360.

25. Finelli A, Kaouk JH, Fergany AF, Abreu SC, Novick AC, Gill IS. Laparoscopic cytoreductive nephrectomy for metastatic renal cell carcinoma. BJU Int. 2004;94(3):291–294.

26. Matin SF, Madsen LT, Wood CG. Laparoscopic cytoreductive nephrectomy: the M. D. Anderson Cancer Center experience. Urology. 2006;68(3):528–532.

27. Eisenberg MS, Meng MV, Master VA, et al. Laparoscopic versus open cytoreductive nephrectomy in advanced renal-cell carcinoma. J Endourol. 2006;20(7):504–508.

28. Trinh QD, Sukumar S, Schmitges J, et al. Effect of nodal metastases on cancer-specific mortality after cytoreductive nephrectomy. Ann Surg Oncol. 2013;20(6):2096–2102.

ДАВЫДОВ М. И., МАТВЕЕВ В. Б., ВОЛКОВА М. И., ЧЕРНЯЕВ В. А., РОМАНОВ В. А., КАЛИНИН С. А., КОМАРОВ М. И.
DAVIDOV M. I., MATVEEV V. B., VOLKOVA M. I., CHERNYAEV V. A., ROMANOV V. A., KALININ S. A., KOMAROV M. I.

Хирургическое лечение онкоурологических заболеваний: чего мы добились за 20 лет и куда идем?

Цитирование: Давыдов М. И., Матвеев В. Б., Волкова М. И., Черняев В. А., Романов В. А., et al. Хирургическое лечение онкоурологических заболеваний: чего мы добились за 20 лет и куда идем? // Злокачественные опухоли.– 2016.– № 4, спецвыпуск 1. С.– 119–124.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1–119–124

Резюме

Хирургическое вмешательство – один из наиболее эффективных методов лечения онкоурологических заболеваний. Залогом достижения удовлетворительных результатов является рациональное определение показаний, сроков и объема операции, основанное на правильной верификации диагноза и адекватном стадировании опухолевого процесса, а также соблюдении основных принципов онкохирургии – абластичности, футлярности и лимфодиссекции в зонах регионарного метастазирования. Внедрение новых хирургических технологий с одной стороны позволило расширить спектр показаний к выполнению органосохраняющих вмешательств в онкологии, с другой – увеличить долю радикальных операций при местно-распространенных и метастатических злокачественных новообразованиях, ранее считавшихся неоперабельными. Разработка новых реконструктивных методов, а также оперативных подходов к паллиативной помощи больным распространенными опухолями дала возможность существенно улучшить качество жизни данной категории пациентов. Важным этапом в обеспечении хороших послеоперационных результатов имеет скоординированная работа грамотной бригады, включающей анестезиолога, хирурга и реаниматолога. Однако лечение онкоурологических новообразований в ряде случаев требует мультидисциплинарного подхода с привлечением специалистов в области системной цитотоксической и лучевой терапии. Следует подчеркнуть, что залогом своевременного выявления прогрессирования заболевания и возможности его раннего адекватного лечения является тщательное динамическое наблюдение за излеченными пациентами. Таким образом, современное лечение онкоурологических больных возможно только в условиях крупных специализированных центров и не должно осуществляться в клиниках общего профиля.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

рак почки, рак предстательной железы, рак мочевого пузыря, резекция, простатэктомия, цистэктомия, качество жизни

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Давыдов Михаил Иванович – ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

Матвеев Всеволод Борисович – ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

Волкова Мария Игоревна – ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

Черняев Виталий Александрович – ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва, e-mail: chercrc@gmail.com

Романов Владимир Алексеевич – ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

Калинин Сергей Анатольевич – кафедра онкологии и лучевой терапии лечебного факультета РНИМУ им Н. И. Пирогова МЗ РФ, г. Москва

Комаров Максим Игоревич – ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

Несмотря на стремительное развитие лекарственной онкологии и появление принципиально новых методик лучевой терапии, хирургический метод остается краеугольным камнем лечения абсолютного большинства онкоурологических заболеваний. Несмотря на сохранение основных принципов оперативной онкологии, за последние 20 лет ряд принципиальных позиций хирургической онкоурологии претерпел существенные изменения. С одной стороны, совершенствование диагностических методов и пропаганда самоценности здоровья привели к миграции стадии большинства опухолей мочевых путей и мужских половых органов в сторону увеличения частоты выявления клинически локализованных форм [1]. Прекрасные отдаленные онкологические результаты лечения ранних стадий злокачественных опухолей явились основанием для повышения требований к качеству продленной жизни. Это привело к развитию малоинвазивной, органосохраняющей хирургии и разработке техники операций с сохранением функционально значимых зон. С другой стороны, появление новых шовных материалов, сосудистых протезов, гемостатических композиций, диссекционно-коагуляционного оборудования, а также стремительное развитие анестезиологических методик и интенсивной терапии, позволило разработать и внедрить расширенные и комбинированные хирургиче-

ские вмешательства при ранее считавшихся неоперабельными местно-распространенных опухолях.

Активно изучаемым вариантом органосохраняющего лечения клинически локализованного рака почки является абляция (радиочастотная, криоаблация, высокоинтенсивным сфокусированным ультразвуком, лазерная), позволяющая добиться некроза за счет физического воздействия на опухолевую ткань. Аблация может осуществляться перкутанно или лапароскопически. Низкая травматичность аблативных методик позволяет выполнять лечебные процедуры больным с крайне высоким анестезиологическим риском. Наиболее изученными при раке почки являются радиочастотная и криоаблация, позволяющие добиться полного эффекта в 32–98% случаев [2]. При малых сроках наблюдения за больными отдаленная выживаемость достигает 98%[3]. На данном этапе развития эффективность аблативных технологий при опухолях почки уступает хирургическому лечению, что позволяет рассматривать их как метод выбора лишь у пациентов с высоким операционно-анестезиологическим риском, не позволяющим выполнить оперативное вмешательство [4]. Однако, не исключено, что дальнейшее техническое совершенствование методов аблации приведет к коренному пересмотру стандартов лечения рака почки категории cT 1.

До недавнего времени стандартом хирургического лечения рака почки являлась открытая радикальная нефрэктомия. Однако завершение ряда исследований, в том числе, протокола EORTC30904, позволило доказать безопасность и эффективность органосохраняющего лечения [5]. Резекция почки надежно вошла в арсенал онкоурологов и вытеснила нефрэктомию с лидирующих позиций не только при опухолях единственной почки, но и при клинически локализованных новообразованиях почечной паренхимы у больных с нормально функционирующей второй почкой. Так, в РОНЦ им.Н.Н.Блохина за последние 20 лет частота выполнения резекций почки возросла в 50 раз. Непосредственные результаты резекции почки удовлетворительные: частота осложнений составляет 10–13%, летальность – 0–1%. Специфическими осложнениями резекции почки являются кровотечения из зоны резекции, мочевые затеки и стриктуры мочеточников. Десятилетняя общая выживаемость больных раком почки cT 1–2N0M0 после органосохраняющих вмешательств достигает 90%, специфическая – 96%.

Лапароскопический доступ завоевывает все более устойчивые позиции в онкологии, что привело к повышению доли эндоскопических резекций почки (лапароскопических и робот-ассистированных). В многочисленных исследованиях продемонстрировано, что при наличии технического навыка эндоскопические резекции не уступают открытым операциям в отношении непосредственных и отдаленных результатов, обеспечивая лучшее качество жизни в раннем послеоперационном периоде и прекрасный косметический эффект [6,7,8].

Одним из основных принципов резекции почки, наряду с удалением опухоли в пределах здоровых тканей, герметичным ушиванием вскрытой собирательной системы и надежным гемостазом, долгие годы являлось пережатие почечных сосудов на резекционном этапе. Однако многочисленные исследования показали, что ишемия почечной паренхимы приводит к проградиентному снижению почечной функции как в раннем (48%), так и в позднем послеоперационном периодах (снижение скорости клубочковой фильтрации <60 мл/мин/1,73 м2–30%). В связи с этим в последние годы активно развиваются методики резекции почки без ишемии включая выполнение резекционного этапа на почке, включенной в кровоток, с использованием аппарата Cellsaver, селективное пережатие артерии, питающей пораженный сегмент и клипирование сосудов, входящих в опухоль в процессе рассечения почечной паренхимы (во время эндоскопических вмешательств) [9,10].

Стандартным методом лечения рака почки cT2–4N0M0 долгие годы являлась открытая радикальная нефрэктомия, подразумевающая удаление почки в пределах фасции Герота единым блоком с надпочечником, а также регионарную лимфаденэктомию. В последние годы нефрэктомия выполняется преимущественно лапароскопическим доступом, что позволяет снизить травматичность хирургического вмешательства без ущерба онкологическим результатам. Роль регионарной лимфодиссекции при раке почки cN0 остается неизвестной и вряд ли когда-либо будет окончательно ясна в связи с очень значительной вариабельностью локализации лимфоузлов первого порядка [11]. Тем не менее, надо понимать, что удаление забрюшинных лимфоузлов имеет лечебный эффект у 3–5% больных, не приводя к увеличению частоты осложнений и позволяя адекватно установить стадию опухолевого процесса. Синхронное метастатическое поражение ипсилатерального надпочечника при отсутствии радиологических признаков его опухолевого поражения встречается казуистически редко [11]. При этом существует риск метахронного поражения с контралатеральной стороны. В связи с этим рутинное удаление неизмененного ипсилатерального надпочечника в настоящее время не рекомендуется.

До недавнего времени метастазы рака почки облигатно рассматривались как показание к консервативному лечению. В лучших сериях наблюдений частота объективных ответов на проведение иммунотерапии составляет около 15%, современные таргетные препараты позволяют добиться клинического эффекта приблизительно у 30% больных. Медиана выживаемости без признаков прогрессирования в группах составляет 5 и 11 месяцев соответственно. Хирургическое удаление солитарных и единичных метастазов дает возможность существенно улучшить результаты лечения тщательно отобранных пациентов. При разных локализациях метастазов рака почки 5-летняя выживаемость радикально оперированных пациентов колеблется от 8% до 92% [12–14]. Наиболее благоприятным является прогноз больных с метастазами в контралатеральную почку и надпочечник. Метастазы в головной мозг и печень ассоциированы с ухудшением отдаленных результатов.

Существенные изменения претерпели стандарты хирургического лечения опухолей верхних мочевыводящих путей. Еще недавно всем больным раком лоханки и мочеточника рутинно выполнялось хирургическое вмешательство в объеме открытой нефруретерэктомии с резекцией мочевого пузыря. В последние годы отмечается тенденция к снижению агрессивности тактического подхода к лечению данных новообразований. Базируясь на данных ряда нерандомизированных исследований, при опухолях мочеточника cT 1–2, локализация и размеры которых позволяют выполнить органосохраняющее вмешательство, может быть рекомендована резекция мочеточника (эндоскопическая – при поверхностном раке или открытая при категории cT 2) [15]. Оптимальным методом хирургического лечения рака лоханки в настоящее время является лапароскопическая нефруретерэктомия с предшествующей трансуретральной резекцией мочевого пузыря [16].

Стандартом хирургического лечения клинически локализованного рака предстательной железы (РПЖ) остается радикальная простатэктомия (РПЭ) [17], которая подразумевает удаление самой предстательной железы между уретрой и мочевым пузырем, иссечение семенных пузырьков с двух сторон, единым блоком с прилежащими тканями (чтобы избежать положительного хирургического края). Целью РП

является эрадикация болезни, при этом не должны страдать функциональные результаты (сохранение континенции и потенции) [18].

Еще несколько лет назад необходимым этапом при РПЭ являлось выполнение билатеральной тазовой лимфаденэктомии (ТЛАЭ). Сегодня подходы к выполнению этого этапа операции несколько изменились. Так, у пациентов группы низкого риска прогрессирования от выполнения ТЛАЭ следует воздержаться, поскольку вероятность наличия метастазов в тазовых лимфатических узлах <5% [19]. В группах среднего и высокого риска прогрессирования стандартом на данный момент является выполнение расширенной ТЛАЭ, когда удаляются лимфатические узлы по ходу наружных и внутренних подвздошных сосудов, а также из обтураторной ямки. Проведенное проспективное исследование подтвердило, что если придерживаться данных границ расширенной ТЛАЭ, удается адекватно стадировать до 94% пациентов [20]. Однако, у пациентов с категорией N+ соблюдение данной техники может приводить к неполному удалению метастатических лимфоузлов до 24% случаев [21]. Дополнительное удаление лимфоузлов по ходу общих подвздошных сосудов и из пресакральной зоны способно снизить этот риск до 3%.

Благодаря внедрению новейших технологических решений в широкую клиническую практику, сегодня возможно выполнение робот-ассистированной лапароскопической радикальной простатэктомии (РАРП). На данный момент данный метод является наиболее широко применяемым при локализованном раке предстательной железы в США. Согласно данным недавнего систематического обзора, при использовании роботической хирургии удается добиться снижения периоперационной морбидности, снизить риск положительного хирургического края (по сравнению с лапароскопической простатэктомией). При этом, показатели континенции через 12 месяцев после операции являются одинаковыми [22]. Таким образом, существующие данные позволяют предположить небольшое преимущество РАРП перед традиционной РПЭ в отношении функциональных результатов, при этом ни одно исследование не продемонстрировало преимущество того или иного подхода относительно онкологических результатов.

С целью улучшения функциональных результатов, разработана методика сохранения при выполнении РПЭ сосудисто-нервных пучков, располагающихся по латеральным поверхностям железы. Нервосберегающая РПЭ может быть безопасно выполнена большинству пациентов с локализованным РПЖ [23]. Противопоказанием для данной методики является риск экстракапсулярного распространения опухоли простаты, которым бывает при следующих характеристиках: cT 2c или cT 3, а также при сумме баллов Глисона >7 по данным биопсии простаты.

Пациенты высокого риска РПЖ (к группе выского риска относят больных, у которых есть 1 из следующих факторов: ПСА>20 нг/мл, сумма баллов по Глисону по результатам биопсии 8–10, cT 2c-T 4, N+) имеют высокую вероятность развития ПСА-рецидива после операции, необходимости проведения послеоперационного лечения, опухолевой прогрессии и смерти от РПЖ. На сегодняшний день не достигнуто консенсуса относительно оптимального метода лечения пациентов высокого риска РПЖ. Предполагается, что если опухоль ПЖ не фиксирована с стенке малого таза, отсутствует инвазия в уретральный сфинктр, РП можно рассматривать как первый этап в рамках мультимодального лечения. Расширенная ТЛАЭ должна выполняться всем пациентам высокого риска РПЖ, поскольку вероятность наличия метастазов в тазовых лимфоузлах составляет 15–40% [19].

В течение двух последних декад как в хирургии в целом, так и в лечении локализованного рака предстательной железы в частности, получили развитие различные виды фокальной терапии, такие как воздействие ультразвуком высокой интенсивности (HIFU), криоаблация, фотодинамичекая терапия, радиочастотная аблация, электропорация. Данные методики являются миниинвазивными процедурами, преимуществами которых должно быть сохранение онкологической эффективности при уменьшении токсичности и улучшении функциональных результатов. Среди перечисленных методик фокальной терапии только для двух – HIFU и криоаблация, доступны среднесрочные онкологические результаты. Остальные методики на сегодняшний день являются экспериментальными.

В основе криохирургии лежит принцип замораживания тканей, что приводит к гибели клеток вследствие реализации следующих факторов: дегидратация в результате денатурации белковых структур; непосредственное разрушение клеточных мембран кристаллами льда; нарушение микроциркуляции с образованием тромбов в кровеносных сосудах, что приводит к апоптозу вследствие ишемии [24,25].

В 2015г были опубликованы результаты мета-анализа, сравнивающего результаты применения криоаблации ПЖ с традиционными методами лечения, такими как РПЭ и ДЛТ (дистанционная лучевая терапия) [26]. В цитируемый обзор были включены данные 3995 пациентов. Согласно авторам, выполнение криоаблации при РПЖ не ухудшало краткосрочных онкологических результатов (показатели выживаемости без ПСА-рецидива, общей и опухолево-специфической выживаемости в течение 1 года достоверно не различались). Однако авторы отмечают функциональные преимущества при выполнении криоаблации. Так уровень недержания мочи к концу первого года лечения был ниже по сравнению с РПЭ. Достоверных различий в показателях недержания мочи не было зарегистрировано при сравнении криоаблации и ДЛТ. Частота развития эректильной дисфункции через 1 год после лечения была ниже при выполнении криоаблации по сравнению с РПЭ, однако различия оказались недостоверными. Статистически достоверным оказалась разница в частоте развития стрикутр уретры – при выполнении криоаблации простаты реже по сравнению с РПЭ.

Принцип действия высокоинтенсивного сфокусированного ультразвука (HIFU) основан на УЗ-волнах, продуцируемых трансдуктором, что приводит к повреждению тканей вследствие механического и термического воздействия по типу кавитации [27], при выполнении данной процедуры ткань простаты нагревается до 65С, что приводит к развитию коагуляционного некроза.

Поданным метаанализа, сравнивающего эффективность HIFU, РПЭ и ДЛТ [26], показатели выживаемости без ПСА-рецидива через 1 год после лечения оказались достоверно выше в группе HIFU, однако при оценке 5-летней выживаемости показатели достоверно не различались. При оценке функциональных результатов у пациентов после HIFU реже развивалось недержание мочи по сравнению с РПЭ, частота стриктур уретры оказалась наоборот выше. В более раннем метаанализе, включившем результаты более 150 научных работ [28], показатели 3-летней выживаемости без ПСА-рецидива составили 63–87% при медиане наблюдения не более 24 месяцев.

В связи с широким внедрением в клиническую практику определения сывороточной концентрации ПСА, развитием новых методов диагностики (МРТ малого таза с в/в контрастированием), все чаще и чаще РПЖ диагностируется на ранних стадиях, когда опухоль занимает не более 5–10% от объема железы [29]. В связи с этим активно изучается и вне-

дряется в клиническую практику новый подход – фокальная терапия РПЖ, т.е. воздействие только на тот отдел железы, где располагается опухолевый узел, без повреждения сосудисто-нервных пучков, сфинктера и уретры, а не на всю железу, как при использовании традиционных лечебных подходов. Наиболее применяемые фокальные методики сегодня – это криотерапия, HIFU, фотодинамическая терапия, электропорация, фокальная лучевая терапия при использовании брахитерапии или системы для стереотаксической радиохирургии CyberKnife.

В рамках уже упоминавшегося метаанализа Ramsay et al. проведен подгрупповой анализ, сравнивающий фокальную терапию с РПЭ и ДЛТ [26]. При использовании криотерапии в качестве метода фокального лечения, 3-летние показатели выживаемости без ПСА-рецидива достоверно не различались по сравнению с РПЭ и ДЛТ. Частота инконтиненции через 1 год в группе криоаблации составляла <1%, в то время как частота эректильной дисфункции (0–40%) была сопоставима с таковой после РПЭ. Наиболее частым осложнением являлась острая дизурия (2,3–8%). При использовании в качестве фокальной терапии HIFU, по сравнению с РПЭ и ДЛТ не было различий ни в онкологических, ни в функциональных результатах. Наиболее частыми осложнениями в группе HIFU были дизурия (22–30%) и инфекции мочевого тракта (до 17%).

Золотым стандартом лечения инвазивного рака мочевого пузыря остается радикальная цистэктомия. Несколько исследований, а также наши данные свидетельствуют о возможной лечебной роли лимфодиссекции при категории pN+ [30]. Опираясь на результаты картирования лимфогенных метастазов рака мочевого пузыря, в случаях категории cN0 можно рекомендовать рутинное расширение краниальной границы лимфодиссекции до уровня бифуркации аорты [30]. Несмотря на данные анкетных исследований, свидетельствующие об отсутствии достоверных различий качества жизни больных, подвергнутых ортотопическому замещению мочевого пузыря, и пациентов с неконтинентными резервуарами, большинство урологов стремиться к формированию артифициального мочевого пузыря. В настоящее время ортотопические виды пластики с хорошими функциональными результатами успешно применяются у женщин [31]. Кроме того, в ряде работ показано, что наличие метастазов в регионарные лимфоузлы и гидронефроз не являются абсолютным противопоказанием к ортотопическому замещению мочевого пузыря.

Современная онкоурология давно вышла за привычные рамки сугубо урологических хирургических пособий. Это связано с особенностями роста опухолей органов мочеполовой системы, которые, как и другие злокачественные новообразования, склонны к местнодеструирующему росту и метастазированию.

Наибольшие технические трудности возникают при удалении забрюшинных опухолей – рака почки и ретроперитонеальных метастазов опухолей яичка. Так, распространение опухоли на смежные органы выявлено у 12% из 2990 больных данными заболеваниями, оперированных в РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН в течение последних 20 лет. При этом практически в каждом первом случае зарегистрировано поражение 2 и более соседних структур. Чаще всего забрюшинные опухоли характеризуются врастанием в стенки магистральных сосудов и их ветвей, сопровождающимся опухолевым венозным тромбозом НПВ в 10% наблюдений. Также возможно вовлечение в опухолевый процесс мочеточников, органов гепатопанкреатодуоденальной зоны и мезоколона. В связи с этим радикальное оперативное вмешательство в онкоурологии может требовать владения навыками абдоминальной, торакальной, сосудистой хирургии, кардиохирургии и микрохирургии.

Основными вмешательствами, требующими использования приемов торакальной хирургии в онкоурологии, являются резекция легкого при наличии солитарных или единичных метастазов рака почки, а также медиастинальная лимфодиссекция по поводу метастазов герминогенных опухолей яичка в лимфоузлах средостения. Как правило, резидуальные медиастинальные опухоли после индукционной химиотерапии сочетаются с остаточными массами в забрюшинном пространстве, в связи с чем показанным объемом оперативного пособия у такой категории пациентов является забрюшинно-медиастинальная лимфодиссекция.

Кардиохирургические приемы нашли свое применение при раке почки, осложненном наддиафрагмальным опухолевым венозным тромбозом. При больших размерах внутрипредсерного компонента опухоли и ее фиксации к интиме, резекция НПВ и тромбэктомия выполняются с использованием кардиопульмонального шунтирования [32].

Ранее врастание опухолевых масс в стенки магистральных сосудов на значительном протяжении, не позволяющее выполнить их резекцию с сохранением просвета, являлось абсолютным противопоказанием к операции. В связи с этим важным и перспективным направлением онкоурологии является удаление забрюшинных опухолей с резекцией и протезированием магистральных сосудов. Наиболее распространенным показанием к подобным операциям является рак почки с опухолевым тромбозом НПВ и, гораздо реже,– забрюшинные метастазы рака яичка. В РОНЦ им. Н. Н. Блохина разработана и внедрена в клиническую практику методика удаления забрюшинной опухоли с кавэктомией, подразумевающая удаление почки единым блоком с опухолевым тромбом и отделом НПВ, проращенным опухолью, позволяющая излечить данную категорию пациентов [33]. При опухолях правой почки возможно удаление всей НПВ, включая зону устья левой почечной вены, так как отток от левой почки может осуществляться по яичковой/яичниковой и надпочечниковой венам. При опухолях левой почки резекция области устья правой почечной вены невозможна в связи с отсутствием у последней венозных коллатералей. В случаях исходно сохраненного кровотока по нижней полой вене, а также недостаточно развитых венозных коллатералях оправдано выполнение кавэктомии с последующим протезированием нижней полой вены.

Врастание опухоли в аорту и ее ветви чаще всего встречается при забрюшинных метастазах герминогенных опухолей яичка. Прорастание артериальной стенки на значительном протяжении является показанием к резекции сосуда с его последующим протезированием [34].

Ярким примером кооперации разных хирургических направлений в онкоурологической практике является экстракорпоральная резекция почки. Лечение больных двухсторонним раком почки, а также пациентов с единственной, единственной функционирующей почкой или наличием заболевания контралатеральной почки, потенциально способного привести к утрате ее функции, является серьезной проблемой. Как правило, со стороны большего поражения выполняется нефрэктомия. Однако при наличии нескольких опухолевых узлов или центральной локализации опухоли с контралатеральной стороны возможности органосохраняющего хирургического лечения in corpora могут быть резко ограничены. У данной категории пациентов единственным вариантом лечения, позволяющим избежать выполнения двухсторонней нефрэктомии с последующим проведением программного гемодиализа, является методика экстракорпоральной резекции почки. Данный метод подразумевает выполнение нефрэктомии с последующей резекцией почки ex corpora

в условиях холодовой ишемии и ее гетеротопическую аутотрансплантацию в контралатеральную подвздошную область. Несмотря на высокую частоту осложнений (тяжелые осложнения – 45%), отдаленные онкологические результаты экстракорпоральной резекции впечатляющие, специфическая выживаемость оперированных больных достигает 85–90%.

В последние годы отмечается стремительное увеличение доли комбинированных и расширенных операций в лечении местно-распространенных и метастатических опухолей мочеполовой системы. Это обусловлено разработкой и внедрением принципиально новых хирургических приемов. Насколько оправдано использование столь агрессивного хирургического подхода? Целью расширенных операций является улучшение онкологических результатов за счет радикального удаления опухоли, врастающей в соседние органы. Выполнение расширенных хирургических вмешательств представляется наиболее актуальным при местно-распространенных опухолях почки T 3b-c – T4, N+, а также забрюшинных метастазах рака яичка и местных рецидивах рака почки. Расширенные хирургические вмешательства составили 14% всех операций, выполненных в РОНЦ им. Н. Н. Блохина при забрюшинных опухолях, исходящих из органов мочеполовой системы. Наиболее распространенным видом расширенных операций в нашей практике являлась резекция стенки или экстирпация НПВ с или без тромбэктомии (10%). Кроме того, с целью повышения радикальности хирургического вмешательства выполнялись гемиколэктомия, резекции 12-перстной кишки, резекция поджелудочной железы, панкреатодуоденальная и гастропанкреатодуоденальная резекция, резекция печени, спленэктомия. В 0,4% наблюдений при врастании метастазов рака яичка в сосудистую ножку почки производилась нефрэктомия [33].

Целью комбинированных операций является улучшение онкологических результатов за счет радикального удаления всех определяемых опухолевых очагов. Наиболее актуально выполнение подобных вмешательств при раке почки, являющемся химио- и радиорезистентной опухолью, а также раке яичка, биологические особенности течения которого не позволяют предсказать гистологическое строение резидуальных опухолей различных локализаций после индукционной химиотерапии. Полученные отдаленные результаты полностью оправдывают столь агрессивную лечебную тактику. Так, 5-летняя выживаемость больных распространенным раком почки, подвергнутых расширенным и комбинированным операциям, достигла 47%, пациентов с местными рецидивами рака почки – 43%, а при раке яичка – 72%.

Надо отметить, что большинство операций данной категории является практически неклассифицируемыми, требует высочайшего класса хирургической техники и реанимационно-анестезиологического обеспечения, что доступно лишь в крупных специализированных центрах. Залогом удовлетворительных ближайших результатов расширенных и комбинированных операций является высокий уровень анестезиолого-реанимационного обеспечения, требующего наличия высококвалифицированного персонала, лекарственных препаратов, систем мониторинга и лабораторного обеспечения. Адекватное анестезиологическое пособие подразумевает использование комбинированной анестезии, поддержание гемодинамики, особенно при одномоментной массивной кровопотере, восполнение кровопотери, в том числе путем отмывания аутоэритроцитов, профилактику ДВС-синдрома и коррекцию метаболических нарушений. Реанимационное обеспечение у данной категории больных направлено на раннее восстановление физиологических функций, коррекцию системы гемостаза, профилактику и лечение тяжелых инфекций и поддержание процессов тканевого метаболизма. Немаловажными аспектами также являются обеспечение регионарной аналгезии и активизация больного.

Хирургическое вмешательство – один из наиболее эффективных методов лечения онкоурологических заболеваний. Залогом достижения удовлетворительных результатов является рациональное определение показаний, сроков и объема операции, основанное на правильной верификации диагноза и адекватном стадировании опухолевого процесса, а также соблюдении основных принципов онкохирургии – абластичности, футлярности и лимфодиссекции в зонах регионарного метастазирования. Внедрение новых хирургических технологий с одной стороны позволило расширить спектр показаний к выполнению органосохраняющих вмешательств в онкологии, с другой – увеличить долю радикальных операций при местно-распространенных и метастатических злокачественных новообразованиях, ранее считавшихся неоперабельными. Разработка новых реконструктивных методов, а также оперативных подходов к паллиативной помощи больным распространенными опухолями дала возможность существенно улучшить качество жизни данной категории пациентов. Важным этапом в обеспечении хороших послеоперационных результатов имеет скоординированная работа грамотной бригады, включающей анестезиолога, хирурга и реаниматолога. Однако лечение онкоурологических новообразований в ряде случаев требует мультидисциплинарного подхода с привлечением специалистов в области системной цитотоксической и лучевой терапии. Следует подчеркнуть, что залогом своевременного выявления прогрессирования заболевания и возможности его раннего адекватного лечения является тщательное динамическое наблюдение за излеченными пациентами. Таким образом, современное лечение онкоурологических больных возможно только в условиях крупных специализированных центров и не должно осуществляться в клиниках общего профиля.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 г. Москва, 2016 г.
2. Atwell, T.D., et al. Percutaneous ablation of renal masses measuring 3.0 cm and smaller: comparative local control and complications after radiofrequency ablation and cryoablation. AJR Am J Roentgenol, 2013. 200: 461.
3. Samarasekera D., et al. Percutaneous radiofrequency ablation versus percutaneous cryoablation: long-term outcomes following ablation for renal cell carcinoma. J Urol, 2013. 189: e737.
4. Olweny, E.O., et al. Radiofrequency ablation versus partial nephrectomy in patients with solitary clinical T1a renal cell carcinoma: comparable oncologic outcomes at a minimum of 5 years of follow-up. Eur Urol, 2012. 61: 1156.
5. Van Poppel, H., et al. A prospective, randomised EORTC intergroup phase 3 study comparing the oncologic outcome of elective nephron-sparing surgery and radical nephrectomy for low-stage renal cell carcinoma. Eur Urol, 2011. 59: 543.
6. Masson-Lecomte, A., et al. A prospective comparison of the pathologic and surgical outcomes obtained after elective

treatment of renal cell carcinoma by open or robot-assisted partial nephrectomy. Urol Oncol, 2013. 31: 924.

7. Choi, J.E., et al. Comparison of perioperative outcomes between robotic and laparoscopic partial nephrectomy: a systematic review and meta-analysis. Eur Urol, 2015. 67: 891.

8. Матвеев В.Б., Волкова М.И. и др. Целесообразность и безопасность трансперитонеальной лапароскопической резекции почки при опухолях почечной паренхимы. Оноурология, № 1–2014, стр.25–34.

9. Muramaki, M., et al. Prognostic Factors Influencing Postoperative Development of Chronic Kidney Disease in Patients with Small Renal Tumors who Underwent Partial Nephrectomy. Curr Urol, 2013. 6: 129.

10. Rais-Bahrami, S., et al. Off-clamp versus complete hilar control laparoscopic partial nephrectomy: comparison by clinical stage. BJU Int, 2012. 109: 1376.

11. Bekema, H.J., et al. Systematic review of adrenalectomy and lymph node dissection in locally advanced renal cell carcinoma. Eur Urol, 2013. 64: 799.

12. Fokas, E., et al. Radiotherapy for brain metastases from renal cell cancer: should whole-brain radiotherapy be added to stereotactic radiosurgery?: analysis of 88 patients. Strahlenther Onkol, 2010. 186: 210.

13. Staehler, M.D., et al. Liver resection for metastatic disease prolongs survival in renal cell carcinoma: 12-year results from a retrospective comparative analysis. World J Urol, 2010. 28: 543.

14. Amiraliev A., et al. Treatment strategy in patients with pulmonary metastases of renal cell cancer. Int Cardio Thor Surgery 2012: S20.

15. Yakoubi, R., et al. Radical nephroureterectomy versus endoscopic procedures for the treatment of localised upper tract urothelial carcinoma: a meta-analysis and a systematic review of current evidence from comparative studies. Eur J Surg Oncol, 2014. 40: 1629.

16. Ni, S., et al. Laparoscopic versus open nephroureterectomy for the treatment of upper urinary tract urothelial carcinoma: a systematic review and cumulative analysis of comparative studies. Eur Urol, 2012. 61: 1142.

17. N. Mottet et al. EAU Guidelines on prostate cancer, 2016.

18. Bianco, F.J., Jr., et al. Radical prostatectomy: long-term cancer control and recovery of sexual and urinary function (?trifecta?). Urology, 2005. 66: 83.

19. Briganti, A., et al. Updated nomogram predicting lymph node invasion in patients with prostate cancer undergoing extended pelvic lymph node dissection: the essential importance of percentage of positive cores. Eur Urol, 2012. 61: 480.

20. Mattei, A., et al. The template of the primary lymphatic landing sites of the prostate should be revisited: results of a multimodality mapping study. Eur Urol, 2008. 53: 118.

21. Joniau, S., et al. Mapping of pelvic lymph node metastases in prostate cancer. Eur Urol, 2013. 63: 450.

22. Ramsay, C., et al. Systematic review and economic modelling of the relative clinical benefit and cost-effectiveness of laparoscopic surgery and robotic surgery for removal of the prostate in men with localised prostate cancer. Health Technol Assess, 2012. 16: 1.

23. Gontero, P., et al. Nerve-sparing radical retropubic prostatectomy: techniques and clinical considerations. Prostate Cancer Prostatic Dis, 2005. 8: 133.

24. Fahmy, W.E., et al. Cryosurgery for prostate cancer. Arch Androl, 2003. 49: 397.

25. Han, K.R., et al. Third-generation cryosurgery for primary and recurrent prostate cancer. BJU Int, 2004. 93: 14.

26. Ramsay, C.R., et al. Ablative therapy for people with localised prostate cancer: a systematic review and economic evaluation. Health Technol Assess, 2015. 19: 1.

27. Madersbacher, S., et al. High-energy shockwaves and extracorporeal high-intensity focused ultrasound. J Endourol, 2003. 17: 667.

28. Aus, G. Current status of HIFU and cryotherapy in prostate cancer – a review. Eur Urol, 2006. 50: 927.

29. Mouraviev, V., et al. Pathologic basis of focal therapy for early-stage prostate cancer. Nat Rev Urol, 2009. 6: 205.

30. Mandel, P., et al. Extent of lymph node dissection and recurrence-free survival after radical cystectomy: a meta-analysis. Urol Oncol, 2014. 32: 1184.

31. Gross, T., et al. Orthotopic ileal bladder substitution in women: factors influencing urinary incontinence and hypercontinence. Eur Urol, 2015. 68: 664.

32. Orihashi, K., et al. Deep hypothermic circulatory arrest for resection of renal tumor in the inferior vena cava: beneficial or deleterious? Circ J, 2008. 72: 1175.

33. Давыдов М.И., Матвеев В.Б., Волкова М.И. и др. Факторы прогноза непосредственных результатов тромбэктомии у больных раком почки с опухолевым венозным тромбозом. Онкоурология, М.–2014-№ 3, стр.31–39.

34. Матвеев В.Б., Волкова М.И., Черняев В.А. и др. Забрюшинная лимфаденэктомия после индукционной химиотерапии при диссеминированных несеминомных герминогенных опухолях яичка. Онкоурология, М.– 2010 – № 1, стр.52–58.

МЕДВЕДЕВА Б. М., РОМАНОВА К. А.
MEDVEDEVA B. M., ROMANOVA K. A.

Эффективный алгоритм диагностики – ключ к оценке распространенности опухоли печени и эффекта лечения

Цитирование: Медведева Б. М., Романова К. А. Эффективный алгоритм диагностики – ключ к оценке распространенности опухоли печени и эффекта лечения // Злокачественные опухоли.– 2016.– № 4, спецвыпуск 1. С.– 125–127.

DOI: 10.18027/2224–5057–2016–4s1–125–127

Резюме

Представлен анализ современных подходов к диагностике гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК). Подробно описаны возможности различных методов исследования (УЗИ, РКТ и МРТ) в выявлении ГЦК малых размеров (≤ 2см). Подчеркивается исключительно важная роль динамического внутривенного контрастирования, в частности, применения гепатоспецифических МР-контрастных препаратов. Подробно описаны характерные черты отображения типичных гиперваскулярных вариантов ГЦК, что позволяет уверенно диагностировать эту опухоль в большинстве случаев без морфологической верификации. Комбинация семиотических МР-признаков (гипоинтенсивность в Т 1, гиперинтенсивность при ДВ-МРТ, диффузное гетерогенное контрастирование всего объема опухоли в артериальную фазу и гипоинтенсивность отображения опухоли в гепатоспецифическую фазу) позволяет увеличить чувствительность, специфичность и точность метода МРТ до 100%, 91,7% и 97,1% соответственно.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

гепатоцеллюлярный рак, диагностика, УЗИ, РКТ, МРТ, гепатоспецифические МР-контрастные препараты

КОНТАКТНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Медведева Бэла Михайловна – д.м.н., старший научный сотрудник рентгенодиагностического отделения, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: m-diagnostica@yandex.ru

Романова Ксения Александровна – к.м.н., научный сотрудник рентгенодиагностического отделения, Научно-исследовательский институт клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, e-mail: luxenia@gmail.com

Гепатоцеллюлярная карцинома (ГЦК) на сегодняшний день является одной из наиболее часто встречающихся злокачественных опухолей, занимающей 5-е место по распространенности во всем мире и третьей по частоте причиной смертности от рака. Среди первичного рака печени ГЦК составляет более 90% [1,2,3].

Несмотря на такую высокую распространенность, процент выявления данной патологии на ранних стадиях остается весьма низким, что, с одной стороны, связано с недостаточно эффективной программой скрининга пациентов, входящих в группу риска, с другой – сложностью выявления и дифференциальной диагностики опухолей, размер которых не превышает 1–2 см.

Как известно, особые трудности в визуализации и дифференциальной диагностике новообразований печени возникают у пациентов с ее фоновыми диффузными заболеваниями, которые наблюдаются более чем в 80% случаев ГЦК [4,5,6]. Так, в частности, у пациентов с циррозом печени дифференциальная диагностика регенераторных, диспластических узлов и ранней ГЦК бывает крайне затруднительна, а в ряде случаев – невозможна, что, в свою очередь, может усложнить выбор адекватной тактики лечения данной категории пациентов.

В настоящее время наиболее распространенными и высокоэффективными методами диагностики опухолей печени считаются ультразвуковое исследование (УЗИ), компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). УЗИ брюшной полости в текущий период времени рассматривают как метод скрининга ГЦК у пациентов с хроническими заболеваниями печени [7].

Однако показатели чувствительности и специфичности УЗИ зависят от размеров и локализации опухоли. Так, в частности, выявление опухолевых узлов размерами ≤ 1,0 см возможно лишь в 36,4% случаев, в то время как корректная диагностика ГЦК размером более 2,0 см достигает 93,9% и в среднем составляет 78,5% [8]. Некоторые авторы в своих исследованиях указывают, что разработанные методики внутривенного контрастирования при УЗИ позволяют уверенно дифференцировать ранние формы ГЦК и незлокачественные узловые образования печени при циррозах, повышая чувствительность, специфичность и точность метода до 90,2%, 80,8% и 86% соответственно [9,10]. И все-таки следует помнить, что УЗИ является операторозависимым методом и отследить характер накопления и вымывания эхоконтрастного препарата во всех узловых

образований за несколько секунд в большинстве случаев не представляется возможным.

Согласно данным Американской ассоциации по изучению заболеваний печени (AASLD) и Европейской ассоциации исследований печени (EASL), для корректной лучевой диагностики ГЦК следует использовать 4-фазную компьютерную или магнитно-резонансную томографию с внутривенным контрастированием экстрацеллюлярными контрастными веществами. При этом основными признаками ГЦК следует считать гиперваскулярность опухоли в артериальную фазу с последующим «вымыванием» контрастного препарата в венозную и отсроченную фазы [7, 11].

Наличие и сочетание указанных признаков при многофазовой компьютерной томографии позволяют в большинстве случаев уверенно диагностировать ГЦК даже без морфологический верификации [7, 12]. В тоже время следует отметить, что степень контрастного усиления как печени, так и опухоли зависит от целого ряда факторов – сердечного выброса, скорости введения контрастного вещества, концентрации йода в рентгеноконтрастном препарате (РКП) и пр. В частности, было замечено, что при скорости введения РКП равной 3 мл/сек выявляется на 1/3 опухолевых узлов меньше, чем при скорости введения равной 5 мл/сек (100 против 145). При этом, большинство очагов размером от 1 см и менее визуализируются лишь при более высоких скоростях введения РКП (33 против 16) [13].

Не менее важным фактором корректной диагностики ГЦК является и размер опухолевых образований. Так, чувствительность в обнаружении ГЦК различных размеров у пациентов с циррозом при КТ по литературным данным составляет 55–65% (и не превышает 40% для узлов <2 см), в то время как специфичность метода достигает 77–96% [14,15].

Магнитно-резонансную томографию можно по праву считать одним из лучших методов диагностики ГЦК, особенно у пациентов с хроническими заболеваниями печени [16,17]. Подобно КТ, диагностика и дифференциальная диагностика новообразований печени при МРТ основана в первую очередь на оценке особенностей их васкуляризации и не мыслима без использования соответствующих контрастных средств, рынок которых в России (на текущий период времени) представлен двумя типами препаратов с различными механизмами действия.

Наиболее распространенными в настоящее время являются внеклеточные контрастирующие агенты, которые при внутривенном введении распределяются как во внеклеточных пространствах паренхимы печени, так и в опухолевых очагах (но в различной степени, что способствует их выявлению и дифференциальной диагностике).

Вторая группа контрастных препаратов представлена двумя гепатотропными препаратами (гадоксетовой и гадобеновой кислотами), которые поглощаются гепатоцитами и экскретируются в желчь. Обладая двойным механизмом действия, гепатотропные контрастные препараты первоначально ведут себя аналогично внеклеточным контрастным средствам, содержащим хелат гадолиния и быстро распределяется в кровеносном русле, но затем, в отличие от них, поглощаясь гепатоцитами, обеспечивают максимально возможную степень различия между контрастированной паренхимой печени и опухолевыми тканями. В целом, чувствительность и специфичность МРТ в диагностике ГЦК значительно превосходит соответствующие показатели при РКТ и по литературным данным составляют 68–91% и 87–97,7% против 55–65% и 72%-77% соответственно [18–20]. Для гепатоцеллюлярных карцином, размеры которых составляют менее 2 см, чувствительность МРТ по данным ряда авторов не превышает 62–78,4% соответственно [21,22].

И, тем не менее, в рекомендациях AASLD и EASL до сих пор не учтены возможности использования новых МРТ-технологий, по мнению ряда авторов [23] и данным ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ [24,25] значительно повышающих точность, чувствительность и специфичность метода. В частности, комбинация ряда семиотических МР-признаков (гипоинтенсивность в Т 1, гиперинтенсивность при ДВ-МРТ, диффузное гетерогенное контрастирование всего объема опухоли в артериальную фазу и гипоинтенсивность отображения опухоли в гепатоспецифическую фазу) позволяет увеличить чувствительность, специфичность и точность метода до 100%, 91,7% и 97,1% соответственно [24].

Таким образом, на основании данных крупномасштабного проспективного исследования, выполненного в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в 2015 г, включающего 422 пациента с различными новообразованиями печени было выявлено, что информативность МРТ существенно превосходит таковую при КТ и УЗИ за счет базовых принципов МРТ, позволяющих получать диагностические изображения на основе как минимум 4 различных физических принципов (времен релаксации Т 1 и Т 2, протонной плотности и химического сдвига) в отличие от других диагностических методов визуализации, реализующих только один, базовый для них физический параметр, а также за сет больших возможностей в дифференциальной диагностике опухолей и опухолеподобных образований печени (преимущественно за счет использования гепатотропного контрастного препарата). При сравнении результативности применения методов УЗИ, КТ и МРТ у пациентов с очаговыми изменениями в печени, МРТ с внутривенным контрастированием гепатотропным препаратом гадоксетовой кислоты в сочетании с диффузионно-взвешенной МРТ следует считать наиболее ценным уточняющим диагностическим методом, обеспечивающим корректной информацией о локализации, характере и местной распространенности различных новообразований печени и повышающим диагностическую точность до 98,8% (против 93,4% при УЗИ и 94% при КТ).

ЛИТЕРАТУРА

1. Parkin D.M., Bray F., Ferlay.J, Pisani P. Estimating the world cancer burden: Globocan 2000. Int J Cancer, 2001; 94(2): 153–156.
2. El-Serag H.B, Rudolph K.L. Hepatocellular carcinoma: epidemiology and molecular carcinogenesis. Gastroenterology 2007; 132(7):2557–2576.
3. Jemal, A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin, 2011;61(2): 69–90.
4. Shiratoli Y, Shiina S, Imamura M, Kato N., Kanai F, Okudaira T., et al. Characteristic difference of hepatocellular carcinoma between hepatitis B- and C-viral infection in Japan. Hepatology 1995; 22:1027–1033.
5. Llovet JM, Burroughs A, Bruix J. Hepatocellular carcinoma. Lancet 2003; 362:1907–1917.
6. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. Gastroenterology 2004; 127:35–50.

7. European Association For The Study Of The Liver, European Organisation For Research And Treatment Of Cancer. EASL-EORTC clinical practice guidelines: management of hepatocellular carcinoma. J Hepatol 2012; 56:908–943.

8. Lee, M. W., Kim Y. J., Park H. S., Yu N. C., Jung S. I., Ko S. Y. Targeted Sonography for Small Hepatocellular Carcinoma Discovered by CT or MRI: Factors Affecting Sonographic Detection. AJR, 2010;194(5):396–400.

9. Fracanzani, A. L., Burdick M., Borzio M., Roncalli M., Bonelli N., Borzio F., Contrast-enhanced Doppler ultrasonography in the diagnosis of hepatocellular carcinoma and premalignant lesions in patients with cirrhosis. Hepatology, 2001; 34(6):1109–1112.

10. Wilson, R., Burns P. N. An Algorithm for the Diagnosis of Focal Liver Masses Using Microbubble Contrast-Enhanced Pulse-Inversion Sonography. American Journal of Roentgenology, 2006;186(5):1401–1412.

11. Bruix J, Sherman M. Management of hepatocellular carcinoma: an update. Hepatology 2011; 53:1020–1022.

12. Lee, J. M., Trevisani F., Vilgrain V., Wald C. Imaging Diagnosis and Staging of Hepatocellular Carcinoma. Liver Transplantation, 2011; 17(10):34–43.

13. Schima W., Hammerstingl C., Catalano C., Marti-Bonmati L., Rummeny E. J., Montero F. T. Quadruple-Phase MDCT of the Liver in Patients with Suspected Hepatocellular Carcinoma: Effect of Contrast Material Flow Rate. American Journal of Roentgenology, 2006; 186(6): 1571–1579.

14. Colli, A., Fraquelli M., Conte D. Alpha-fetoprotein and hepatocellular carcinoma. Am J Gastroenterol, 2006;101(8):1939–1.

15. Yu, N.C., Chaudhari V., Raman S. S., Lassman C., Tong M. J., Busuttil R. W., et al. CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2011; 9(2):161–167.

16. Frericks, B.B., Loddenkemper C., Huppertz A., Valdeig S., Stroux A., Seja M., et al. Qualitative and Quantitative Evaluation of Hepatocellular Carcinoma and Cirrhotic Liver Enhancement Using Gd-EOB-DTPA. American Journal of Roentgenology, 2009; 193(4):1053–1060.

17. Grazioli, L., Olivetti L., Orlando E. Cirrhosis and pre-neoplastic lesions. Abdom Imaging, 2012. 37(2):188–214.

18. Hecht, E.M., Holland A. E., Israel G. M., Hahn W. Y., Kim D.C, West A. B., et al. Hepatocellular carcinoma in the cirrhotic liver: gadolinium-enhanced 3D T1-weighted MR imaging as a stand-alone sequence for diagnosis. Radiology, 2006; 239(2):438–447.

19. Lauenstein T. C., Salman K., Morreira R., Heffron T., Spivey J. R., Martinez E., et al. GadoliniumEnhanced MRI for Tumor Surveillance Before Liver Transplantation: center-based experience. American Journal of Roentgenology, 2007; 189(3):663–670.

20. Yu N.C, Chaudhari V., Raman S. S., Lassman C., Tong M. J., Busuttil R. W., et al. CT and MRI improve detection of hepatocellular carcinoma, compared with ultrasound alone, in patients with cirrhosis. Clinical Gastroenterology and Hepatology, 2011; 9(2):161–167.

21. Kwon H. J., Byun J. H., Kim J. Y., Hong G. S., Won H. J., Shin Y. M., et al. Differentiation of small (</=2 cm) hepatocellular carcinomas from small benign nodules in cirrhotic liver on gadoxetic acid-enhanced and diffusion-weighted magnetic resonance images. Abdom Imaging 2015; 40(1):64–75.

22. Khalili K., Kim T. K., Jang H. J., Haider M. A., Khan L., Guindi M., et al. Optimization of imaging diagnosis of 1–2 cm hepatocellular carcinoma: an analysis of diagnostic performance and resource utilization. J Hepatol, 2011; 54(4):723–728.

23. Choi S. H., Byun J. H., Lim Y.– S., Lee S. J., Kim S. Y., Won H. J., et al. Diagnostic criteria for hepatocellular carcinoma ≤3 cm with hepatocyte-specific contrast-enhanced magnetic resonance imaging. Journal of Hepatology, 2016; 64(5):1099–107.

24. Медведева Б. М. Автореферат дисс. д.м.н. Нозологическая стратегия лучевой диагностики опухолей печени 2015 г., Москва, 43 стр.

25. Лукьянченко А. Б., Медведева Б. М., Шабанов М.А, Бредер В. В., Лукьянченко К. А. Современные подходы к диагностике и лечению гепатоцеллюлярного рака. Медицинская визуализация, 2013; 4:36–53.

ТЕЗИСЫ

СОДЕРЖАНИЕ

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 129

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ 137

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА 147

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ . . .160

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОНКОПСИХОЛОГИЯ 169

РАК ЛЕГКОГО 170

НЕЙРООНКОЛОГИЯ 172

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ 173

САРКОМЫ 180

ОНКОУРОЛОГИЯ 183

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ 187

ОНКОГЕНЕТИКА И ПАТАНАТОМИЯ 202

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ 210

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ 213

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ 218

МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ 221

ОНКОХИРУРГИЯ 226

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Психоэмоциональные расстройства у больных раком молочной железы с постмастэктомическим синдромом

Ткаченко Г.А., Степанова А.М., Мерзлякова А.М.
Место работы: *ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, г. Москва*
e-mail: *mitg71@mail.ru*

Цель. Изучить психическое состояние больных раком молочной железы (РМЖ) с постмастэктомическим синдромом.

Материал и методы исследования. Проведено психологическое обследование 26 больных, перенесших радикальное лечение в РОНЦ им.Н.Н.Блохина по поводу РМЖ, у которых в последствии развился постмастэктомический синдром. Средний возраст больных – 54,8±11,9 лет.

У всех больных было получено добровольное согласие на участие в исследовании, в которое не включались больные с сопутствующей психической или тяжелой соматической патологией.

Для изучения психического состояния использовался опросник оценки выраженности психопатологической симптоматики (Symptom Check List – SCL-90–R), адаптация и валидизация которого произведена в лаборатории психологии и психотерапии посттравматического стресса Института Психологии РАН.

Результаты. По данным SCL-90–R у больных РМЖ с поздним постмастэктомическим синдромом имеется незначительное повышение по шкалам соматизация и депрессивность, но в целом они достоверно не отличаются от имеющихся в литературе условно нормативных данных. При этом общий индекс тяжести дистресса достоверно выше по сравнению с условно нормативными данными. Повышенный уровень дистресса связан, со слов больных, с ощущением зависимости в социальной жизни от других людей.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что больные РМЖ с поздним постмастэктомическим синдромом находятся в состоянии психологического дистресса.

Локальный гормональный фон опухоли и перифокальной зоны у больных раком молочной железы: данные и перспективы их применения

Шатова Ю.С., Франциянц Е.М., Ващенко Л.Н., Новикова И.А., Бандовкина В.А., Хугаева А.Н., Токмаков В.В.
Место работы: *ФГБУ «РНИОИ» Минздрава РФ, Россия, г. Ростов-на-Дону, ул. 14-я линия 63*
e-mail: *shat5@rambler.ru*

Цель. Изучить локальный гормональный фон опухоли и перифокальной зоны у женщин с различным состоянием менструальной функции и биологическим подтипом РМЖ и оценить перспективы их таргетной гормонотерапии.

Материалы, методы. Отобраны образцы опухоли и перифокальной зоны 220 больных различными биотипами РМЖ и репродуктивным статусом без предоперационной терапии. В качестве интактной использовали ткань молочной железы (n=16), полученную во время операций по поводу редукции молочных желез. Уровень эстрадиола, эстрона, тестостерона, прогестерона, пролактина, 2OHE/16OHE метаболитов эстрогенов, секс-стероид-связывающего глобулина определяли в 10% цитозольных фракциях тканей молочной железы, приготовленных на 0,1 М калий-фосфатном буфере pH 7,4, содержащем 0,1% Твин-20 и 1% БСА, стандартными ИФА методами (наборы ХЕМА, «Биохиммак», «Алкор Био» Россия; DBC Канада). Экспрессию рецепторов андрогенов определяли ИГХ методом (AR441 DAKO в разведении 1:100, буфер 10 мМ Tris, 1 мМ EDTA(pH 9,0)).

Результаты. Экспрессия рецепторов андрогенов максимальна при люминальных подтипах: 100% при люминальном А РМЖ и 90,09% при люминальном В и увеличивается с возрастом при всех подтипах, кроме тройного негативного рака. У больных в репродуктивной группе и в перименопаузе вне зависимости от биотипа локальный гормональный фон опухоли характеризуется превалированием андрогенов над эстрогенами (в 1,3–2 раза) ($p<0,05$). У пациенток в постменопаузе эстрогеново-андрогеновое равновесие зависит от биологического подтипа РМЖ: в случае люминальных типов и HER2neu+ подтипа в тканях превалировали эстрогены (в 1,5–2,5 раза), а в случае тройного негативного рака – андрогены (в 2 раза) ($p<0,05$). Только в репродуктивном периоде локальная гиперандрогения вне зависимости от биологического подтипа опухоли сочеталась с низким уровнем экспрессии рецепторов андрогенов. По мере угасания репродуктивной функции уровень экспрессии рецепторов андрогенов возрастал и уже в перименопаузе относительная гиперандрогения в опухоли сочеталась с их высоким уровнем экспрессии.

Заключение. Таким образом, выявленные закономерности демонстрируют, что локальный гормональный статус опухоли зависит не только от репродуктивного статуса больной, но и от биологического подтипа РМЖ. А учет уровня экспрессии рецепторов андрогенов наряду с рецепторами прогестерона и эстрогенов открывает перспективы антиандрогенной терапии данной патологии.

Поражение сосково-ареолярного комплекса при раке молочной железы

Рассказова Е.А., Зикиряходжаев А.Д., Сарибекян Э.К., Волченко Н.Н.
Место работы: *МНИОИ им.П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, г. Москва*
e-mail: *rasskaz2@yandex.ru*

Цель исследования. Изучить поражение сосково-ареолярного комплекса при раке молочной железы.

Материалы и методы. В МНИОИ им.П.А.Герцена в 2015–16 г у 101 больной РМЖ выполнено хирургическое лечение, разное по объему, но с обязательным удалением сосково-ареолярного комплекса. У двух пациенток был диагностирован синхронный РМЖ и, соответственно, выполнена двухсторонняя радикальная мастэктомия.

Средний возраст больных 57,9 года (от 37 до 78 лет).

Объем хирургических вмешательств – радикальная мастэктомия – 72, кожесохранная радикальная мастэктомия с одномоментной реконструкцией – 20, радикальная резекция – 11. Во всех 103 случаях выполнено удаление сосково-ареолярного комплекса.

По стадиям распределение было следующим: I – 17, IIA – 35, IIБ – 17, IIIA – 12, IIIC – 8, в 2 случаях операция была выполнена по-поводу рецидива РМЖ.

Наиболее частая локализация опухолевого узла в верхненаружном квадранте, что в процентном отношении составило 32. В отделение патоморфологии при исследовании удаленной молочной железы измеряли расстояние от ареолы до опухолевого узла. Обязательно исследовали сосок и ареолу, вне зависимости от локализации опухолевого узла.

Результаты. Мультицентричность опухолевых узлов диагностирована в 14 (13,6%) случаях. При этом в 8 случаях патоморфологически диагностированы 2 узла, а в 3 случаях – три узла, в 1 случае – 4 узла, и в 2 случаях – 5 узлов.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Поражение опухолевым процессом САК выявлено в 19 случаях из 103, что составляет 18,5%. В 2 случаях наличие опухолевых клеток выявлено в области ареолы и в 17 случаях поражение протоков соска.

Поражение САК было выявлено при локализации узлов в верхненаружном квадранте в 7 случаях из 33 (21,2%), в центральном квадранте в 4 из 12 (33,3%). При мультицентричном расположении опухолевых узлов, что диагностировано в 13,6%, в 2 случаях было поражения САК. Поражение САК при тройном негативном подтипе выявлено в 15,4%, при нег позитивном в 14,3%, при люминальном А в 25%, при люминальном В в 21,0%.

И основная зависимость поражения САК выявлена от расстояния опухолевого узла от ареолы. Так при расстоянии до опухоли до 2 см вовлечение САК диагностировано в 14 из 41 (34,1%), от 2 до 3 см – поражение в 2 из 23 (8,7%), в остальных 3 случаях при локализации опухоли от САК на расстоянии более 3 см.

Выводы. Таким образом, при расположении опухолевого узла от ареолы до 3 см, необходимо удалять САК. Это основной фактор для вероятного поражения САК. При локализации опухолевого узла в центральном квадранте необходимо удалять САК. Другие параметры опухоли, такие как мультицентричность, подтип опухоли, гистологическая структура не играют решающей роли.

Таким образом, необходимо помнить, что отсутствие клинических данных за поражение САК, не может полностью исключить его поражение, что в свою очередь может привести к неадекватному объему оперативного вмешательства.

Состояние онкологической помощи при раке молочной железы у женщин и пути ее совершенствования в Республике Северная-Осетия Алания в 1990–2014 гг.

Хутиев Ц.С., Босиева А.Р., Беслекоев У.С., Хутиева И.К.
Место работы: *СОГМА*
e-mail: *ms.bosieva@mail.ru*

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) по заболеваемости и смертности занимает первое место среди всех злокачественных опухолей у женщин и является не только актуальной медицинской, но и социальной проблемой во всем мире. Республика Северная Осетия – Алания (РСО-Алания) является регионом высокой заболеваемости и смертности от этой опухоли.

Цель исследования. Анализ заболеваемости, смертности, выживаемости в динамике и пути совершенствования лечебно-диагностической и профилактической помощи при РМЖ в республике.

Результаты. За 25 лет в Республиканском онкологическом диспансере (РОД) на лечении находилось 5919 больных РМЖ, что составляет 23,7% в структуре всех злокачественных опухолей у женщин и занимает первое ранговое место. Из них у 148 (2,5%) был синхронный рак. В репродуктивном возрасте (15–49 лет) было 1460 (24,6%), 50–69 лет – 2957 (49,9%) и 70 лет и старше – 1502 (25,3%). В трудоспособном возрасте было 2198 (37,1%) и пенсионном – 3721 (62,9%). В 1990–1994 гг. госпитализировано 855 (14,4%), 1995–1999–1070 (18,0%), 2000–2004–1178 (19,9%), 2005–2009–1279 (21,6%) и 2010–2014 гг. – 1537 (25,9%). Суммарное число больных последнего 5 – летнего периода времени по сравнению с первым увеличилось в 1,7 раза.

«Грубый» показатель заболеваемости соответствовал в 1990–1994 гг. – 48,5, 1995–1999–59,8, 2000–2004–63,3, 2005–2009–68,7 и 2010–2014 гг. – 80,9 на 100 тыс. женского населения. Усредненный 5- летний показатель заболеваемости последнего периода по сравнению с первым вырос в 1,6 раза. Темп прироста составил 66,8%, а среднегодовой темп прироста 3%. Кумулятивный риск развития рака молочной железы в среднем 7%.

Стандартизованный показатель заболеваемости (мировой стандарт) в 1990–1994 гг. был равен 36,9, 1995–1999–42,7, 2000–2004–42,4, 2005–2009–44,1 и 2010–2014 гг. – 53,0 на 100 тыс. женщин и вырос в 1,4 раза. Темп прироста составил 43,6%, а среднегодовой рост – 2,0%.

Прогноз заболеваемости на ближайшие 20 лет (2036 г.) составит по «грубому» показателю 131,1 и стандартизованному 74,1 на 100 тыс. женского населения.

За 25 лет от РМЖ в республике умерло 3547 (59,92%) от всех зарегистрированных, что составляет 12,9% в структуре смертности от всех злокачественных новообразований у женщин и занимает 1 ранговое место. В репродуктивном возрасте (15–49 лет) умерло 611 – (17,2%), 50–69 лет – 1813 (51,1%) и 70 лет и старше – 1123 (31,7%). В трудоспособном возрасте было 1033 (29,1%) и пенсионном 2514 (70,9%). В 1990–1994 гг. число умерших составил 629 (17,7%), 1995–1999–699 (19,7%), 2000–2004–766 (19,8%), 2005–2009–760 (21,5%) и 2010–2014 гг. – 701 (21,4%). Суммарное число умерших последнего 5 – летнего периода времени по сравнению с первым увеличилось в 1,1 раза .

«Грубый» показатель смертности соответствовал в 1990–1994 гг. – 35,7, 1995–1999 гг. – 39,2, 2000–2004 гг. – 37,4, 2005–2009 гг. – 41,2 и 2010–2014 гг. – 40,5 на 100 тыс. женщин. Усредненный 5- летний показатель смертности последнего периода по сравнению с первым вырос в 1,13 раза. Темп прироста составил 13,4%, а среднегодовой темп прироста 2%. Кумулятивный риск в среднем 0,5%.

Стандартизованный показатель смертности (мировой стандарт) в 1990–1994 гг. был равен 16,5, 1995–1999–19,0, 2000–2004–17,9, 2005–2009–19,2 и 2010–2014 гг. – 18,6 на 100 тыс. женщин и вырос в 1,12 раза. Темп прироста составил 12,7%, а среднегодовой рост – 1,0%.

Выживаемость 5 лет и более в 1990–1994 гг. составила 55,6%, 1995–1999–51,5%, 2000–2004–50,6%, 2005–2009–56,0% и 2010–2014 гг. – 59,4%, то есть увеличилась всего на 3,8%. В Российской Федерации в 2014 году этот показатель соответствовал 59,5%.

Активная выявляемость РМЖ за все время в среднем составила в 1990 г. – 13,7%, 2014 г. – 13,8%, практически не изменилась, в РФ – 33,1% (2014 г.) выше в 2,4 раза. Морфологическая верификация диагноза: 97,5, 97,4 и 96,6 соответственно, т. е. существенных изменений нет. В I–II стадиях РМЖ выявлен у 63%, 61,9 и 68,1. В запущенных стадиях (III–IV) – 36,9%, 13,7% и 30,9%. Распространенность заболевания в 1990 г. – 309,0, 2014 г. – 416,6 и РФ – 411,1 на 100 тыс. женщин, т. о. существенных изменений нет. Выживаемость 5 лет и более – 56,2%, 58,6% и 59,5%. Одногодичная летальность – 9,4%, 4,7% и 3,5%. Летальность на 1-м году с момента установления диагноза – 10,9%, 7,9% и 7,3%. Число больных взятых на учет в отчетном году т закончивших специальное лечение – 80,4%, 64,1% и 66,3%. Только хирургическое лечение получили в 1990 г. – 6,3%, 2014 г. – 4,4% и РФ – 34,7%. Комбинированное или комплексное лечение – 86,4%, 95,5% и 65,3% соответственно.

Заключение. В Республике высокая заболеваемость и смертность РМЖ с тенденцией к росту. Показатели выживаемости 5 лет и более низкие. РМЖ является серьезной проблемой здравоохранения Республики. Состояние лечебно-диагностической помощи больным в Республике неудовлетворительная. Необходим грамотный, научно-обоснованный скрининг среди женского населения группы риска.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Содержание растворимого фрагмента рецептора HER2/neu в сыворотке крови первичных пациенток со злокачественными новообразованиями молочной железы в зависимости от HER2-статуса в опухолевой ткани

Прохорова В.И., Шишло Л.М., Цырусь Т.П., Лаппо С.В., Готько О.В., Зайцева Л.А.
Место работы: *РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Беларусь*
e-mail: *lshishlo@rambler.ru*

Цель. Определение экспрессии HER2/neu в опухолевой ткани включено в клинические протоколы диагностики и лечения злокачественных новообразований молочной железы. Есть данные, что HER2-статус важен не только для контроля эффективности HER2-направленной терапии, но и для прогнозирования течения и раннего выявления рецидива заболевания. Одним из ведущих современных направлений в области исследования биологических маркеров является разработка сывороточных тестов, способных заменить или дополнить исследование на тканевом уровне. Целью исследования явилась оценка сывороточного уровня HER2/neu у пациенток, страдающих раком молочной железы (РМЖ), что позволит разрабатывать новые неинвазивные подходы к решению задач диагностики и лечения пациенток данного профиля.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили данные о 39 пациентках в возрасте от 35 до 69 лет с впервые установленным диагнозом РМЖ I–IV стадии. Группу контроля, сопоставимую с основной группой по возрасту ($p>0,05$), составили 30 клинически здоровых женщин. Методом иммунохемилюминесцентного анализа в сыворотке крови и иммуногистохимическим методом в опухолевой ткани определено содержание рецептора эпидермального фактора роста HER2/neu. Полученные данные обработаны непараметрическими методами статистического анализа с использованием программы STATISTICA 8.0, SPSS17.0. Достоверность различий оценивали по критерию Mann-Whitney (U-test). Различия считали статистически значимыми при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты. Установлено, что концентрация HER2/neu в сыворотке крови пациенток (13,8 (10,6; 17,8) нг/мл), страдающих РМЖ, достоверно выше значений у клинически здоровых женщин (10,1 (7,4; 12,5) нг/мл; pMann-Whitney<0,01). Выявлено, что содержание HER2/neu в группе пациенток с метастатическим РМЖ статистически значимо выше в сравнении с группой пациенток, имеющих резектабельный опухолевый процесс (pMann-Whitney<0,022). Обнаружено наличие слабой корреляции между стадией опухолевого процесса и сывороточным уровнем HER2/neu (RSpearman=0,32; p=0,047). В опухолевой ткани у 14,7% пациенток со злокачественными новообразованиями молочной железы наблюдалась позитивная реакция рецептора HER2/neu (3+), у 44,1% – слабо позитивная (2+), у 41,2% – отрицательная (1+/0). Выявлено, что в группе пациенток, имеющих метастазы, экспрессия HER2/neu в опухолевой ткани значимо не отличалась от группы пациенток без метастазов (pFisher-Freeman-Halton=0,264). Взаимосвязи между сывороточной и тканевой экспрессией HER2/neu на данном этапе не выявлено (RSpearman=0,14; p=0,071), однако уровень растворимого HER2/neu в сыворотке крови пациенток с высокой экспрессией этого белка в опухоли (2+/3+) достоверно выше, чем с низкой (1+/0) (pMann-Whitney=0,036).

Заключение. Эти предварительные данные свидетельствуют о том, что растворимый фрагмент рецептора HER2/neu в определенной степени отражает уровень тканевой экспрессии первичной опухоли, что может стать достаточно адекватным неинвазивным методом мониторинга статуса HER2/neu на этапах специального лечения. Данное обстоятельство необходимо учитывать при составлении плана лечения онкологических пациентов.

Проблема остеопороза у пациенток раком молочной железы фертильного возраста

Третьякова Н.Ю.[1], Чижиков А.В.[2]
Место работы: *[1]онколог, БУ ХМАО-Югры «Няганская городская поликлиника», г. Нягань; [2]д. м. н., заведующий кафедрой онкологии БУ ХМАО-Югры «Ханты-Мансийская государственная медицинская академия», г. Ханты-Мансийск*
e-mail: *konisch@mail.ru*

Цель. Установить взаимосвязь остеопороза и развития болевого синдрома у пациенток с диагнозом раком молочной железы на фоне проведенного лечения и повысить эффективность диагностики и профилактики остеопороза.

Материалы и методы. В настоящей работе исследованы 157 женщин, из них 103 больных раком молочной железы (РМЖ). После выполнения предусмотренного протоколом обследования все больные были разделены на три группы. Основную I группу составили 56 больных с диагнозом рак молочной железы репродуктивного возраста (средний возраст 43+6,4 года). II – группу составили женщины, с диагнозом рак молочной железы в менопаузе (средний возраст 59+5,2 года). Длительность менопаузы на момент обращения составила 6,5 [1,0; 13,0] лет. Контрольную – III группу составили 54 здоровые женщины с наличием менструации без рака молочной железы. Средний возраст женщин группы сравнения 42+4,9 года. Критериями исключения из обследования: первично-множественные опухоли, больные с заболевания щитовидной железы, надпочечников, печени и почек, а также больные, длительно принимающие глюкокортикоиды (более 3 месяцев). Критериями исключения из обследования группы контроля явились: ранняя менопауза, длительные периоды иммобилизации, длительный прием более 3 месяцев глюкокортикоидов, заболевания щитовидной железы, надпочечников, печени и почек. В соответствии со статьями 30–34, 61 Основ законодательства РФ об охране здоровья граждан от 22.07.1993 г. № 5487–1, ст. 18,20–22,28,41 Конституции Российской Федерации все обследуемые давали информированное добровольное согласие на выполнение диагностических исследований, а в соответствии с требованиями статьи 9 Федерального закона от 27.07.2006 «О персональных данных» № 152-ФЗ – на обработку персональных данных. Всем пациенткам с РМЖ и группы сравнения была проведена остеоденситометрия для оценки минеральной плотности костной ткани (МПКТ), определение биохимических маркеров остеопороза, оценка микроэлементного статуса волос. Степень болевого синдрома у больных раком молочной железы определялась помощью Мак-Гилловского болевого опросника и по критериям классификации болевого синдрома, разработанного нами. Больным с диагнозом РМЖ проводилось обследование до назначения специального лечения и через полгода после лечения. Статистическую обработку материала производили с использованием пакета программ MS Excel и программы STATISTICA version 8.0. Различия считались достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты. В нашем исследовании рак молочной железы в 69% случаев встречался на ранних стадиях (1–2 стадия). В контрольной группе 54 женщин фертильного возраста остеопения (начальные изменения костной ткани) наблюдалась в 6 случаях, что составило 11,1%. Остеопороза в группе

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

сравнения не было. На фоне специального лечения по поводу рака молочной железы фертильного возраста у 36 пациенток из 56 наступила искусственная менопауза, связанная с проведением химиотерапии, из них у 12 больных связана с выключением функции яичников (овариэктомия и введение гонадотропин-рилизинг гормона гипофиза при положительных эстрогеновых (ЭР) и прогестероновых рецепторах (ПР). Гормонотерапия тамоксифеном была назначена 31 больной РМЖ, из них 15 в последующем переведены на гормонотерапию 2 линии в связи в побочными действиями антиэстрогенов. При этом менопауза – основное условие для назначения ингибиторов ароматазы.

У больных РМЖ до лечения признаки остеопении и остеопороза наблюдались в 11 (19,6%) случаев, из них у 2 – остеопороз, а через полгода после проведенного лечения – в 37 (66%) случаев, из них 4 пациентки с остеопорозом. Среднее значение абсолютных показателей МПК женщин репродуктивного возраста в исследовании до лечения составило – 0,12+0,16 г/см^2, а через 6 месяцев после проведенного лечения средний показатель МПК составил – 0,97+0,16 г/см^2. Нами установлено достоверное повышение остеопении и остеопороза у больных РМЖ после проведенного лечения (p=0,0001).

Некоторые из показателей маркеров костеобразования были достоверно выше у больных РМЖ по сравнению с группой контроля. Так, С- телопептиды у больных РМЖ фертильного возраста после лечения остаются в пределах нормы, но выше, чем в группе контроля 0,47+0,04 нг/мл (p=0,0001). Следует отметить, что показатели фосфорно-кальциевого обмена, особенно уровни кальция имели достоверные различия. В группе с РМЖ они составили 2,35+0,02 ммоль/л и 1,18+0,05 ммоль/л, хотя отмечается небольшое повышение уровня Р в крови по сравнению с группой контроля (p=0,05 и p=0,69). Уровни ЩФ и ПТГ возросли в группе больных РМЖ фертильного возраста 77,79+10,21 Е/л и 46,88+4,12 нг/мл по сравнению с группой контроля (p=1; p=0,319).

Нами не было выявлено достоверных различий в лабораторных показателях крови у больных фертильного возраста до и после специального лечения по поводу РМЖ в зависимости от увеличения случаев с остеопенией и остеопорозом (p>0,05). В большинстве случаев, маркеры остеопороза помогают исключить заболевания, сходные с остеопорозом, сопровождающиеся диффузным разрежением костной структуры: остеомаляцию, гиперпаратиреоз, почечную остеопатию, плазмоцитому, метастазы в костный скелет (диагностика исключения) и т. д., а также используются для мониторинга терапии остеопороза и оценки ее эффективности.

Концентрация химических элементов в волосах обследуемых лиц обеих групп находилась в диапазоне физиологически допустимых значений для здоровых лиц соответствующего возраста. Однако обнаружена достоверно более низкая концентрация Ca (p = 0,016) и Se (p<0,001) в волосах женщин с РМЖ по сравнению с таковым показателем у группы контроля. Доказано, что изменения содержания Ca в волосах также могут свидетельствовать об остеопорозе.

Особенности болевого синдрома в группах больных и контроля представлены в виде рангового индекса боли (РИБ) и числа выбранных дескрипторов (ЧВД) боли. После проведенного лечения у больных РМЖ репродуктивного возраста показатели меняются в сторону увеличения РИБ и ЧВД (p=0,001).

Клинические проявления в виде болевого синдрома 1 степени у здоровых женщин наблюдались 10 случаях, что составило 18,5%. Болевой синдром у больных РМЖ фертильного возраста до лечения основного заболевания определялся в 11 (17,9%) случаях. Появление и усиление болевого синдрома в костях после лечения (76,8%) свидетельствовало о снижении МПКТ в виде остеопении и остеопороза (p<0,01).

Вывод. Частота развития остеопороза и болевого синдрома у больных раком молочной железы напрямую связана с проведенным специфическим лечением, при котором необходимо совместное назначение противоостеопоротической терапии в комплексном лечении онкологических больных РМЖ для профилактики остеопороза.

Профилактика лучевого эзофагита у больных раком молочной железы

Маслюкова Е.А., Корытова Л.И., Обухов Е.М., Корытов О.В.
Место работы: *ФГБУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, г. Санкт-Петербург*
e-mail: *dr.maslyukova@mail.ru*

Цель исследования. Оценить эндоскопическую и морфологическую картину состояния пищевода у больных РМЖ, получавших ЛТ и симптомы острого эзофагита.

Оценить роль многокомпонентного альгинатного геля в качестве профилактики лучевого эзофагита.

Материалы и методы. В ФГБУ РНЦ РХТ в исследование было включено 60 пациенток, получавшие ЛТ по поводу РМЖ, с включением в поля облучения надключичных и подключичных лимфатических узлов (ЛУ). Облучение проводилось в режиме 3D – конформная лучевая терапия на аппарате Precise (18 МэV). Все больные были рандомизированны на две группы: одна исследовательская -№ 1, которым для профилактики эзофагита применяли многокомпонентный гель на основе альгината натрия с гидрокортизоном ацетатом, мексидолом, актовегином и димексидом. В контрольной группе № 2 – профилактика не проводилась. Каждому пациенту перед началом лечения был выдан опросник визуально-аналоговой шкалы боли (ВАШ). Степень эзофагита оценивали в соответствии с критериями общей терминологии для неблагоприятных событий (CTCAE) версии 4.0

Результаты. Группы были сопоставимы по возрасту, стадии, гистологическому типу опухоли, дозообъемным параметрам пищевода: Dmean, Dmax, V10, V22, V28, V33. У пациенток в группе контроля боли в горле и нарушение акта глотания возникали в промежутке с 6 сеанса до 9 сеанса, когда суммарная очаговая доза (СОД) составляла 18–27 Гр, доза за фракцию 3 Гр. Интенсивность боли нарастала к 13 сеансу (СОД 39 Гр) и постепенно стихала к 7–10 дню после окончания ЛТ. При проведении эндоскопии и взятии биопсии морфологическое описание лучевого повреждения представляло собой следующее: фрагмент слизистой (частично деформированной), покрытой дистрофически изменённым многослойным плоским эпителием, значительно варьирующий по толщине пласта от выраженной атрофии до сохранения характерной для многослойного плоского эпителия «зональности»; но с неизменными дистрофическими изменениями границы между клетками плоского эпителия нечёткая (особенно в наружных и средних слоях). Определялась часть клеток с признаками дискератоза (гиперкератоза) не характерного для средних отделов, а также многоядерные клетки плоского эпителия в базальных и средних отделах пласта. Отмечалось очаговое скопление сегментоядерных лейкоцитов в пределах пласта.

В группе, где проводилась профилактика многокомпонентным гелем эзофагит 2 степени выявлялся достоверно реже, чем в группе контроля (p=0,00022). Сравнение интенсивности боли по визуально-аналоговой шкалы боли (ВАШ) показало, что в группе, где применялся многокомпонентный гель интенсивность боли была статистически ниже, p=0,0003.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Выводы. Лучевой эзофагит– процесс, который саморазрешается по окончании ЛТ. Однако, радиационно-индуцированная карцинома может развиваться в зонах с хроническим воспалением. В описанных в литературе в случаях, латентный период развития карциномы пищевода составлял от 3 до 45 лет. Эти результаты обязывают к тщательному клиническому наблюдению за пациентами с лучевым эзофагитом и разработке мер по их профилактике.

Многокомпонентный гель на основе альгината натрия может использоваться в качестве профилактики лучевых эзофагитов у больных РМЖ при проведении лучевой терапии.

Новые возможности диагностики предрака молочной железы

Мещеряков А.А., Богатырев В.Н., Соколова В.К.

Место работы: *РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России, г. Москва*

e-mail: *a_meshcheryakov@mail.ru*

Цель. Изучить возможности диагностики предрака молочной железы с помощью периареолярной тонкоигольной пункции.

Материалы и методы. В исследование по химиопрофилактике рака молочной железы (РМЖ), проведенное в РОНЦ им. Н.Н. Блохина, включено 336 пациенток в постменопаузе с высоким риском развития рака РМЖ.

Риск РМЖ считался высоким, если у пациентки в анамнезе или при обследовании был выявлен хотя бы один из факторов риска, включавших: семейный анамнез РМЖ у одного и более родственников первой степени родства или двух и более родственников второй степени родства, семейный анамнез носительства мутаций BRCA1 и BRCA2, риск инвазивного РМЖ в течение пяти лет по шкале Гейла 1,67% и более, гиперплазию эпителия молочной железы при биопсии в анамнезе, протоковый или дольковый рак in situ в анамнезе, маммографическую плотность 10% и более. В исследование также включались пациентки, перенесшие рак молочной железы, с низким (не более 10%) риском возникновения отдаленных метастазов: протоковый или дольковый рак in situ (исключая угревидный рак in situ); инфильтративный РМЖ, не требующий назначения адъювантной лекарственной терапии (T1N0M0 при Т до 1,0 см любой степени злокачественности или до 2,0 см при первой степени злокачественности); инфильтративный рак молочной железы в анамнезе при отсутствии метастазов через 5 лет после операции с поражением не более 3 лимфатических узлов и размером опухоли не более 3 см.

Персональный анамнез не был отягощен у 180 (53,6%) пациенток, РМЖ ранее болели 154 (45,8%) пациентки.

Для морфологической диагностика предрака применялась периареолярная тонкоигольная пункция (ПТИП). У пациенток, не болевших РМЖ, ПТИП выполнялась в восьми фиксированных точках. При РМЖ в анамнезе, ПТИП выполнялась в четырех фиксированных точках контралатеральной молочной железы.

186 пациенткам выполнена морфологическая диагностика состояния эпителия молочной железы с помощью ПТИП.

В соответствии с цитологической классификацией пациентки были распределены в четыре категории: 1 категория – без гиперплазии эпителия, 2 категория – гиперплазия без атипии (ГБА), 3 категория – атипическая гиперплазия (АГ).

В базу включены данные 178 (95,7%) пациенток и результат 1028 (94,7%) из 1086 пункций.

Результаты. Цитологический диагноз установлен у 172 (96,6%) пациенток. Достижение пороговой для диагноза клеточности при использовании ПТИП не представляло сложностей: медиана количества клеток, полученных в каждой пункционной точке, в 8–13 раз превышала необходимое количество материала для постановки диагноза. Только у 6 (3,4%) пациенток клеточность материала была недостаточной для постановки диагноза.

Из 178 пациенток только у 22 (12,3%) пациенток не обнаружено гиперплазии эпителия (1 категория). ГБА обнаружена у 69 (38,8%) пациенток (2 категория), АГ – 81 (45,5%) пациентки (3 категория).

Среднее количество клеток в 1 категории составило 290 клеток, медиана – 200, минимальное количество – 0, максимальное – 2300. 1000 и более клеток было получено только у 9 пациенток, 2000 и более – только у трех. Ни у одной пациентки не получено 3000 клеток, а менее 300 клеток – у 71 пациентки.

Среднее количество клеток при ГБА составило 1539 клеток, медиана – 1040, минимальное количество – 125, максимальное – 7560. Менее 300 клеток было получено только у 9 пациенток, 1000 и более – у 54 пациенток, 2000 и более – только у 27, 3000 клеток и более – у 14 пациенток.

При атипической гиперплазии среднее количество клеток составило 2949 клеток, медиана – 2195, минимальное количество – 200, максимальное – 15200. Менее 1000 клеток было получено только у 22 пациенток, в том числе менее 400 – только у 9 пациенток, 2000 и более – у 54, 3000 клеток и более – у 32 пациенток.

Средняя клеточность материала в одной пункционной точке составила 1223 клеток, медиана – 520 клеток.

Заключение. Периареолярная тонкоигольная пункция молочной железы – эффективный метод диагностики предрака молочной железы: цитологический диагноз установлен у 172 (96,6%) из 178 пациенток. Периареолярная тонкоигольная пункция обеспечивает высокую клеточность материала: средняя клеточность материала при периареолярной тонкоигольной пункции в одной точке составляет 1223 клеток, медиана – 520 клеток. Клеточность получаемого при ПТИП материала увеличивается при прогрессировании предраковых изменений в молочной железе: при отсутствии гиперплазии эпителия медиана клеточности составила 200, при гиперплазии без атипии – 1040, при атипической гиперплазии 2195 клеток.

ЭКО и Рак молочной железы, взгляд на проблему, собственный опыт

Терешин О.С., Надвикова А.Д., Удовиченко И.В.

Место работы: *ГБУЗ Челябинский Оластной Клинический Онкологический Диспансер, г. Челябинск*

e-mail: *nastik-r@mail.ru*

Цель исследования. Оценить наличие или отсутствие особенностей обнаружения, диагностики и лечения РМЖ у пациенток с ЭКО в анамнезе. По данным Российской Ассоциации Репродукции Человека от 15 до 20% пар репродуктивного возраста в России страдают бесплодием. Стимулирование рождаемости является государственной политикой, одним из результатов которой стало значимое увеличение числа процедур экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). На фоне продолжающегося роста заболеваемости раком молочной железы (РМЖ), в том числе у молодых женщин, изучение возможного влияния процедур ЭКО на возникновение РМЖ и своевременность его диагностики приобретают особенную актуальность.

Материалы и методы. В период с января 2008 г. по январь 2016, у 50 женщин был диагностирован РМЖ, ассоциированный с беременностью, что составило 1,16% от общего

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

числа первичных пациенток, проходивших лечение в Онкологическим отделении опухолей молочной железы Челябинского областного клинического онкологического диспансера. Из них у 5 пациенток были процедуры экстракорпорального оплодотворения в анамнезе. Средний возраст пациенток составил 41 год (от 35 до 43 лет). Все пациентки на этапе планирования ЭКО проходили обследование молочных желез (у 4-х пациенток было УЗИ молочных желез при котором патологические образования в молочных железах не определялась, у 1 пациентки было проведено УЗИ молочных желез и маммография- патологические образования в молочных железах не выявлены). Все пациентки самостоятельно заметили изменения в молочных железах и обратились за медицинской помощью. У 2-х пациенток на момент первичного обращения установлена IIA стадия рака молочной железы, у 1 пациентки I стадия, у 1 – IIIB стадия, У одной пациентки на момент первичного обращения имелись отдаленные метастазы. В анамнезе у пациенток от 1 до 4 процедур ЭКО. После ЭКО у 2-х пациенток беременность не наступила, у 1 –самопроизвольный аборт на сроке 10 недель, у 2-х пациенток беременность завершилась оперативными родами на сроке 38 недель, у пациенток родились девочки (у 1 из пациенток двойня), дети здоровы. Все пациентки получали системную терапию АПХТ по схеме АС у 2-х пациенток, по схеме АС-Т – у 1 пациентки, НАПХТ по схеме FAC у 1 пациентки (5 курсов проведено на фоне беременности, 6-й курс проведен после родоразрешения). Пациентке с IV стадией заболевания проведено 8 курсов НАПХТ по схеме FAC. Всем пациенткам проведено хирургическое лечение, 3 пациентки – Мастэктомия по Маддену, 1 – Мастэктомия по Пейти. Пациентке с IV стадией заболевания выполнена паллиативная Мастэктомия с учетом полной резорбции опухоли после проведенной ПХТ и длительной стабилизации на фоне гормонотерапии. Дистанционная гамма терапия проведена 3 пациенткам. В настоящее время 4 пациентки в процессе гормонотерапии (2 пациентки получают Тамоксифен, 2 – ингибиторы ароматазы).

Результаты. Средний срок от последней процедуры ЭКО до обнаружения узлового образования в молочной железе составил 7 месяцев. Средний срок от момента обращения пациентки за медицинской помощью по поводу узлового образования в молочной железе до постановки диагноза и начала специального лечения не превышал 30 дней. Протокол обследования пациенток с ЭКО в анамнезе соответствовал стандартному протоколу обследования небеременной пациентки, за исключением пациентки у которой диагноз РМЖ был установлен на сроке беременности 16 недель. Для беременной пациентки было проведено только ультразвуковое исследование молочных желез и брюшной полости, дообследование выполнено после родоразрешения. У всех пациенток диагноз РМЖ верифицирован при трепан-биопсии. У 4-х пациенток наследственный анамнез по онкологическим заболеваниям не отягощен. У 1 пациентки в анамнезе рак молочной железы у матери и бабушки, пациентка не является носителем BRCA мутации. По иммуногистохимическому статусу у 3-х пациенток Люминальный тип В – Her-2-негативный, у 1 пациентки – лбминальный тип В- Her-2 позитивный, у 1 – пациентки – базальноподобный. Из 2 со IIA стадией все живы без рецидива, медиана наблюдения 38,5 мес. Пациентка с 1 стадией жива без рецидива срок наблюдения 11 мес, пациентка с IIIB стадией жива без рецидива срок наблюдения 39 мес. Пациентка с жива, время наблюдения 35 месяцев.

Заключение. Согласно литературным данным процедура ЭКО не связана с риском развития РМЖ, 100% пациенток заметили опухоль самостоятельно, Необходимо обследование молочных желез и яичников перед планированием ЭКО, Статистически обоснованные выводы можно сделать только при существовании регистров (напр. Национальных). Необходимо дальнейшее накопление материала.

Сравнительная оценка частоты хирургической коррекции контралатеральной молочной железы при различных вариантах одномоментной и отсроченной реконструкции молочной железы

Баисова А.М., Малыгин С.Е., Малыгин Е.Н.
Место работы: *ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова, кафедра онкологии КБ№ 85 ФМБА России, г. Москва*
e-mail: *aigulik89@mail.ru*

Введение. Современные подходы лечения рака молочной железы нацелены не только на увеличение общей и безрецидивной выживаемости пациенток, но и на улучшение их качества жизни и на получение хороших эстетических результатов после хирургического лечения. Эти цели могут быть достигнуты выполнением онкопластических и реконструктивных операций на молочной железе. Для получения оптимальных эстетических результатов ряду больных наряду с реконструкцией молочной железы требуются корригирующие операции на контралатеральной молочной железе.

Цель работы. Оценить частоту выполнения оперативных вмешательств на контралатеральной молочной железе при различных вариантах реконструкции молочной железы.

Материалы и методы. В период с 2000 по 2015 гг выполнена 291 унилатеральная реконструкция молочной железы. Из них у 118 пациенток реконструкция была выполнена с использованием TPAM – лоскута, а у 173 – имплантатами. В зависимости от сроков выполнения реконструкции пациентки были разделены на две группы, 207 больным выполнена одномоментная реконструкция, 84 – отсроченная реконструкция.

Результаты. В исследуемой группе 97 пациенткам потребовалась симметризирующая операция на контралатеральной молочной железе. Стоит отметить, что пациенткам с реконструкцией молочной железы имплантатами (n=173) корригирующие операции на контралатеральной молочной железе потребовались гораздо чаще (89 пациентов (51.5%)), чем пациенткам с реконструкцией молочной железы TPAM-лоскутом (n=118) (у 8 пациенток (6.8%).

Виды проводимых симметризирующих операций на контралатеральной железе у пациенток с реконструкцией молочных желез имплантатами по частоте варьировали следующим образом: аугментация у 19 (21.3%), мастопексия у 39 (43.8%), аугментация с мастопексией у 15 (16,8%), редукционная маммопластика была выполнена у 15 пациенток (16,8%). Пациенткам с реконструкцией молочной железы TPAM-лоскутом чаще всего выполнялась редукционная маммопластика контралатеральной молочной железы – 5 (62.5%), мастопексия – 2 (25%) и аугментация у одной (12.5%). Не нуждались в коррекции противоположной молочной железы 194 пациентки. Из них 137 (66.2% из 207) – из группы пациенток, которым выполнялась одномоментная реконструкция и 57 (67.8% из 84) – кому выполнялась отсроченная реконструкция.

Заключение. Симметризирующие оперативные процедуры, в т. ч. коррекция контралатеральной молочной железы позволяют добиться значительного улучшения результатов реконструкции. Коррекция контралатеральной молочной железы значительно чаще требуется при реконструкции с использованием имплантатов в сравнении с реконструкцией TPAM-лоскутом.Частота выполнения оперативных вмешательств на контралатеральной молочной железе не зависит от сроков выполнения реконструкции.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Анализ заболеваемости по злокачественным новообразованиям молочных желез ЗА 2013–2015 гг.

Перцова Ю.Г.[1], Аболмасов Е.И.[1], Симбирцев А.П.[2], Андрияш Е.В.[2]
Место работы: *[1]ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Луганск, ЛНР; [2]ГУ «Алчевский онкологический диспансер», г. Алчевск, ЛНР*
e-mail: *doc_perec@mail.ru*

Актуальность темы. Самые высокие стандартизованные показатели заболеваемости зарегистрированы в США, где рак молочной железы (РМЖ) в 2005 г. составил 2% от всех впервые диагностированных случаев рака у женщин. Показатели в Западной Европе значительно ниже, самые высокие зарегистрированы во Франции (86 случаев на 100 000 населения). Самую низкую заболеваемость РМЖ регистрируют в странах Африки (Алжир – 10 слу-чаев на 100 тыс. населения) и Азии (Таиланд – 14,6 случаев на 100 тыс. населения). В России в структуре заболеваемости ЗН у женщин РМЖ вышел на первое место и составил 19,8%. [Бюллетень ВОЗ, 2014]. По данным канцер-регистра ГУ «Луганский республиканский клинический онкологический диспансер» показатель заболеваемости РМЖ на 100 тыс. женского населения в 2012 году составлял 67,0 по Луганской области и 67,1 по Украине.

Целью работы стал сравнительный анализ показателей по злокачественным новообразованиям молочной железы за 2013–2015 гг.

Материалы и методы. Нами были использованы данные канцер-регистра Государственного учреждения «Луганский республиканский клинический онкологический диспансер» ЛНР и Государственного учреждения «Алчевский онкологический диспансер» ЛНР за 2013–2015 годы.

Полученные результаты и их обсуждение. В результате полученных данных мы отмечаем снижение заболеваемости, как в абсолютных числах (2013 г. – 883, 2014 г. – 350, 2015 г. – 525), так и на 100 тыс. населения (2013 г. – 72,2, 2014 г. – 41,1, 2015 г. – 63,8) в Республике в 2014 году, с последующим ростом в 2015 г. практически до прежних показателей. В г. Алчевске наблюдается та же тенденция, но с меньшим подъемом заболеваемости в 2015 году (2013 г. – 45 (74,9%), 2014 г. – 36 (32,7%), 2015 г. – 47 (43,1%)).

То же колебание показателей в ЛНР отмечается и по смертности от РМЖ в течение 2013–2015 г. г., как в абсолютных числах (2013 г. – 430, 2014 г. – 235, 2015 г. – 270), так и на 100 тыс. населения (2013 г. – 35,2, 2014 г. – 29,7, 2015 г. – 39). В г. Алчевске наблюдается значительное снижение смертности в 2015 г. (17,4%), в сравнении с 2013 г. (49,9% на 100 тыс. населения).

Показатель запущенных случаев РМЖ на 100 тыс. населения в ЛНР в 2015 г. повысился в сравнении с 2013 г. на 29,5%. В г. Алчевске этот показатель сохранился практически на прежнем уровне. Так, если в 2013 году, уровень запущенных случаев на 100 тыс. населения по г. Алчевску превышал областной на 2,8%, то в 2015 г. этот показатель ниже республиканского на 8,4%. При анализе полученных данных, мы отметили общую тенденцию снижения выявляемости РМЖ, так и выявление этой патологии на профосмотрах в 2013–2015 гг. По республике этот показатель снизился на 21,3%, по г. Алчевску на 18,6% .

Охват спецлечением так же снизился как по Республике, так и по г. Алчевску. В течение 2015 г. в ЛНР спецметоды лечения получили на 14,6% больных меньше в сравнении с 2013 г. В г. Алчевске на 1,5% больше в 2014 г., но в 2015 г. этот показатель снизился на 11,6% в сравнении с 2013 годом.

Процент умерших от злокачественных новообразований молочной железы до года по ЛНР снизился на 4,3% в 2014 г. и, затем, повысился практически до прежней отметки в 2015 г. По г. Алчевску мы отметили подъем в 2014 г. на 6,5%, затем снижение догодовой летальности на 30,1% в сравнении с 2014 г. и на 25,3% в сравнении с 2013 годом.

Выводы.

1. Заболеваемость злокачественными новообразованиями молочных желез снизилась как в Республике так и по г. Алчевску.
2. Отмечается так же снижение выявляемости данной локализации на профосмотрах. Количество случаев, выявленных на профосмотре не превышает 40% по республике и 45% по г. Алчевску.
3. Смертность от ЗН молочной железы в ЛНР остается выше 30%, в г. Алчевске этот показатель в 2015 г. снизился до 17,4%.
4. Показатель запущенных случаев РМЖ повысился на 10% в ЛНР и остается неизменным в г. Алчевске.
5. Уменьшилось количество больных, получивших спецлечение по поводу злокачественных новообразований молочной железы до 75% в ЛНР и до 83% в г. Алчевске.
6. Догодовая летальность снизилась от данной патологии снизилась как в республике, так и в г. Алчевске (на 25%).
7. На 1-м месте по причинам запущенных форм РМЖ стоит несвоевременное обращение – 11 случаев из 12-ти (96,7%).
8. Злокачественные новообразования молочной железы прочно занимают I место среди причин, приводящих к инвалидизации по г. Алчевску.

Значение определения содержания циркулирующих опухолевых клеток в периферической крови у больных с местно-распространенным раком молочной железы в процессе полихимиотерапии

Саманева Н.Ю., Владимирова Л.Ю., Новикова И.А., Миташок И.С., Снежко Т.А., Корнилова И.С.
Место работы: *ФГБУ РНИОИ МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону*
e-mail: *tatyana_snezhko@mail.ru*

Изучение циркулирующих опухолевых клеток (ЦОК) – актуальный вопрос в онкологии. Биологические характеристики ЦОК позволяют их использовать в качестве новых онкомаркеров, обладающих высоким прогностическим значением. Известно, что концентрация ЦОК в крови изменяется в зависимости от эффективности проводимой терапии. Метод их количественной оценки на этапах лечения может быть использован для мониторинга ответа на лечение у больных, получающих системную химиотерапию (ХТ).

Материал и методы. Объектом исследования являлась периферическая кровь 29 пациенток местно-распространённым раком молочной железы, Her2-негативным подтипом опухоли на этапах лечения (до начала курсов ХТ и перед 3 курсом ХТ (по схеме АС). Для детекции ЦОК был использован аппарат CellSearch™ Veridex, Johnson & Johnson, США. С учетом морфологических характеристик и экспрессии маркеров адгезии эпителиальных клеток EpCAM, CD45 и цитокератинов 8,18,19, регистрировались ЦОК. Общее число выявленных опухолевых клеток являлось конечным результатом.

Результаты. ЦОК выявлены в 86% случаев исследования периферической крови (25 больных). По количеству ЦОК, определенных до начала лечения, больные распределялись следующим образом: от 1 до 5 ЦОК – в 51,7% случаев (15 больных), от 5 до 20 ЦОК в 31% (9 пациентов), от 20 до 70 ЦОК в 3,4% (1 больная). После 2 курсов ХТ проведена

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

оценка клинической эффективности лечения и повторно определено количество ЦОК в периферической крови. Была выявлена корреляция степени ответа опухоли на лечение и изменения количества ЦОК в периферической крови. Получены следующие результаты. полная регрессия первичного очага у 62% больных (18 пациентов) в этой группе наблюдалось снижение количества ЦОК. В то же время с частичным регрессом первичного очага у 4 больных (13,8%), количество ЦОК осталось на прежнем уровне, а в группе пациентов с отсутствием ожидаемого эффекта от проводимой ХТ – 7 человек (24,2%) отмечено увеличение содержание ЦОК в сравнении с исходным уровнем.

Вывод. Проведенное нами исследование свидетельствует о возможности применения ЦОК как специфического маркера для определения эффективности проводимого противоопухолевого лечения у больных раком молочной железы.

Клеточная плотность и пролиферативная активности в промежуточных биоптатах рака молочной железы при неоадъювантной химиотерапии

Башлык В.О., Хаджиматова Ш.М., Криворотько П.В., Артемьева А.С., Кудайбергенова А.Г.

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

e-mail: *bashlyk_viktoriya@mail.ru*

Цель исследования. Выяснить значимость морфологического исследования промежуточных биоптатов карцином молочной железы для прогноза эффективности неоадъювантной химиотерапии.

Материалы и методы. Гистологические препараты опухолей молочной железы 51 женщин перед началом лечения, промежуточные биоптаты спустя 2–3 цикла неоадъювантной химиотерапии и операционный материал после лечения.

Произведен сравнительный анализ клеточной плотности опухоли и индекса пролиферативной активности Ki 67 в биоптатах до начала лечения, в промежуточных биопсиях на фоне проведения НХТ и операционном материале. Анализ и обработка данных гистологических материалов производилась с помощью светового цифрового микроскопа Pannoramic Flash III компании 3DHistech.

Результаты. Трижды негативный профиль карциномы молочной железы до начала терапии был обнаружен в 16 случаях, в 10 из 51 случаев был зафиксирован полный морфологический регресс. Смены фенотипа в материале первичной и промежуточной биопсий не обнаружено. В опухолях выявлено заметное, статистически достоверное (p=0,00079) снижение средних показателей индекса пролиферативной активности Ki 67 после 2–3 курсов химиотерапии с 47% до 27,8%. На фоне проведенного неоадъювантного лечения карциномы молочной железы не обнаружено достоверного снижения показателей клеточной плотности в опухоли, хотя абсолютные значения снизились почти в 2 раза с 7243 до 4316 клеток в мм^2 (p=0,12).

Заключения. Индекс пролиферативной активности Ki67 достоверно снижается уже после двух-трех курсов неоадъювантной терапии, однако определить возможность предикции полного морфологического ответа, равно как, и отсутствия эффективности проводимой неоадьювантной терапии ввиду выраженной гетерогенности исследуемых групп и малой выборки сравниваемых случаев пока невозможно, необходимо расширить исследование.

Лечение боли при костных метастазах рака молочной железы сочетанием лучевой терапии и вихревого магнитного поля

Бахмутский Н.Г., Василенко И.Н., Ширяев Р.П.

Место работы: *ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» минздрава России, г. Краснодар*

e-mail: *r. p.shiryaev@gmail.com*

Цель. Усилить противоболевой эффект лучевой терапии вихревым магнитным полем при лечении костных метастазов рака молочной железы.

Материалы и методы. Для оценки возможного улучшения результатов комплексного лечения с использованием вихревого магнитного поля открытым рандомизированным исследованием было сформировано 2 группы женщин с болезненными костными метастазами рака молочной железы – основная и контрольная. В основной группе (80 больных) лучевую терапию сочетали с вихревым магнитным полем, в контрольной (83 больных) – использовали только лучевую терапию. Для контрольной группы болезненные костные метастазы локализовались в позвонках у 33 больных, в костях тазобедренного сустава – у 18-ти, в костях таза- у 10-ти, в костях крестца – у 6-ти, в плече – у 4-х, в бедре – у 6-ти, в ребре – у 6-ти. В основной группе: в позвонках – у 37 больных, в костях тазобедренного сустава – у 17 женщин, в костях таза – у 7 пациенток, в крестце – у 8 больных, в плече – у 1 больной, в бедре – у 5 женщин, в ребре – у 5 пациенток.

При γ-терапии использовали одно- или двухпольные варианты фотонной терапии (1,2–6 Мэв). Различные отделы позвоночника чаще облучали с одного прямого заднего поля, любую половину таза – с переднего и заднего противолежащих полей, а крестец, в случае изолированного его поражения, – с двух боковых направлений под углом 45–50°. Учитывая нередко возникающую потребность в последовательном облучении нескольких смежных областей, границы полей располагали во время рентгеновской симуляции в зоне однозначных костных ориентиров. Использовали вариант облучения – 20Гр за 4-е фракции по 5,0Гр.

Для лечебного воздействия магнитное поле, которое использовалось нами в работе имело следующие параметры: индукция при максимальном значении – 2,2 мТ, частота вращения – 6000 об/мин, длительность периода изменения индукции от нуля до максимума и обратно до нуля (1цикл) = 120 сек. Продолжительность процедуры – 50 мин (25 циклов). Методика лечения болезненных костных метастазов соответствовала патенту на изобретение № 2421256 «Способ лечения метастазов злокачественных новообразований в кости» (Бахмутский Н.Г., Василенко И.Н.). На первом этапе воздействовали ВМП. Процедуры проводили ежедневно курсом 10 процедур. Затем метастазы подвергали облучению, методика лучевой терапии соответствовала вышеописанной. После окончания облучения осуществляли повторное воздействие магнитным полем, в том же режиме – 30 процедур.

Для анализа эффективности лечения боли использовали шкалу боли (The Pain Scale). Пациенткам предлагалось оценить боль по шкале от 0 до 10, где 0 – отсутствие боли, 1–6 – умеренная боль, а 7–10 – наиболее выраженная боль, от сильной до мучительной и невыразимой.

Результаты. Если оценивать субъективный эффект лечения по его регистрации или отсутствию, то он меньше в контрольной группе (89,2%), по сравнению с основной (100%).

Для статистического исследования были выделены для сравнения три подгруппы пациенток: со слабой, умеренной и сильной болью до лечения. Деление на подгруппы чётко соответствовало шкале боли.

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

Субъективный эффект в подгруппах расценивали по следующим трем категориям: полный эффект, частичный эффект, отсутствие эффекта.

В подгруппах со «слабой болью» для сравниваемых групп достоверных различий в эффекте не выявлено.

Для пациенток с «умеренной болью» «полный эффект» был выявлен в контрольной в 66,7%, в основной группе – в 93,8% (p=0,006351). Для категории «отсутствует эффект», в контрольной группе частота регистрации составила 12,1%, в основной – 0,0% (p=0,042051). «Частичный эффект» зарегистрирован у пациентов контрольной группы в 21,2%, основной – в 6,2% (p=0,080795). Таким образом, у пациенток с регистрацией «умеренной боли», «полный эффект» лечения встречался в 1,4 раза чаще в основной группе, чем в контрольной. Пациенток с «отсутствием эффекта» в основной группе было достоверно меньше, частота «частичного эффекта» была близка.

У пациенток с «сильной болью» «полный эффект» отмечен для контрольной группы в 60,5%, для основной – в 84,1% (p=0,016324). Регистрация «отсутствия эффекта», в контрольной группе была равна 13,2%, в основной – 0,0% (p=0,013027). «Частичный эффект» отмечен у пациенток контрольной группы в 26,6%, в основной – в 15,9% (p=0,246374). Таким образом, в подгруппах пациенток с регистрацией «сильной боли», «полный эффект» лечения отмечен в 1,39 раз чаще в основной группе, чем в контрольной. «Отсутствия эффекта» в основной группе было достоверно меньше, чем в контрольной. Частота наблюдений категории «частичный эффект» у пациенток сравниваемых групп была близка.

Заключение. Вихревое магнитное поле усиливает противоболевой эффект лучевой терапии при лечении костных метастазов рака молочной железы.

Молекулярно-биологические особенности рака молочной железы в Республике Узбекистан

Мирюсупова Г.Ф.

Место работы: *Ташкентский Педиатрический Медицинский институту, кафедра «Онкологии», г. Ташкент, Узбекистан*

e-mail: *gulya_uz2003@rambler.ru*

Цель исследования. Иммуногистохимическое исследование опухоли у больных раком молочной железы (РМЖ) в Республике Узбекистан не является рутинной практикой, в связи с чем, целью исследования явилось изучение молекулярно-биологических подтипов РМЖ для повышение эффективности лечения РМЖ в Республике Узбекистан.

Материалы и методы. Нами были изучены особенности молекулярно-биологических подтипов РМЖ у 505 больных, состоящих на учёте в Ташкентском городском онкологическом диспансере. По этнической принадлежности, представители коренной народности составили 268 (53,1%) больных, других народностей- 237 (46,9%). Жители города Ташкента – 454 (89,9%) пациентки, других регионов РУзб- 51 (10,1%).

Результаты. Минимальный возраст больной РМЖ составил 22 года (n=1 люминальный В РМЖ), максимальный возраст- больная с Her2/neu экспрессирующим РМЖ, 78 лет (n=1).Больные с люминальным РМЖ без гиперэкспресии белка Her2/neu составили 285 (56,4%) пациенток. Больные с люминальным РМЖ с гиперэкспресией белка Her2/neu-n=40(7,9%).Трижды негативный РМЖ в общей группе изученных больных составил 20% (n=101), что несколько выше, чем среди европейских женщин (13,6%).Среди больных моложе 40 лет n=88 (17,4%) у 25 пациенток (28,4%) диагностирован РМЖ с наиболее неблагоприятным биологическим подтипом (трижды негативный и Her2/neu экспрессирующий). Всего больных Her2/neu экспрессирующим подтипом РМЖ n=48 (9,5%).

Выводы. На данном этапе обобщения полученных сведений по биологическому «портрету» РМЖ в Республике Узбекистан, отмечено, что этно-географически риск развития РМЖ остаётся практически равным среди представительниц коренной народности и других этнических групп. Отмечено также, что риск развития РМЖ выше у женщин в возрасте от 40 до 60 лет, с прогностически наиболее неблагоприятными биологическими подтипами РМЖ.

Роль неоадъювантной химиотерапии в комплексном лечении рака шейки матки у молодых пациенток

Овсиенко Е.Н., Ларионова К.С., Волков С.А., Забелина Н.В., Емельянов С.А.

Место работы: *БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер им С.Г. Примушко» МЗ УР, г. Ижевск*

e-mail: *ovsilena@mail.ru*

Рак шейки матки является второй по распространенности патологией женщин всего мира. Ежегодно в России впервые выявляется около 12–13 тысяч случаев заболеваемости, 8 тысяч женщин умирает от этой патологии. Лишь у 30% заболевших женщин процесс является резектабельным. Лучевая терапия по прежнему остается ведущим методом лечения данной патологии. Однако, неудовлетворительные результаты лечения диктуют необходимость поиска новых методов лечения, улучшающих прогноз течения рака шейки матки, а так же, учитывая молодой возраст больных, поиск методов, позволяющий выполнить органосохранные операции, что может значительно улучшить качество жизни больных. Теоретическими предпосылками к использованию НАХТ служат лучшая доставка лекарств к опухоли сосудами, не поврежденными вследствие лучевой терапии и операцией; возможность уменьшения опухоли с целью большей эффективности.последующих методов лечения; вероятность патоморфологической оценки эффекта и эрадикации микрометастазов. Несмотря на то, что целесообразность проведения лекарственной терапии РШМ интенсивно изучается, ее роль до сих пор окончательно не определена, не отработаны четкие критерии эффективности противоопухолевой терапии, а так же показания для последующего хирургического этапа.

Применение НАХТ увеличило возможность хирургического удаления опухоли, со снижением риска интраоперационной диссеминации опухолевых клеток и удаление потенциально резистентных очагов, что в конечном итоге, должно привести к увеличению безрецидивной выживаемости.

Цель работы. Определить показания к НАХТ; сформировать клинические критерии эффективности; оценить токсические реакции и осложнения при НАХТ; оценить морфологические критерии эффективности; проанализировать рецидивы и попытаться найти возможные пути их уменьшения; попытаться определить прогностические факторы эффективности НАХТ и риска рецидива; проанализировать послеоперационные осложнения и течение послеоперационного периода, изучить эффективность проведения неоадъювантной химиотерапии у больных раком шейки матки и возможности выполнения после нее органосохранных операций.

Материалы и методы. Изучены медицинские документы 27 больных раком шейки матки, получавших неоадъювантную химиотерапию в условиях РКОД с 2007 по 2013 год. Средний возраст больных составил 36,85±1,32 года. Плоскоклеточный рак шейки матки был верифицирован у 25 паци-

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

енток, железистый рак – в 2 случаях. При морфологическом исследовании преобладала низкая дифференцировка опухоли – 67%, умеренная дифференцировка – в 33% случаев. Распределение больных по стадиям было представлено следующим образом: больные с Ib стадией составили группу из 14 человек, IIa – 1, IIb – 6, III-5, IV – 1. Всем больным было проведено 3 курса НАХТ платиновыми дуплетами, включающими топотекан, иринотекан, таксаны, фторурацил. Перед лечением, а так же после 2-го курса химиотерапии было проведено гинекологическое обследование.

Результаты и обсуждение. Ответ на лечение по данным гинекологического исследования был отмечен у 81,3% больных, из них полный регресс – у 12,5%, частичный регресс – у 68,7%, у 18,7% стабилизация. Прогрессирование заболевания на фоне терапии не выявлено. После лекарственного лечения хирургическое лечение удалось выполнить 22 пациентам, 4 из них выполнено органосохранное вмешательство – трахелэктомия, 18 – расширенная экстирпация матки. Стадия заболевания после операции была изменена у 8 пациенток, у 1–4 стадия, у 5- ти, выявлены МТС в Л/У – 3 ст, у 1–2а ст (поражение параметральной клетчатки) 1 пациентка стадия изменена с 2а на 1 б ст.

При гистологическом исследовании послеоперационного материала патоморфоз IV ст. выявлен у 2 больных, III-у 1, II – у 11, у 8 больных выявлен патоморфоз I ст.

Отдельно были проанализированы случаи рецидива заболевания. У 6 женщин, которым была проведена операция Вертгейма, продолженный рост выявлен в течении первых 6 мес.(через 3–6 мес.). У 4 из них после операции стадия была изменена на 2в-3 стадии, с метастазами в лимфатические узлы, ангиоинвазией, прорастанием связочного аппарата. У всех женщин с выявленным рецидивом в послеоперационном гистологическом исследовании была выявлена низкая степень лекарственного патоморфоза (лекарственный патормофоз I ст. – у 4 женщин, II ст. – у 2 –х). У всех женщин выявлена большая глубина инвазии опухоли (на всю толщу органа до серозной оболочки). При описании макропрепарата отмечен большой процесс, занимающий большую часть шейки матки. У всех больных было уменьшение опухоли после НАХТ менее чем на 30–50%. Внутриполостная ЛТ (как метод профилактики местных рецидивов) проводилась в лучшем случае через 2.5–3 месяца после операции).

Заключение. На фоне проведения НАХТ наблюдалось уменьшение объема первичной опухоли, что способствовало повышению резектабельности опухоли и позволило 22 женщинам выполнить хирургический этап лечения, в том числе 4-м – органосохранное вмешательство. Проанализировав случаи рецидива заболевания, мы пришли к выводу, что данное событие было прогнозируемо (на основании небольшого уменьшения объема опухоли после лекарственной терапии, усугубления стадии после операции, низкой степени патоморфоза при гистологическом исследовании материала, задержка сроков проведения внутриполостной лучевой терапии).

Таким образом, ответ на НАХТ является дополнительным фактора прогноза выживаемости: уменьшение объема опухоли не менее чем 40% после 1 курса, а после 2 курса на 50% говорит о чувствительности опухоли к ХТ. Уменьшение опухоли менее чем на 30% – говорит о низкой чувствительности к ХТ. Таких пациенток при возможности хирургического лечения необходимо оперировать + ХЛЛ, либо проводить ЛТ (не затягивая сроки лечения и не допускать прогрессирования) При первичном большом объеме опухолевой ткани (более 80 см^3 – при УЗИ, МРТ) результаты выживаемости хуже, чем при объеме опухоли менее 80 см^3.

Так же, изучив литературные данные по данной тематике, считаем целесообразным дополнять обследование женщин с данной патологией иммуноферментным исследованием уровня SCCAg с дальнейшим мониторингом его на фоне лечения. А так же выполнение иммуногистохимического исследования биопсийного материала для выявления дополнительных факторов прогноза ответа на лечение и течения заболевания. А именно:

1. определение COX2 – циклооксигеназа – 2 – чем ниже уровень экспрессии, тем выше лекарственный патоморфоза, соотвественно выше выживаемость (2-х летняя до 85% даже при распространенных формах) при высокой экспрессии COX2 – либо низкий лекарственный патоморфоз, либо прогрессирование,(выживаемость 38%) (исследование Ferrandia G et al. 2002);
2. гиперэкспрессия p53 сопряжен с низким уровнем лекарственного патоморфоза, если нет экспрессии то высокий уровень ЛП;
3. PTEN – при высоком уровне экспрессии – высокая эффективность ХТ.

Учитывая все вышеперечисленное, показаниями для проведения НАХТ должны являться: молодой возраст больных, для возможности сохранения функции яичников, либо проведения органосохранных операций. Больные 1б2–2а стадиями заболевания для проведения орагносохранных операций, возможно, больные 2б – 3 стадиями – для увеличения резектабельности опухоли при удовлетворительном общем статусе пациенток, и возможности проведения в дальнейшем хирургического лечения. На сегодняшний день мы видим следующие пути для улучшения результатов проведения НАХТ. Это в первую очередь четкий отбор на лечение.

До проведения НАХТ необходимо:

1. измерение объёма опухоли (с помощью УЗИ малого таза, либо МРТ (с целью оценки л\\у) и адекватного стадирования, полноценное описание локального статуса онкогинекологом;
2. определение уровня онкомаркера SCCag.(до начала лечения и в процессе лечения);
3. тщательный мониторинг противоопухолевой терапии для оценки эффективности и своевременного изменения тактики лечения;
4. внедрение в практику, до проведения НАХТ проведение не только гистологического исследования но и проведения ИГХ с целью определения прогностических маркеров ответа на лечение (COX-2, p53, PTEN);
5. с целью профилактики местного рецидива проведение внутриполостной ЛТ у женщин с низким лекарственным патоморфозом, большой инвазией опухоли, МТС в л\\у. Возможно в сочетании с ХП в качестве радиомодификатора.

Оценка риска прогрессирования опухолевого процесса у пациенток, страдающих раком яичников, по лабораторным показателям

Прохорова Виолетта, Готько Оксана, Державец Лилия, Плетнёв Андрей, Лаппо Светлана, Шишло Людмила, Мавричева Наталья, Цырусь Тамара, Зайцева Лидия

Место работы: *РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Беларусь*

e-mail: *babuka_05@mail.ru*

Цель. Разработать критерии оценки риска прогрессирования опухолевого процесса после комплексного лечения пациенток, страдающих раком яичников.

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

Материалы и методы. Материалом служила сыворотка крови 80 пациенток, страдающих раком яичников, (T 1c-3cN0–1M0–1), которым проведено противоопухолевое лечение, включающее хирургический этап и этап адъювантной полихимиотерапии (ПХТ). У всех пациенток до лечения и в динамике противоопухолевого лечения методом иммуноферментного анализа определено содержание специфических опухолевых маркеров CA125, HE 4 и цитокинов: фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), фактора некроза опухоли (TNF-α) и растворимой формы его рецептора p55, интерлейкина 8 (IL-8), рассчитаны значения ROMA (Risk of Ovarian Malignancy Algorithm). Проанализирована взаимосвязь исследуемых показателей с лечебным эффектом (57 пациенток без прогрессирования опухолевого процесса, 23 – с прогрессированием по данным клинико-инструментальных методов исследования) и оценено их значение для прогнозирования опухолевой прогрессии после проведенного лечения. Результаты исследования обработаны непараметрическими методами статистического анализа с использованием пакета программ Statistica 8.0. В качестве критерия статистической значимости при всех видах анализа принимали уровень значимости $p<0,05$.

Результаты. Выявлено, что после циторедуктивных операций, выполненных в различных объемах (полная, оптимальная, неоптимальная циторедукция), концентрация опухолевых маркеров в крови и уровень ROMA значимо уменьшаются по сравнению с исходными данными (pFriedman<0,01). Выполнение шести курсов адъювантной химиотерапии (стандартные схемы, включающие препараты платины и производные таксанов) неоднозначно влияет на содержание опухолевых маркеров и цитокинов в крови: 90% пациенток ответили снижением уровня CA125, HE 4, ROMA, 80% – VEGF, 76,5% – IL-8, 42,8% – TNF-α (pFriedman<0,05), у остальных пациенток отмечено увеличение сывороточных уровней исследуемых показателей или они практически не менялись. Показано, что отдельные лабораторные тесты (CA125, HE 4, ROMA, VEGF) характеризуются значимой корреляционной взаимосвязью с прогрессированием опухолевого процесса (r=0.45–0.69; pSpearman<0,001).

Установлено, что наибольшей диагностической значимостью для оценки ответа опухоли яичника на проводимое противоопухолевое лечение обладают не абсолютные значения исследуемых лабораторных показателей, а изменение их уровней в крови после 3-х курсов ПХТ по сравнению с уровнями до ее начала, выраженное в%. На основе отобранных с помощью ROC-анализа информативных параметров ΔCA125 (AUC=0,793; p<0,003), ΔVEGF (AUC=0,774; p<0,006) и использования метода бинарной логистической регрессии создано регрессионное уравнение Z, которое позволяет на основе двух показателей получить клинически важную информацию о риске прогрессирования рака яичников у пациенток после проведенного противоопухолевого лечения. Пациентку относят к группе высокого риска прогрессирования опухолевого процесса при значении $Z\geq0,2$, а при значении $Z<0,2$ прогнозируют отсутствие прогрессирования.

Заключение. Разработанные критерии оценки риска прогрессирования рака яичников позволяют уже после 3-х курсов адъювантной ПХТ выделить пациенток, у которых используемая терапия может привести к регрессии опухоли, и пациенток с высоким риском прогрессирования опухолевого процесса после проведенного лечения, что позволяет своевременно откорректировать проводимую химиотерапию. Диагностическая эффективность оценки вероятности прогрессирования опухолевого процесса составляет 80,5%.

Факторы роста в ткани различных стадий рака яичников

Кит О.И., Франциянц Е.М., Моисеенко Т.И., Вереникина Е.В., Черярина Н.Д., Козлова Л.С., Погорелова Ю.А.

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

e-mail: *super.gormon@yandex.ru*

Цель исследования. Изучение в ткани эпителиального рака яичников при I–IV стадии заболевания уровня эндотелиального фактора роста VEGF-A и его рецептора VEGF-R1, эпидермального фактора роста EGF и его рецептора EGF-R, фактора некроза опухоли TNF-α.

Материалы и методы. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «РНИОИ». Обязательным условием включения в обследование было добровольное информированное согласие всех больных. Исследовали образцы тканей, полученных от 76 больных эпителиальным раком яичников (серозная цистаденокарцинома), 47 больных доброкачественными опухолями яичников (серозная цистаденома), поступивших на оперативное лечение в отделение онгогинекологии РНИОИ. Гистологический контроль осуществлялся во всех случаях. Возраст больных составил: при злокачественных новообразованиях – 51,5±1,7 лет, при доброкачественных опухолях – 48,8±2,7. В ходе оперативных вмешательства производилось удаление злокачественных образований с последующим биохимическим исследованием образцов ткани опухоли. В качестве условно интактной ткани использовали яичники удаленные во время оперативного вмешательства по поводу миомы матки (n=20). Возраст больных миомой матки составил 52,3±1,9 лет.

В 10% цитозольных фракциях ткани, приготовленных на калий-фосфатном буфере pH 7.4, содержащим 0,1% Твин-20 методом ИФА с использование стандартных тест-систем определяли уровень ростовых факторов – VEGF-A и его рецептора VEGF-R1 (BenderMedSystem, Австрия), EGF (Biosource, США), sEGFR (R&D System. США), TNF-α (BenderMedSystem, Австрия).

Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ Microsoft Excel (Windows XP).

Результаты. Было установлено, что VEGF-A в ткани доброкачественных опухолей яичников (цичтаденом) не имел достоверных отличий от показателя в условно интактной ткани, хотя имела место выраженная тенденция к увеличению. При этом уровень VEGF- R1 был достоверно ниже на 27% (P<0,05). Известно, что VEGF-R1 является растворимым рецептором, который ингибирует VEGF-A – опосредованные сигналы в эндотелиальных клетках, блокируя ангиогенез. Соотношение VEGF-A/VEGF-R1 показывает содержание свободного эндотелиального фактора и характеризует ангиогенную активность в ткани. Оказалось, что показатель VEGF-A/VEGF-R1 в ткани доброкачественной опухоли яичников значимо повышался в 1,7 раза относительно условно интактной ткани.

При развитии рака яичников в ткани отмечено резкое возрастание не только абсолютного уровня эндотелиального фактора, но и соотношения его с рецептором-1. Так в ткани опухоли при стадии T1N0M0 (односторонний процесс) содержание VEGF-A превосходило значения в условно интактной ткани в 21,8 раза при неизменном содержании VEGF-R1. Поэтому соотношение VEGF-A/VEGF- R1 оказалось в 22,1 раза выше.

Мы сочли целесообразным изучить указанные факторы в контралатеральном непораженном опухолью яичнике. Найдено, что уровень VEGF-A был выше, чем в условно интактной ткани в 3,2 раза, но значительно в 6,9 раза ниже, чем в ткани злокачественно перерожденного яичника. Содержание VEGF- R1 при

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

этом было снижено в 1,9 раза (P<0,01), а соотношение VEGF-A/VEGF- R1 превосходило контрольный показатель в 6,2 раза, но было снижено относительно ткани опухоли в 3,5 раза .

При прогрессировании рака яичников до T2N0 M0 и T3 NxM0 отмечено дальнейшее нарастание уровня VEGF-A в 1,9 раза и 1,5 раза соответственно относительно показателя при T1N0M0 и увеличение содержания VEGF-R1 в среднем в 1,5 раза, что, естественно, сопровождалось повышенной ангиогенной активностью ткани опухоли: при T2N0 M0 показатель VEGF-A/VEGF- R1 составил 245,7±31,5 против 196,9±23,6 при T1N0M0 и 8,9±2,1 в условно интаткной ткани яичников; при T3 NxM0 этот показатель составил 208,3±35,9. Несколько неожиданным оказалось снижение уровня VEGF-A и VEGF- R1 в ткани опухоли при T4Nx-1M0 относительно показателей при II и III стадиях процесса, однако соотношение VEGF-A/VEGF- R1 показало дальнейшее нарастание ангиогенной активности ткани, показатель составил 507,7±65,6.

Наши результаты согласуются с иммуногистохимическими исследованиями, показавшими повышенную экспрессию VEGF в эпителиальном раке яичников (Wong et al., 2003; Smerdel et al., 2009; Siddiqui et al., 2010; Siddiqui et al., 2011; Ravikumar G., Crasta, 2013). А изменения уровня VEGF-A, VEGF-R1 и их соотношения в контралатеральном яичнике свидетельствует о возможной начавшейся его малигнизации, во всяком случае, об изменении ангиогенной характеристики ткани еще не пораженного раком органа.

Изучение содержания в тканях яичников уровня EGF и его рецептора EGFR показало, что в ткани цистаденом их показатели не имели достоверных отличий от значений в условно интактной ткани яичников. Однако при раке они претерпевали значимые изменения. Так в ткани опухоли при стадии T1N0M0 содержание EGF превосходило значения в условно интактной ткани в 1,6 раза (P<0,01), при несколько сниженном содержании sEGFR: на 27% (P<0,05) относительно контрольных величин. Уровень EGF и его рецептора sEGFR в ткани контралатерального яичника не имел достоверных отличий от показателей в условно интактной ткани.

В ткани рака при T2N0 M0 и T3 NxM0 отмечено дальнейшее нарастание уровня EGF в 1,9 раза и 2,5 раза соответственно относительно показателя при T1N0M0, при этом содержание sEGFR оставалось неизменным. В ткани опухоли при T4Nx-1 M0 найдено снижение уровня EGF до значений, характерных для T1N0M0, а содержание sEGFR оказалось ниже контрольных величин в 2,9 раза и было более чем в 2 раза ниже, чем при II и III стадиях процесса.

Изучение уровня TNF-α в ткани доброкачественных опухолей яичников показало увеличение содержания этого цитокина относительно ткани условно интактных яичников в 1,8 раза (p<0,01). Увеличенное содержание относительно контрольных величин определялось и тканях при раке яичников: в 1,5 раза при T1N0M0 (p<0,05), в 1,6 раза при T2N0M0 (p<0,05) и в 1,3 раза при T3Nx-1M0 (p<0,05). Однако в ткани злокачественных опухолей вне зависимости от стадии процесса показатели уровня TNF- α были ниже, чем в ткани цистаденом: в 1,3 раза (p<0,05), 1,2 раза (p<0,05) и 1,4 раза (p<0,05) соответственно. Вместе с тем в ткани контралатерального яичника не пораженного злокачественной опухолью при T1N0M0 содержание TNF-α было выше, чем в ткани условно интактного яичника в 1,9 раза (p<0,01) и не имело достоверных отличий от показателя в ткани доброкачественных опухолей.

Заключение. Анализируя полученные результаты, следует заключить, что развитие эпителиального рака яичников сопровождается прогрессивной активацией ангиогенной активности ткани опухоли, обусловленной повышенной экспрессией свободных форм ростовых факторов: сначала VEGF, а затем EGF и поддерживаемой повышенным уровнем TNF-α. Но особый интерес, на наш взгляд, представляют результаты, полученные при изучении ткани контралатерального яичника, дающие некоторое понимание патогенеза злокачественного перерождения яичников. Можно предположить, что основой для малигнизации ткани яичников является асептическое (иммунологическое) воспаление, о чем свидетельствует повышенный уровень TNF-α, сопровождаемое повышенным уровнем VEGF-A, особенно его свободной формы – VEGF-A/VEGF-R1. И такое состояние метаболизма ткани контралатерального яичника сходно с состоянием ткани доброкачественной опухоли – цистаденомы, в которой также повышен уровень TNF-α и содержание свободной формы VEGF-A.

Химиоиммунотерапия рака яичников

Неродо Г.А., Вереникина Е.В., Никитина В.П., Арджа А.Ю., Кравцова О.Е.

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

e-mail: *mordan-anna@yandex.ru*

Цель. Улучшение непосредственных результатов лечения асцитных форм рака яичников.

Материалы и методы. В основную группу вошли 24 больные с неоперабельной IIIC–IV стадией рака яичников. Возраст больных был в пределах 52–76 лет. Подтверждение диагноза получено путем цитологического исследования асцитической жидкости в результате лапароцентеза, у 20 (83%), у 4 (17%) верификация получена при проведении операции по поводу другой патологии. У 13(54%) выявлена цистаденокарцинома и у 11(46%) аденокарцинома.

Основные жалобы больных были на общую слабость и потерю веса (78%), увеличение живота в размерах в 100% случаев, а также наличие болей в пояснице и эпигастрии (55%). При осмотре у всех больных отмечено увеличение живота в размерах и наличие асцитической жидкости, в 3% наличие гидроторакса, в 56% отмечена бледность кожных покровов, в 22% случаев отмечалось общее истощение. По данным гинекологического осмотра опухоли размерами до 5 см отмечены у 78% больных, в 22% опухоли превышали 20 см. У 67% больных отмечен метастаз в задний свод.

Перед началом химиотерапии, после удаления асцитической жидкости, в брюшную полость вводился дренаж. Далее внутрибрюшинно проводилось введение рекомбинантного интерферона-гамма (ингарон), предварительно растворенный в 20 мл 0,9% физиологического раствора, в 1 день 500 тыс. МЕ, во 2,3,5 дни по 1млн. МЕ, в 4 день проводился курс полихимиотерапии по схеме: карбоплатин (AUC-6), паклитаксел(175мг/м^2). Выполнялось 2–3 таких курса, интервал между курсами составил 21 день. В контрольную группу вошли 26 больных идентичных основной группе больных по стадиям заболевания, возрасту и общему состоянию, которые подверглись неоадъювантной химиотерапии по аналогичной схеме, без введения интерферона-гамма.

Результаты. В результате проведенной химиоиммунотерапии в основной группе в первые дни после проведения лечения отмечалось значительное уменьшение болевого синдрома, уменьшение живота, увеличение суточного диуреза. В основной группе лейкопения I степени наблюдалась у 5 больных (21%), в контрольной группы кроме лейкопении I степени у 6(23,1%) отмечена лейкопения II степени – у 4 женщин (15,4%). В основной группе анемия I степени наблюдалась у 6 больных (25%), тогда как в контрольной группе – у 14 больных (59,8%), анемия II степени отмечена

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

только в контрольной группе – у 4 женщин (15,4%). Нефротоксичности у больных основной группы не отмечено, у 6 больных (15,4%) контрольной группы наблюдалось повышение креатинина до 150 мкмоль/л. Нейротоксичности не отмечено ни в одной группе. При оценке непосредственных результатов лечения в основной группе отмечено уменьшение опухоли на 50% и более по данным УЗИ и осмотра у 19 (79%) больных, полная резорбция асцитической жидкости отмечена у 23(95%), у всех пациенток на фоне проводимого лечение отмечено улучшение общего состояния в сравнении с исходным. У больных контрольной группы не получавшим интерферон-гамма уменьшение опухоли на 50% и более отмечено у 11(42%) больных, резорбция асцитической жидкости отмечена у 18 (69%), улучшение общего состояния на фоне лечения у 18(69%) больных.

Заключение. Таким образом, на основании выше представленных данных следует, что применение интерферона-гамма (ингарон) в комплексе с химиотерапией позволяет уменьшить токсические реакции химиотерапии и улучшает непосредственные результаты лечения.

Онкогинекологическая ситуация в г. Ташкенте, опыт лечения предрака и раннего рака шейки матки

Байменова Ак-Шулпан, Юлдашева Дилбар, Солметова Малика

Место работы: *Ташкентский городской онкологический диспансер, г. Ташкент, Узбекистан*

e-mail: *Dilbaryul@gmail.com*

Цель. Характеристика онкогинекологической ситуации в г. Ташкенте и пути её улучшения.

Материалы и методы. Сделан краткий анализ онкогинекологической ситуации в городе, описан методический подход и лечебно-диагностическая тактика центрального кабинета патологий шейки матки Ташкентского городского онкологического диспансера в деле раннего выявления рака шейки матки среди женской популяции города Ташкента. Охвачен 3-х годичный период – 2013,2014 и 2015 года.

Ежегодно в мире регистрируется более миллиона женщин со злокачественными заболеваниями женских гениталий. В нозологической структуре среди женщин это группа злокачественных заболеваний занимает 1-е место после рака молочной железы – 25–29%. По данным международного агентства по изучению рака, ежегодно в мире регистрируется около 600 000 новых заболеваний раком шейки матки и умирает около 200 000 женщин. В г. Ташкенте рак шейки матки, в отличие от общемировых тенденций, прочно занимает 1-е место (2006 г. – 117 женщин в структуре злокачественных заболеваний женской половой сферы составили 40,2%, 2015 г. – 176 женщин – 39,3%). В 2015 г. произошел пик регистрации рака шейки матки – абс. – 176 женщин, при этом процент запущенности (III–YI стадии) составил 48,9%. Рак тела матки и рак яичников в течение 2006–2015 гг. попеременно занимали 2–3-е места среди онкогинекологической патологии: рак тела матки лишь в 2010, 2012, 2014 гг. несколько опередил рак яичника (2010 г. – 92 и 88 соответственно; 2012 г. – 116 и 113; 2013 г. – 112 и 99). Остальные 7 лет отмечалось преобладание рака яичника. Цифры запущенности колебались при раке тела матки от 2 до 4%, в то время как рак яичников достигал 11–19%. Важную роль в деле ранней профилактики играет головной кабинет патологии шейки матки Ташкентского городского онкологического диспансера – обеспечивает контроль и методическую помощь семейным поликлиникам, что немаловажно в сложный период ассимилирования гинекологической службы с ВОП-системой (системой врача общей практики). Комплексное обследование пациентов проводится в тесном контакте специалистов: маммолога, УЗД-диагноста, морфолога и онкогинеколога: при этом в 65–80% причиной масталгий оказались фоновые и предраковые заболевания женских гениталий, что являлось основанием для дальнейшего лечения и наблюдения у онкогинеколога, т. е. профилактикой рака гинеталий.

Кабинет онкогинеколога поликлинического отдела Ташкентского городского онкологического диспансера – является центром по диагностики и лечению патологий шейки матки, куда направляются все женщины, выявленные в общей лечебной сети с опухолевыми и предопухолевыми патологиями шейки матки. Так в течении 2013–2015 гг. в целом принято – 28056 женщин (2013–9664, 2014 г. – 8462, 2015 г. – 9930), из низ женщин с патологией шейки матки 9138 (2013 г. – 3078, 2014 г. – 2877, 2015 г. –3183). Таким образом, более трети больных были направлены врачами общей лечебной сети по поводу подозрения на рак шейки матки, у которых в последствии установлены патологии шейки матки: полипы шейки матки – 1379 (2013–482, 2014 г. – 435, 2015 г. – 462), лекоплакии – 47 (2013–12, 2014 г. – 15, 2015 г. –20). Дисплазий шейки матки за 3 года выявлено и пролечено – 758 женшин с CIN-I (390 женщин) и CIN-II (340 женщин) – подверглись широкой диатермокониконизации в условиях кабинета онкогинеколога поликлиники с последующим гистологическим исследованием препарата. В дальнейшем женщины попадали в группу диспансерного наблюдения: динамическим цитологическим наблюдением – 1 год каждый квартал, 2 год – каждое полугодие, 3 год – 1 раз год. Пациентки с морфологически подтвержденными CIN-III (28 женщин) были направлены на радикальное оперативное лечение. Кабинет патологии шейки матки Ташкентского городского онкологического диспансера, будучи центральным методическим центром по организации раннего выявления рака и предрака шейки матки широко внедряет знания в этой области среди врачей общей лечебной сети, учавствует, таким образом, в интеграции онкологической службы города с государственной системой семейных поликлиник.

В течении 2013–2015 гг. врачами кабинета проводятся систематическая учеба гинекологов и врачей общей практике навыкам гинекологической онконастороженности: в 2013 году – 56 врачей, 2014 году – 134 врача, 2015 году – 144 врача.

Результаты. На фоне роста цифр первичной заболеваемости рака шейки матки, улучшилась её стадийная структура. Так если в 2013 году процент запущенности составил 49,2%, то в 2015 году он снизился до 34,1%.

Заключение. Кабинет патологии шейки матки при Ташкентском городском онкологическом диспансере, являясь городским методическим и учебным центром по патологиям шейки матки, проводит активную работу по выявлению предрака и раннего рака шейки матки, реально влияя на стадийную структуру первичной регистрации, способствуя росту цифр выявления ранних стадий рака шейки матки и снижения цифр первичной регистрации запущенных стадий.

Химиоэмболизация –этап комплексного лечения распространенных форм рака шейки матки

Порханова Н.В., Мурашко Р.А., Цаплина Н.Н, Покуль Л.В.

Место работы: *Краевой онкологический диспансер г. Краснодар*

e-mail: *Tkachenkonatali@yandex.ru*

Рак шейки матки занимает ведущее место в структуре женской онкологической заболеваемости и смертности. Основной проблемой при РШМ остается большое число больных с поздними стадиями заболевания, что связано, как правило,

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

с несвоевременным обращением к онкогинекологу и недостаточной организованностью профилактических осмотров. Пятилетняя выживаемость при РШМ в начальных стадиях составляет 95%. Этот показатель снижается до 17–22% при наличии III–IV стадии заболевания. Прогноз у больных с распространенными стадиями рака шейки матки неблагоприятный. Адекватную сочетанную лучевую терапию (СЛТ) больным с распространенным РШМ, часто сочетающейся массивным кровотечениемпровести крайне сложно. В этих случаях оптимальным подходом было бы хирургическое вмешательство, выполнить которое в стандартном варианте по радикальной программе у большинства пациенток невозможно из-за распространенности опухолевого процесса.

Внутривенное введение химиопрепаратов позволяет сделать РШМ резектабельным у 29,6%-89,0% пациенток и выполнить хирургическое вмешательство.

Цель. Улучшение непосредственных результатов лечения больных с распространенными стадиями шейки матки. Нами была проведена внутриартериальная масляная химиоэмболизация маточных артерий 6 больным с диагностированным раком шейки матки 3–4 стадией. После дообследования и установки диагноза пациенткам проводился цикл системной ПХТ.

Материалы и методы. Препарат цисплатин вводился регионарно в процессе масляной химиоэмболизациив условиях рентген-операционной производилось приготовление химиоэмболизата – смешивание масляного контрастного препарата (йодолипол) с цитостатиком, затем производилась сосудистое вмешательство – пункция бедренной артерии по Сельгиндеру, катетеризация ВПА, ангиография с введением водорастворимого контрастного препарата, по результатам которой во всех 6 случаях была диагностирована патологическая сосудистая сеть. Затем проводилась селективная катетеризация маточной артерии, инфузия химиоэмболизата в магистральную артерию кровоснабжающую область опухолевого поражения.

После введения химиоэмболизата в маточную артерию на стороне поражения, катетер устанавливался в бассейн ВПА, проводилась эмболизация опухолевых новообразованных сосудов гидрогелевыми эмболами с целью редукции кровотока.

Результаты. Преимуществами данной методики является то, что внутриартериальная химиоэмболизация мало инвазивна, воздействие селективное – только около 50% препарата попадает в системный кровоток, соответственно повышается концентрация препарата в опухолевой ткани и снижается системное токсическое действие, что приводит к некрозу опухолевой массы. Также к преимуществам относится и короткий период выздоровления, и возможность проведения повторных курсов.

Побочные эффекты данной методики – болевой синдром; повышение температуры тела, связанное с внутриартериальным вмешательством; тошнота и рвота, связанные с системным действием противоопухолевых препаратов. Осложнений не было. Применение неоадьвантной системной химиотерапии и ХЭМА с обеих сторон на I этапе комплексной терапии способствовал переходу в резектабельное состояние у 4 больных.

Стратификация факторов риска возникновения рака яичника (на примере эпидемиологического сравнения)

Власьева О.В.[1], Соболев И.В.[2], Глушаков Р.И.[3], Тапильская Н.И.[4]

Место работы: *[1] ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», г. Санкт-Петербурга; [2]ГБУЗ «Санкт-Петербургский научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург; [3]ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург; [4]Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, г. Санкт-Петербург*

e-mail: *glushakovruslan@gmail.com*

Введение. Эпителиальный рак яичников (РЯ) составляет до 80–90% злокачественных опухолей яичников, занимая 5–6 место в структуре онкозаболеваемостиу женщин и первое место по смертности среди опухолей женской репродуктивной системы. Большинство случаев РЯ выявляется на поздних стадиях в связи с неспецифической симптоматикой, внутренней локализацией, а также несоответствием данной нозологической формы требованиям популяционного скрининга, что не позволяет выявлять заболевание на ранних стадиях. Вследствие вышеуказанных причин пятилетняя выживаемость для всех стадий РЯ составляет от 35 до 45%.

Задача исследования.на основании эпидемиологического исследования по типу «случай контроль» провести стратификацию факторов риска у больных раком яичника.

Материал и методы. Проведено ретроспективное многоцентровое (n=3) исследование по изучению факторов риска у больных распространенным раком яичника. В основную группу включено 228 пациенток в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст 56,8±4,9 лет) включительно, находившихся на лечении в онкологических учреждениях г. Санкт-Петербурга с 2012 по 2016 гг.включительно по поводу РЯIII–IVстадии. В группу сравнения вошли 776 женщин из числа медицинских работников аналогичной по структуре возрастной группы, которые в течение 10 лет регулярно проходили ежегодное углубленное медицинское обследование в рамках диспансеризации с определением уровня онкомаркера (СА-125), трансвагинального УЗИ малого таза 1 раз в год, маммографии 1 раз в 2 года. Всем пациенткам группы сравнения старше 50 лет выполнялось эндоскопическое исследование желудка и толстой кишки не реже 1 раза в 5 лет. Критерии исключения были одинаковыми для обеих групп: ЗНО любой другой кроме яичников локализации в анамнезе, сахарный диабет первого типа или сахарный диабет 2 типа, требующий инсулинотерапии, хронические вирусные гепатиты. Всем пациенткам выполнялось расширенное анкетирование, пациенткам основной группы по показаниям проводилось дообследование и консультации смежными специалистами.

Результаты. По данным эпидемиологического сравнения двух выборок факторамириска возникновения РЯ были: отягощенная органная онкологическая наследственность (ОР=2,27; 95% ДИ 1,37–2,91), 2 и более операции по поводу гинекологической патологии (не считая операцию кесарево сечение)в анамнезе (ОР=1,97; 95% ДИ 1,18–2,61), операции на щитовидной железе (ОР=1,76; 95% ДИ 1,16–2,64), гипертиреоз в анамнезе (ОР=1,76;95% ДИ 1,16–2,64), клинические признаки (2 и более) синдрома дисплазии соединительной ткани (ОР=1,65; 95% ДИ 1,14–3,26), психиатрическое заболевание у родственников 1 и 2 линии родства (ОР=1,47; 95% ДИ 1,05–2,96), дисплазия шейки матки (CINII–III) диагностированная после 40 лет (ОР=1,39; 95% ДИ 1,01–2,99), бесплодие в анамнезе (ОР=1,37;95% ДИ 1,0–3,23). Факторами, снижающими риск возникновения РЯ, определены следующие показатели: прием комбинированных оральных контрацептивов (КОК) непрерывно в течениене менее 1 года в анамнезе (ОР=0,43; 95% ДИ 0,23–0,87), гиперпролактинемия, требующая лекарственной терапии в анамнезе (ОР=0,47; 95% ДИ 0,39–0,9),.3 и более родов в анамнезе (ОР-0,76; 95% ДИ 0,64–1,0).

Заключение. Данное исследование подтверждает роль КОК в первичной профилактике рака яичника и роль сочетанной патологии как одного из факторов возникновения РЯ.

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

Многокомпонентное лечение местно-распространенного рака шейки матки в зависимости от варианта гистологической структуры опухоли под контролем ПЭТ- КТ

Саевец В. В, Важенин А.В., Жаров А.В., Чернова Л. Ф, Шимоткина И. Г, Губайдуллина Т. Н, Кравченко Г. Р, Курченкова О.В.

Место работы: *ГБУЗ «ЧОКОД», г. Челябинск*

e-mail: *lalili2013@mail.ru*

Рак шейки матки (РШМ) является одним из самых распространенных онкологических заболеваний и составляет около 12–20% злокачественных новообразований женских половых органов.

В настоящее время для лечения больных РШМ используют все три метода специального лечения: лучевой, хирургический и химиотерапевтический. Ведущую роль играет лучевая терапия. Её как самостоятельный метод, а также в плане комбинированного и комплексного лечения используют более чем у 90% пациенток. Хирургическое вмешательство выполняется, как правило, больным с ранними стадиями заболевания. Однако, быстрое развитие химиотерапии привело к тому, что больным с местно-распространённым РШМ всё чаще в схему лечения начали включать цитостатические препараты, что 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.

В этой связи актуальность проблемы выбора тактики лечения и оценке прогноза заболевания у больных местно-распространённым РШМ в зависимости от варианта гистологического строения опухоли не вызывает сомнений.

Цель исследования. Оценить роль неоадьювантной полихимиотерапии в сочетании с хирургическим компонентом как прогностического фактора при местно-распространенном раке шейки матки с учетом гистологической структуры первичной опухоли на основании изучения 10 –летних результатов многокомпонентного лечения с контролем ПЭТ-КТ.

Материалы и методы. За период с января 2000 г. по декабрь 2010 г. было проведено ретроспективное исследование на базе ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер» и ОАО «РЖД» Дорожная клиническая больница. Материалом для исследования послужили результаты наблюдений за 152 больными с диагнозом: РШМ IIB-IIIB стадиями заболевания, получившие многокомпонентное лечение. В соответствии с целью исследования все больные были разделены в зависимости от варианта гистологического строения опухоли на две группы. Первую составили пациентки с плоскоклеточным раком шейки матки (ПлРШМ) 99 (65,1%) человек. Вторую – 53 (34,9%) больные с железисто-плоскоклеточным раком (ЖПлРШМ) и аденокарциномой шейки матки (АКШМ), данные два гистологических типа с учетом наличия железистого компонента были условно объединены в одну группу.

Всем больным на первом этапе было проведено 2 цикла химиотерапии на основе препаратов платины.

При полной или частичной резорбции опухоли и исчезновении инфильтратов в параметриях, выполнялось хирургическое лечение в объеме расширенной гистерэктомии III типа (модификация Вертгейма-Мейгса).

Последним этапом многокомпонентного лечения проводилась послеоперационная лучевая терапия.

После проведенного многокомпонентного лечения была выделена группа больных с III стадией заболевания (T3bN1M0), которым проведено ПЭТ –КТ исследование для оценки контроля. Диагностировано 15% рецидивов, которые не были выявлены другими методами обследования.

Результаты исследования. При оценке сроков возникновения рецидивов можно заключить, что при аденогенных формах более чем у половины пациенток –54,2% рецидивы наблюдались на сроке до 3 лет, при ПлРШМ (58%) после 5 лет. При ПлРШМ на сроке после 5 лет наиболее часто возникают метастазы в забрюшинные, паховые лимфатические узлы, реже в легкие и печень в отличии от аденогенных формах при которых наиболее часто возникают метастазы в паренхиматозные ораны и кости на сроке до 3 лет. Оценивая отдаленные результаты лечения констатируем, что общая пятилетняя выживаемость для больных с ПлРШМ, вне зависимости от стадии заболевания, выше по сравнению с аденогенными формами РШМ – 92,9% и 77% соответственно. Общая десятилетняя выживаемость при ПлРШМ статистически достоверно выше при аденногенных формах – 75 и 66% соответственно ($P<0,05$). После проведенного хирургического лечения ПлРШМ, метастазы в подвздошные лимфатические узлы низкодифференцированного РШМ наблюдаются в 47,6%, при аденогенных формах – 27,2% соответственно. У больных с ПлРШМ тотальное замещение лимфоидной ткани наблюдается на 25,6% реже, чем при аденогенных формах, данное замещение лимфоидной ткани, что говорит о более агрессивном течении аденогенного рака. При минимальной степени патоморфоза, ПлРШМ имеет на 27,5% более высокие показатели общей выживаемости по сравнению с аденогенными формами, что указывает на более благоприятное его течение.Общая десятилетняя выживаемость при метастатическом варианте опухоли для ПлРШМ составила 57,1%, для аденогенных форм 36,3%.

Выводы. Таким образом, полученные результаты свидетельствуют о том, что среди анализируемых гистологических вариантов РШМ больные отличались со статистической достоверностью по возрасту- при аденогенных формах преобладали пациентки от 50 лет и старше, при ПлРШМ преобладал более молодой возраст от 30 до 45 лет, что по- видимому связано с гормональными изменениями. Наиболее благоприятным течением характеризуется плоскоклеточный рак шейки матки – показатели общей выживаемости в данной группе пациенток были на всем сроке наблюдения выше, 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, по сравнению с ПлРШМ, течение которого в целом носит более благоприятный прогноз. Адекватное хирургическое стадирование позволяет определить истинную стадию заболевания, исключить отдаленные метастатазы, удалить радиорезистентные клетки и провести многокомпонентное лечение. Разработан алгоритм длительного диспансерного мониторинга пациенток местно-распространенным раком шейки матки с учетом сроков, локализации рецидивов и гистологического строения опухоли с контролем по ПЭТ-КТ.

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

Возможности химиоэмболизации маточных артерий при местно-распространенном раке тела матки

Саевец В. В, Важенин А.В., Жаров А.В., Чернова Л.Ф., Шимоткина И.Г., Губайдуллина Т.Н, Кравченко Г.Р, Курченкова О.В.

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

e-mail: *lalili2013@mail.ru*

Актуальность. В нашей стране рак эндометрия занимает пятое место среди злокачественных новообразований у женщин. Злокачественные новообразования матки поражают преимущественно женщин менопаузального возраста, хотя это заболевание нередко встречается и в пременопаузальном периоде (около 25%). Лечение больных местнораспространенными формами заболевания включает в себя все методы специального лечения (хирургический этап, лучевую и лекарственную терапию) в различной последовательности. Проблемой эффективного лечения являются маточные кровотечения, которые приводят к постгеморрагической анемии и ограничивают применение специальных методов лечения.

Цель исследования. Определить эффективность ХЭМА для лечения местно-распространенного рака тела матки, осложненного кровотечением.

Материал и методы. За период с 2008 по 2014 г. в Челябинском областном онкологическом диспансере ХЭМА проведена 67 пациенткам с диагнозом РТМ со II–III стадиями заболевания. Средний возраст больных составил 52 года. По гистологической структуре опухолей преобладала аденокарцинома – 66%.

Во всех случаях первым этапом лечения выполнена ХЭМА, с последующим проведением 2–4 циклов НАПХТ по схеме ТС. Вторым этапом проведено хирургическое лечение в объеме – ЭМсП у 59% пациенток, у 41% – ЭМсП с двухсторонней тазовой лимфаденэктомией. Расширение запланированного хирургического лечения не было выполнено у всех больных в связи с выраженным фиброзом параметральной клетчатки и перифокальным воспалением.

Результаты. Полная остановка кровотечения из сосудов опухоли отмечена у 34%.Уменьшение темпов кровотечения – у 71%. Клинически в 79% наблюдалось уменьшение объема опухоли, уменьшение или исчезновение инфильтратов параметральной клетчатки, что позволило выполнить хирургический этап лечения у всех больных. Во всех случаях мы не наблюдали массивной кровопотери во время операции, средняя кровопотеря составила около 100 мл.

Выводы. ХЭМА – эффективный метод остановки кровотечения, способствует уменьшению объема опухоли, снижает интраоперационную кровопотерю, позволяет улучшить непосредственные результаты лечения.

Эндолимфатическая лекарственная терапия в лечении опухолей различных локализаций: собственные данные

Седаков И.Е. [1, 2], Попович А.Ю.[1, 2], Попович Ю.А.[2], Комендант В.В.[2], Дзюба Е.С. [2], Колычева О.В.[2], Гандера В.Ф.[2], Делегойдина А.В.[2]

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

e-mail: *balaban-med2@mail.ru*

Цель работы. Обзор литературных данных и анализ собственного опыта применения эндолимфатической лекарственной терапии и химиотерапии солидных опухолей различных локализаций.

Материал и методы исследования. В Донецком противоопухолевом центре с 1981 года внедрен и широко используется способ катетеризации лимфатических сосудов бедра для длительного внутрилимфатического введения лекарственных препаратов. За последние 20 лет этот способ лекарственной и противоопухолевой терапии использован у 11328 пациентов; всего проведено 21764 курсов эндолимфатической химиотерапии (ЭЛХТ), что составило 25,3% всех курсов химиотерапии. С 2010 по 2016 год произведено 7354 катетеризаций лимфатических сосудов.

Методика катетеризации лимфатического сосуда бедра, используемая в РОЦ, отличается простотой и надежностью в сравнении с известными способами и позволяет проводить длительную эндолимфатическую терапию. В качестве основного метода введения химиопрепаратов в лимфатическое русло используется инфузомат или введение с помощью обычной системы для внутривенного капельного введения; средняя скорость инфузии составляет 0,3–0,5 мл/мин, что позволяет исключить возможность экстравазации раствора химиопрепарата и сброс его в кровеносную систему на этапе ближайшего лимфатического узла. Средняя продолжительность пребывания катетера в лимфатическом сосуде составляет 5–10 дней, курсовая доза химиопрепаратов вводится эндолимфатически максимально в первые 5 дней.

Для лечения онкобольных наиболее часто внутрилимфатически вводятся: циклофосфан, метотрексат, 5-фторурацил, карбоплатин, гемзар, дакарбазин, блеомицин, проспидин), иммуно-препараты (интерферон-альфа2в), гормоны (дексаметазон), антибиотики и антисептики (цефалос-порины, ампициллин, линкомицин, гентамицин, тиенам, амикацин, левофлоксацин, ципринол, абактал, метрогил, диоксидин), анестетики (новокаин, лидокаин) и анальгетики, ингибиторы про-теолиза (контрикал, гордокс), кальция фолинат, антигистаминные и нестероидные противовоспалительные средства. Внутрилимфатическая антибиотикотерапия и ПХТ применяется в неоадьювантном и адьювантном режимах у больных раком ободочной и прямой кишки (17,78%), молочной железы (21,35%), желудка (19,15%), яичников (11,46%), оставшиеся приблизительно равномерно распределены среди больных опухолями головы и шеи, раком поджелудочной железы, шейки матки, мочевого пузыря и меланомой.

Результаты и обсуждение. В РОЦ изучена клиническая эффективность ЭЛХТ при следующих локализациях опухолей: осложненные формы рака толстой кишки, местнораспространенный рак молочной железы и яичников, неоперабельный рак желудка.

Анализ ЭЛПХТ 5-фторурацилом на фоне дистанционной лучевой терапии по расщеплен-ной программе у больных раком прямой кишки показал, что у 30,5% пациентов достигнута полная регрессия опухоли и у 61,4% пациентов – частичная регрессия опухоли или стабилизация., при этом у 15,7% пациентов с полной клинической регрессией опухоли достигнута и полная морфоло-гическая регрессия опухоли. У 176 пациентов с воспалительными осложнениями рака прямой кишки, проявляющимися в виде параректальных инфильтратов и абсцессов, применение эндолимфатической антибиотикотерапии позволило купировать перифокальное воспаление и в подавляющем большинстве случаев (62,3%) выполнить сфинктерсохраняющие операции.

Применение эндолимфатической антибиотикохимиотерапии позволило добиться объективного ответа у 62% больных распространенными формами рака молочной железы. По сравнению с внутривенным способом лечения улучшились показатели операбельности больных и отдаленные результаты лечения.

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

Сравнена эффективность различных методов ПХТ у 169 больных распространенным неоперабельным раком желудка. Группу внутривенной ПХТ (ВВХТ) составили 54 пациента, получавших стандартную пролонгированную ВВХТ по схеме PF (цисплатин – 100 мг/м^2 в/в, 5-ФУ – 1000 мг/м^2/сутки, в/в, 120 час., непрерывная инфузия); группу эндолимфатической ПХТ (ЭЛХТ) – 58 больных, которым была проведена ЭЛХТ на основе схемы PF (цисплатин – 100 мг/м^2 в/в, 5-ФУ – 1000 мг/м^2/сутки, эндолимфатически, 5 дней); группу внутриартериальной ПХТ (ВАХТ) – 50 пациентов, которым после пробной лапаротомии выполнена (ВАХТ) до 6 курсов: 5-фторурацил – 10–15 мг/кг/сут, ежедневно в виде длительной инфузии –10–12 часов по 3–5 мл/час (продолжи-тельность курса – 5 суток, перерыв – 21 день).

Группы больных были сравнимы по возрасту, полу и основным параметрам опухолевого процесса. Для сравнения токсичности различных видов химиотерапии был проведен анализ частоты развития наиболее часто встречающихся токсических осложнений

На основании результатов исследования, можно сделать вывод, что ЭЛХТ наиболее эффективна при канцероматозе париетальной брюшины и нерезектабельных метастазах в забрюшинные лимфатические узлы, ВАХТ более эффективна при наличии метастазов в печень и поджелудочную железу, что следует учитывать при выборе методики лечения РЖ.

Анализ клинической эффективности ЭЛПХТ и внутривенной химиотерапии в лечении распространенного первично-неоперабельного рака яичников (407 пациенток), показал, что частота объективных ответов составила 53,6%, против 34,0%. при внутривенной химиотерапии. Прооперировано 52,6% пациенток после ЭЛПХТ и 39,4% после внутривенной химиотерапии (различия достоверны, $p < 0,06$). Выявленный факт наличия в опухолях полей некроза незрелой опухолевой ткани и разрастание соединительной ткани на фоне сохранения относительно неиз-менными участков более зрелой ткани, может, косвенно, свидетельствовать в пользу редифференцировки опухолей под действием химиотерапии.

Заключение. Полученные клинические результаты позволяют сформулировать вывод о том, что применение эндолимфатического способа лекарственной терапии как метода длительной инфузии препаратов, обеспечивающего контакт их с иммунокомпетентными клетками, позволяет повысить эффективность противовоспалительной терапии и частоту объективных ответов на ПХТ у больных солидными опухолями, что улучшает операбельность, положительно влияет на качество жизни больных и отдаленные результаты лечения.

Состояние иммунологического статуса у женщин различного возраста при местно-распространенном раке шейки матки

Косенко И.А.[1], Смолякова Р.М.[1], Матылевич О.П.[1], Егорова Н.М.[1], Пранович И.М.[2], Литвинова Т.М.[2]

Место работы: *[1]РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова; [2]БГМУ, г. Минск, Беларусь*

e-mail: *doctor.litvinova@gmail.com*

Местно-распространенный рак шейки матки (МРРШМ) в последние 5 лет в Беларуси диагностируется чаще, чем в предыдущие годы, о чем свидетельствуют данные отечественного канцер-регистра. Так, если в 2009 г. процент только III–IV стадий составлял 22,9%,, то в 2014 – уже 33,7%. В стране также отмечен рост заболеваемости раком шейки матки у молодых женщин, начиная с 20 лет.

Эффективность лечения пациенток старше 45 лет, имеющих МРРШМ, в РБ несколько хуже, чем у больных молодого возраста, что может быть связано с различиями в состоянии иммунологического статуса до начала специальной терапии. Публикаций, посвященных оценке показателей иммунитета у больных, страдающих МРРШМ, различного возраста в литературе нет. До настоящего времени не установлено, в каком звене иммунитета клеточном или гуморальном могут происходить нарушения, и как показатели иммунограммы до начала лечения у больных МРРШМ отличаются от физиологических норм и от аналогичных величин иммунограмм женщин, не имеющих злокачественных новообразований.

Цель работы. Изучить показатели иммунологического статуса при МРРШМ у пациенток в зависимости от возраста (до 45 лет и после) и сравнить полученные данные между собой и с аналогичными величинами у женщин, не имеющих злокачественных опухолей.

Материал и методы. В исследование включено 69 женщин в возрасте от 25 до 65 лет (средний возраст по группе 44,49,6 лет), у 35 из которых был МРРШМ (исследуемая группа), а 34 (контрольная группа) не имели онкологических заболеваний. У всех больных исследуемой группы наличие рака было верифицировано гистологическим методом; 33 (94,3%) пациентки имели плоскоклеточный рак, 2 (5,7%) – аденокарциному. МРРШМ IIB стадии диагностирован у 24 (68,2%) женщин, IIIA или B – 9 (25,5%), IVA – 2 (5,7%). Возраст до 45 лет имели 19 (54,3%) больных, старше 45–16 (45,7%). Женщины исследуемой и контрольной групп были сопоставимы по сопутствующим заболеваниям.

В периферической крови всех женщин с помощью метода проточной цитометрии (Cytomic FC500, Beckman Coulter, США) с применением моноклональных антител фирмы Beckman Coulter (США) определяли следующие показатели клеточного иммунитета: Т-лимфоциты (CD3+), В-лимфоциты (CD19+), Т-хелперы (CD3+ CD4+), цитотоксические лимфоциты (CD3+), кортикальные тимоциты (CD4+ CD8+), естественные Т-киллеры (CD3+ CD16+ CD56+) и естественные киллеры (CD16+ CD56+). Рассчитывали также иммунорегуляторный индекс (CD4+/CD8+). Параллельно определяли показатели гуморального иммунитета (иммуноглобулины классов M, G, A) в сыворотке крови нефелометрическим методом на автоматическом анализаторе SN-100 (Dade Behring, Германия). Полученные данные были обработаны статистическим методом с использованием критерия Стьюдента.

Результаты. При сравнительной оценке показателей иммунологического статуса пациенток, страдающих МРРШМ, и женщин контрольной группы статистически значимых различий ни по одной из изучаемых величин получено не было (p0,05). Более того, все они оказались в диапазоне физиологических норм, представленных в стандартной иммунограмме. Однако удалось выявить определенную тенденцию к изменению между некоторыми показателями иммунологического статуса у женщин исследуемой и контрольной групп. У пациенток с МРРШМ отмечено увеличение общего числа лейкоцитов на 15,5% и снижение абсолютного числа В-лимфоцитов с 0,20,1 до 0,090,02, при этом уровень последних был ниже физиологической нормы. Со стороны клеточного иммунитета установлено снижение содержания В-лимфоцитов и лимфоцитов. Отличались друг от друга в группах и показатели гуморального иммунитета: иммуноглобулины IgG и IgA. При МРРШМ два из них были выше, чем в контроле: IgG на 15,1%, IgA – в 1,9 раза. В тоже время отмечено снижение концентрации IgM у больных МРРШМ

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

в 1,5 раза, чем у женщин контрольной группы. Последнее свидетельствует о возможном снижении первичного иммунного ответа на раковый процесс, поскольку известно, что в кровеносном русле не бывает возбудителя рака шейки матки. Высокоонкогенные штаммы ВПЧ находятся в базальных клетках многослойного плоского эпителия. Увеличение при МРРШМ IgA, способного воздействовать на слизистые оболочки, нейтрализуя при этом бактериальные токсины и воздействуя на вирусы, косвенно подтверждает наличие на опухолевоизмененной шейке матки воспалительного процесса и ВПЧ.

Сравнительная оценка показателей иммунологического статуса у пациенток с МРРШМ различных возрастных групп с контрольной показала, что клеточный иммунитет в них статистически значимо не отличается (p0,05). У молодых женщин наблюдается снижение абсолютного числа лейкоцитов (на 20,7%) и лимфоцитов (с 32,04,0 до 23,55,5%) в крови, а также В-лимфоцитов (на 14,1%) и естественных киллеров (на 28,8%). В крови пациенток старше 45 лет также имеется тенденция со стороны некоторых показателей клеточного иммунитета к изменению: уменьшено абсолютное число лимфоцитов на 32,8% по сравнению с контролем. Содержание В-лимфоцитов снижено на 35,0%, естественных киллеров на 15,5%, а кортикальных тимоцитов на 55,5%. Со стороны некоторых показателей гуморального иммунитета в изучаемых группах обнаружена статистически значимая разница. У молодых женщин отмечено снижение концентрации IgG с 3,00,2 г/л в контроле до 1,40,3 г/л (p0,01). У пожилых пациенток увеличено содержание IgA с 1,40,2 г/л в контроле до 3,41,1 г/л (p0,05). Отмечено также повышение уровня IgA при МРРШМ у молодых женщин (с 1,40,2 г/л до с 2,21,0 г/л). У пациенток старше 45 лет по сравнению с контролем снижен уровень иммуноглобулина IgM (с 3,00,2 г/л до 1,61,3 г/л), а также увеличено содержание IgG на 27,7%.

При сравнительной оценке показателей иммунограмм больных МРРШМ различного возраста установлено, что более существенные, но статистически незначимые, изменения иммунитета (p0,05) наблюдаются у женщин старше 45 лет. Об этом свидетельствует снижение общего числа лейкоцитов (на 20,7%), и увеличение целого ряда показателей клеточного иммунитета, таких как Т-лимфоциты (на 5,7%), цитотоксические лимфоциты (на 10,1%), кортикальные тимоциты (на 40,0%), естественные Т-киллеры (на 54,0%). Наиболее значимая, но также не достоверная, разница в этой группе обнаружена в содержании иммуноглобулинов: концентрация IgG увеличена на 19,7%, IgA – 54,5%, IgM – 14,3%.

Заключение. В результате проведенного исследования установлено, что: у больных с МРРШМ по сравнению с контрольной группой имеют место незначительные изменения со стороны показателей иммунологического статуса, как в сторону их увеличения, так и уменьшения, о чем свидетельствуют данные клеточного и гуморального иммунитета;

для женщин пожилого возраста с МРРШМ в отличие от молодых характерны более выраженные изменения показателей гуморального иммунитета, что подтверждает увеличение концентрации IgG на 19,7%, IgA на 54,5%, IgM – на 14,3%;

у молодых женщин с МРРШМ по сравнению с больными старше 45 лет имеет место увеличение абсолютного числа лейкоцитов и рост естественных киллеров. Эти данные свидетельствуют о повышении активности клеточного иммунитета, что может способствовать улучшению результатов лечения пациенток моложе 45 лет.

Эпидемиология сарком женских половых органов в Беларуси

Литвинова Т.М.[1], Косенко И.А.[2], Левин Л.Ф.[2], Хорощун М.В.[1]
Место работы: *[1]БГМУ; [2]РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, г. Минск, Беларусь*
e-mail: *doctor.litvinova@gmail.com*

В большинстве стран мира, имеющих канцер-регистр, в том числе и в Беларуси, саркомы женских половых органов в зависимости от локализации объединены в раздел «Злокачественные опухоли тела матки», поэтому информация об эпидемиологических показателях каждого из этих заболеваний, как правило, отсутствует. При описании диагностики, клиники и лечения сарком матки, яичников, труб, влагалища и вульвы, в публикациях отмечается преобладание среди них злокачественных новообразований тела матки.

Цель работы. Рассчитать и оценить по данным белорусского канцер-регистра показатели заболеваемости, смертности и 5-летней выживаемости больных с саркомами женских половых органов, пролеченных в 2011–2015 гг. в онкологических учреждениях страны.

Материал и методы. В исследование включено 728 женщин, лечившихся по поводу сарком гениталий в онкодиспансерах РБ и РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова в 2011–2015 гг. Пациентки были разделены на 2 группы: в 1-ю вошло 618 (84,9%) женщин со злокачественными опухолями тела матки, во 2-ю – 110 (15,1%) с новообразованиями, расположенными в шейке матки, яичниках, маточных трубах, влагалище и вульве. Объединение в общую группу сарком всех органов, кроме тела матки, связано с небольшим числом заболевших женщин за изучаемый промежуток времени. Средний возраст пациенток в обеих группах был равен между собой и составил 59 лет.

После выделения из базы данных белорусского канцер-регистра информации о пациентках, имеющих саркомы гениталий, рассчитывали на 100000 женского населения по стандартным формулам грубые интенсивные показатели заболеваемости и смертности, а также скорректированную 5-летнюю выживаемость.

Результаты. Установлено, что в структуре онкологических заболеваний в Беларуси саркомы женских половых органов за изучаемый период составили всего лишь 0,63%, при этом больных 1-й группы было значительно больше (0,54%), чем 2-й (0,09%). Саркомы тела матки (СТМ) диагностировались ежегодно у 142–150 женщин, а остальных половых органов – у 17–26. В первой группе наиболее часто встречались лейомиосаркома (31,9%), эндометриальная саркома (26,9%) и карциносаркома (24,3%), во второй также преобладали лейомиосаркома (31,8%) и карциносаркома (20,9%).

В большинстве случаев злокачественные опухоли гениталий выявляли в I–II стадиях, но несмотря на это, процент III–IV стадий оставался довольно высоким. Так, в теле матки саркомы I стадии врачи обнаруживали в 50,0% случаев, II – 15,0%, III – 17,0%, IV – 11,2%, т. е. запущенный злокачественный процесс диагностировался в последние 5 лет в 28,2% случаев. Аналогичная картина наблюдалась и у больных саркомами 2-й группы, где опухолевый процесс III (22,7%) и IV (8,2%) стадий суммарно составлял 30,9%.

Грубый интенсивный показатель заболеваемости в стране в зависимости от года выявления при саркомах тела матки оказался выше в 4–7 раз, чем при всех остальных аналогичных опухолях гениталий и был равен 1,2–1,40/0000 против 0,2–0,30/0000.

Грубый интенсивный показатель смертности в Беларуси составил за изучаемый период для СТМ 0,5–0,60/0000, а для остальных злокачественных новообразований – 0,10/0000.

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Одногодичная летальность в 1-й группе пациенток была равна 19,3%, во 2-й 25,6%.

Показатель 5-летней скорректированной выживаемости в 1-й группе пациенток за изучаемый период при СТМ I стадии составил 81,3%, II – 56,4%, III – 32,4%, IV – 28,8% (в целом – 60,2%), для сарком 2-й группы соответственно – 83,7%, 70,9%, 45,9% (в целом 65,5%). Злокачественные опухоли IV стадии во 2-й группе были выявлены только у 5 человек, поэтому показатель 5-летней выживаемости не был рассчитан.

На диспансерном учете, начиная с 1970 г. до конца 2015 года в Беларуси состоит 1088 пациенток, пролеченных по поводу СТМ, и только 250 человек с саркомами других в половых органов. Более 5 лет в стране наблюдаются соответственно 704 и 182 женщины.

Заключение. В результате проведенного исследования установлено, что в РБ:

- общее число заболевших СТМ в 20011–2015 гг. в 5,8 раз выше количества женщин с саркомами других локализаций;
- наиболее часто в обеих группах встречаются такие гистотипы злокачественного процесса, как лейомиосаркома и карциносаркома;
- при СТМ диагностируется III и IV стадия в 28,2% случаев, при остальных опухолях – в 30,9%, но одногодичная летальность выше во 2-м случае и составляет 25,6% против 19,3%;
- грубые интенсивные показатели заболеваемости и смертности при СТМ выше, чем при остальных саркомах и равны соответственно 1,40/0000 и 0,60/0000; 0,30/0000 и 0,10/0000;
- результаты лечения СТМ в стране несколько хуже, особенно при II и III стадиях, чем злокачественных опухолях шейки, яичников, труб, влагалища и вульвы, что подтверждает показатель 5-летней скорректированной выживаемости.

Данные, полученные в работе, свидетельствуют о необходимости улучшения методов диагностики и лечения сарком гениталий у женщин в Беларуси.

Эндоскопическое лечение стриктур аппаратных толстокишечных анастомозов

Кутуков В.В., Богомолов Д.Н., Слувко Л.В., Объетанова Ю.О.

Место работы: *ГБУЗ АО ООД, г. Астрахань*

e-mail: *kutukov2006@mail.ru*

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями по Астраханской области рак ободочной кишки занимает IV место 6,6%; рак прямой кишки – VI место 5,2% (данные за 2014г) с тенденцией к росту в последние годы.

Крупные достижения в области хирургического и лучевого лечения, а также разработка новых онкологических подходов позволили увеличить общую выживаемость больных раком прямой кишки с 45% в предыдущие годы до современных 75%. На сегодняшний день лечение рака прямой кишки рассматривается как комплексный подход, объединяя онкологию с обязательной патоморфологией, хирургию полостную и эндоскопическую, лучевую терапию, радиологию и гастроэнтерологию.

Наиболее часто применяемыми операциями при раке прямой кишки в зависимости от локализации опухолевого процесса являются: передняя резекция прямой кишки, низкая передняя резекция и ультранизкая резекция прямой кишки с формированием превентивной колостомы, брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, интрасфинктерная нервосберегающая передняя аппаратная резекция прямой кишки с тотальной мезоректумэктомией с наложением превентивной трансверзостомы, обструктивные резекции.

В период с 2011 по 2014гг в Астраханском Областном онкологическом диспансере произведено 132 операции по поводу ЗНО дистальных отделов толстого кишечника с нало-жением аппаратного анастомоза.

Целью нашего исследования явилось изучение возможности эндоскопии в диагностике и коррекции рубцовых стенозов аппаратных толстокишечных анастомозов, являющихся наиболее часто встречающимися поздними послеоперационными осложнениями.

Материал и методы. Мы проанализировали результаты видеоэндоскопического обследования 121 больного после аппаратных резекций по поводу рака прямой кишки, которым выполнено 238 диагностических видеоколоноскопий в период с 2011 по апрель 2015 гг.

Производился осмотр проксимального сегмента стомированной толстой кишки через коло-стому и осмотр дистального сегмента трансанально и через колостому.

Следует отметить, что адекватная подготовка к исследованию пациентов с колостомами является сложной задачей и требует индивидуального подхода. В отделении применяется усовершенствованная нами схема комбинированной подготовки толстой кишки у больных с оперированным кишечником, позволяющая в большинстве случаев получить удовлетворительный результат.

Пациенты обследованы в сроки от 3 до 9 месяцев после операции, преимущественно амбулаторно. Рубцовый стеноз аппаратного анастомоза был диагностирован у 30 пациентов. Стеноз анастомоза до 5мм был выявлен у 10; от 5 до 10 мм – у 17; 10–15 мм – у 3х пациентов. Стеноз аппаратного анастомоза до 15 мм считался показанием для эндоскопического лечения – реконструкции (реканализации) анастомоза. Реканализация стенозированного анастомоза произведена 28 пациентам. Лечение осуществлялось в условиях стационара в несколько этапов.

Под эндоскопическим контролем проводилось рассечение рубцовой ткани на глубину 2–3 мм в двух или трёх точках анастомотического кольца. Интервалы между сеансами составляли 2–4 дня. Курс реканализации стенозированного анастомоза в среднем составлял 3–4 сеанса. Всего проведено 158 лечебных манипуляций. В ряде случаев эндохирурические воздействия дополнялись бужированием, иссечением грануляционных разрастаний, удалением сшивающих скрепок. Выполнено 76 таких манипуляций.

Результаты. Удовлетворительный результат (расширение просвета анастомоза до 17–20мм) удалось получить у 27 пациентов (96%). У одного пациента не удалось достигнуть необходимого расширения просвета стенозированного анастомоза после курса из 12 сеансов. В одном случае было отмечено кровотечение умеренной интенсивности в послеоперационном периоде, которое остановлено консервативными гемостатическими мероприятиями. Пациентам после курса реканализации с достижением положительного результата была произведена реконструктивная операция – закрытие колостомы и восстановление непрерывности ободочной кишки.

У 7 пациентов в сроки от 1,5 до 3 месяцев диагностированы рубцовые рестенозы аппаратных анастомозов (26%). У всех пациентов этой группы изначально отмечался стеноз аппаратного анастомоза менее 5мм. При наличии показаний проводились повторные курсы реканализации с клиническим эффектом. Устойчивая тенденция к рестенозированию нами

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

отмечена у 4-х пациентов. С периодичностью в 1,5–2 месяца им выполняются контрольные исследования с «поддерживающей» реканализацией.

Заключение. Факторами, предрасполагающими к стенозированию и рестенозированию аппаратных толстокишечных анастомозов мы считаем:

- послеоперационная лучевая терапия (в плане комбинированного лечения);
- рубцововоспалительные изменения в области анастомоза после несостоятельности в раннем послеоперационном периоде, приводящие к развитию стенозов большой протяжённости;
- первичный стеноз до 5 мм;
- а также технические погрешности выполнения лечебных манипуляций (в том числе увеличенная площадь электрохирургического воздействия по окружности анастомотического кольца) – на этапе освоения методики.

Стенозирование аппаратных толстокишечных анастомозов является актуальной проблемой, успешное решение которой создает необходимые условия для выполнения реконструктивных операций по восстановлению непрерывности толстой кишки, что в свою очередь позволяет улучшить качество жизни и повысить уровень социальной адаптации для данной группы пациентов.

Применяемая нами методика реканализации стенозов толстокишечных аппаратных анастомозов электрохирургическим методом в большинстве случаев позволяет восстановить проходимость соустья. Улучшению результатов может способствовать совершенствование техники выполнения электрохирургических манипуляций, применение в работе современного электрохирургического оборудования и расходных материалов, внедрение в клиническую практику баллонной дилатации и стентирования.

Методика интраоперационной идентификации опухолевых клеток в кавальном кровотоке при колоректальном раке с поражением печени

Ищенко Р.В., Ищенко К.Б., Казимов К.Н.
Место работы: *Московский областной онкологический диспансер, г. Балашиха*
e-mail: *ishenkorv@rambler.ru*

В 2014–2015 гг. произведен интраоперационный анализ кавальной крови с целью верификации свободных циркулирующих опухолевых клеток по методике клиники у 52 больных колоректальным раком с метастазами в печень. Из них 24 страдали раком сигмовидной кишки, 12 больных раком прямой кишки и 16 пациентов раком различных отделов ободочной кишки. Местная распространенность процесса соответствовала Т 3–4.

Анализ проведен у больных подвергнутых одномоментным оперативным вмешательствам в виде резекции пораженных отделов кишки и анатомическим резекциям печени. Пробы кавальной крови брались из бассейна печеночных вен до диссекции паренхимы, только после ревизии брюшной полости.

На этапе освоения методики в начале эксперимента у пациентов, не включенных в исследование, была проведена микроскопия кавальной крови без разрушения эритроцитов, несмотря на идентификацию опухолевых клеток у 2 больных – данная методика имеет значительные недостатки: трудности в приготовлении мазка (как правило мазок получается толстым, наслаиваются жировые капли и нити фибрина); затруднения идентификации отдельных опухолевых клеток; длительность и трудоемкость микроскопии.

С учетом вышеуказанных недостатков разработана методика определения опухолевых клеток в кавальной крови с разрушением эритроцитов: (модификация методики обнаружения опухолевых клеток в крови по И.Ф. Греху и М.П. Яковлевой). При этом способе обработки крови происходит полное разрушение эритроцитов и удаление их стромы при сохранении морфологической структуры лейкоцитов и опухолевых клеток.

В ходе работы опухолевые клетки верифицированы у 37 больных: из них 14 страдали раком сигмовидной кишки, 7 больных раком прямой кишки и 16 пациентов раком различных отделов ободочной кишки.

Таким образом, на основании полученных данных можно сделать вывод о правомочности утверждения о том, что при наличии метастазов в печень более чем у половины больных имеются циркулирующие опухолевые комплексы в кавальном кровотоке, идентификация которых определяет необходимость коррекции адъювантной полихимиотерапии с учетом индивидуальных иммуногистохимических маркеров опухоли у данной категории больных.

Роль компьютерной томографии в стадировании рака ободочной кишки

Бекетова О.Г., Силантьева Н.К.
Место работы: *МРНЦ им.А.Ф. Цыба, Калужская область, г. Обнинск*
e-mail: *life0813@mail.ru*

Цель. Определить диагностическую эффективность компьютерной томографии (КТ) в дооперационном стадировании рака ободочной кишки по Международной классификации TNM 7-й редакции (2009 г.).

Материалы и методы. В анализ были включены КТ-данные 121 больного (мужчин – 48, женщин – 73) с гистологически верифицированным диагнозом рака ободочной кишки в возрасте от 29 до 88 лет (средний возраст 64,0±10,4 лет). Локализация опухолей в правой и левой половинах ободочной кишки была приблизительно одинаковая (50,4% и 49,6%, соответственно).

КТ была выполнена на мультисрезовых компьютерных томографах Somatom Emotion 6 и Sensation Open (Siemens). Подготовка больных к КТ включала в себя пероральное контрастирование кишечника 2% водорастворимым контрастным веществом (Ультравист или Урографин), принятым по 200 мл за 12 часов, 3 часа и 30 минут до исследования. КТ выполняли с внутривенным введением контрастного вещества.

Все больные были радикально прооперированы, и данные КТ сопоставлялись с результатами морфологического исследования. Для вычисления достоверно значимых различий групп мы применяли критерий χ-квадрат. Диагностическую эффективность КТ вычисляли по операционным характеристикам (чувствительность, специфичность) и вспомогательным критериям (точность, прогностичность положительного и отрицательного результатов).

Результаты. При определении категории Т на КТ-изображениях мы анализировали структуру опухоли, состояние наружного контура кишки и окружающей клетчатки в области опухолевого поражения, измеряли денситометрическую плотность клетчатки в нативную фазу исследования, оценивали наличие изображения жировой прослойки между опухолью и прилежащими структурами, признаки опухолевой инвазии в соседние органы. КТ ограничена в визуализации слоев стенки кишки, поэтому дифференцировать опухоли категорий Т 1 и Т 2, т. е. прорастающие в слизистый и мышечный слои, не представляется возможным.

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Поэтому мы объединили эти категории в одну (Т 1–2) и отнесли к ней опухоли, ограниченные стенкой кишки. К категории Т 3 – опухоли, прорастающие всю толщу стенки кишки и распространяющиеся в окружающую клетку, к категории Т 4 – прорастающие висцеральную брюшину и/или в соседние органы и структуры. На основании полученных данных были определены КТ-симптомокомплексы для различных категорий Т.

Для категории Т 1–2 характерны: однородная структура опухоли ($p<0,001$), четкий наружный контур ($p<0,05$) и неизмененная параколическая клетчатка в зоне поражения (денситометрическая плотность < –97,4 ед.Н), наличие изображения жировой клетчатки между опухолью и соседними органами. Для категории Т 3: неоднородная структура опухоли ($p<0,001$) с нечетким наружным контуром кишки ($p<0,05$), уплотнение окружающей клетчатки (денситометрическая плотность > –59,4 ед.Н). Для категории Т 4: все признаки, характерные для категории Т 3, а также отсутствие изображения жировой прослойки между опухолью и прилежащими органами, инвазивный рост опухоли в соседние органы/структуры.

Сопоставив данные КТ и данные морфологического исследования удаленного препарата кишки при оценке внеорганного роста опухоли (категории Т 3-Т 4), мы получили следующие показатели диагностической информативности КТ: чувствительность 93,6%, специфичность 81,5%, точность 90,9%, прогностичность положительного ответа 94,6%, отрицательного 78,6%.

КТ-оценку категории N мы проводили с учетом анатомических особенностей лимфооттока от ободочной кишки, который происходит по 4 лимфоколлекторам (эпиколические, параколические, промежуточные и основные лимфоузлы). С этой целью мы описали КТ-анатомию путей лимфооттока при различных локализациях рака в ободочной кишке, которая позволила детально изучить каждый лимфоколлектор.

Далее мы определили КТ-критерии для диагностики метастатически пораженных лимфатических узлов у больных раком ободочной кишки: наличие в одном из лимфоколлекторов более трех узлов размерами от 5 до 10 мм по короткой оси; единичный узел более 10 мм по короткой оси; наличие конгломерата лимфоузлов.

В результате у 35 из 121 больного (28,9%) по КТ было диагностировано метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов. При сопоставлении КТ-данных с данными морфологического исследования чувствительность КТ в определении категорий N1-N2 составила 77,8%, специфичность 91,8%. точность 87,6%, прогностичность положительного результата 80,0%, отрицательного 90,7%.

Заключение. У больных раком ободочной кишки целесообразность проведения оперативного лечения, определение адекватного объема вмешательства и хирургического метода (лапароскопия, лапаротомия), необходимость назначения неоадъювантного лечения и возможность применения адъювантной химиотерапии зависят от выявления или исключения на дооперационном этапе внекишечного роста опухоли, метастатически пораженных регионарных лимфатических узлов, отдаленных метастазов.

Для решения этих чрезвычайно важных клинических задач целесообразно использовать широко распространенную и доступную компьютерную томографию как метод, обладающий достаточно высокими показателями диагностической эффективности.

Предоперационная оценка риска развития прогрессии заболевания после РЧА синхронных метастазов колоректального рака в печени

Козлов А.М., Каганов О.И., Козлов С.В.
Место работы: *ГБУЗ Самарский областной клинический онкологический диспансер, г. Самара*
e-mail: *amihalu4@gmail.com*

Цель работы. Изучить отдаленные результаты и рассчитать риск развития прогрессии заболевания при проведении радиочастотной термоаблации (РЧА) в лечении больных с синхронными множественными билобарными метастазами колоректального рака (КРР) в печени.

Материалы и метод. В программу исследования вошли 78 пациентов с синхронными множественными билобарными метастазами КРР в печени, которым выполнялись циторедуктивные операции с РЧА метастазов в печени. Всем пациентам в последующем проводилась химиотерапия по схеме FOLFOX. Для оценки отдаленных результатов лечения проводилось исследование общей и безрецидивной выживаемости. Для предоперационной оценки риска развития прогрессии заболевания проводился ретроспективный многофакторный анализ результатов безрецидивной выживанмости в группе исследования.

Результаты исследования. Показатели трехлетней безрецидивной выживаемости в группе исследования достигли 22,7%. Пятилетние показатели общей выживаемости в группе исследования достигли 5%, тогда. ($p=0,000$)

При ретроспективной оценке результатов безрецидивной выживаемости в группе был проведен многофакторный анализ, который лег в основу математической модели, в задачи которой входило прогнозирование риска возникновения прогрессии заболевания после РЧА на дооперационном этапе. Первоначально брались в расчет 11 предикторов, после чего они ранжировались и пошагово исключались в соответствии с их вкладом в модель. В результате были получены 3 наиболее значимых, влияющих на прогноз течения заболевания после РЧА, к которым относятся: индекс метастатического поражения печени (произведения суммы диаметров метастатических очагов в печени на их количество), наличие или отсутствие мутаций в гене KRAS, дооперационные значения РЭА. На основании полученной математической модели была создана и внедрена в клиническую практику компьютерная программа, позволяющая на дооперационном этапе предсказать риск развития прогрессии заболевания в виде возникновения рецидивов в зоне РЧА и/или появления новых метастазов, позволяющая определить оптимальный объем операции на печени с применением РЧА у больных колоректальным раком VI стадии с синхронными множественными билобарными метастазами в печень.

Вывод. Таким образом индекс метастатического поражения печени (произведения суммы диаметров метастатических очагов в печени на их количество), наличие или отсутствие мутаций в гене KRAS, дооперационные значения CEA являются прогностически значимыми факторами, которые вошли в математическую модель, предсказывающую на дооперационном этапе риск развития прогрессии заболевания после термоаблации.

Комбинированное лечение больных резектабельными метастазами колоректального рака в печени

Мамонтов К.Г., Котельников А.Г., Хайс С.Л., Варнавский Е.В., Мамонтов А.К., Лазарев А.Ф.
Место работы: *Алтайский филиал ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» г. Барнаул*
e-mail: *mamontovkg@mail.ru*

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Цель. Улучшение результатовлечения больных резектабельными метастазами колоректального рака в печени с неблагоприятном прогнозом.

Материалы и методы. 373 пациентов: адъювантная системная химиотерапией – 178, периоперационная системная химиотерапия – 68, периоперационная регионарная химиотерапия – 127. Резекции печени носили исключительно обширный характер.

Результаты. Выполнено 179 (48%) стандартных, правосторонних или левосторонних гемигепатэктомий. С резекцией контрлатеральной доли – 82 (22%). Расширенная правосторонняя или левосторонняя гемигепатэктомия, включая перенесших резекцию оставшейся части печени – 112 пациентов (30%). Объективный эффект достигнут у 13 (19%) пациентов в группе дооперационной системной химиотерапии, в группе регионарной химиотерапии без бевацизумаба – у 56 (44%), различия статистически достоверны (p=0,02). Добавление к лечению бевацизумаба в подгруппе регионарной химиотерапии увеличивает частоту эффекта до 64%, что статистически достоверно выше частоты эффекта в группе, как дооперационной системной (p=0,001), так и в группе регионарной химиотерапии. Наибольшая частота объективного эффекта отмечена при размерах метастазов менее 5 см в группе химиотерапии с бевацизумабом – 73%. Летальность – 3%. Уровень осложнений – 46%. Послеоперационная летальность и осложнения в сравниваемых группах статистически не различались. Объём интраоперационной кровопотери статистически достоверно не различался. Общая 5-летняя выживаемость после лечения с адъювантной химиотерапией – 29 ± 3%, медиана – 33 мес, что достоверно превосходит показатели лечения с периоперационной системной химиотерапией (15 ± 5%), медиана – 15 мес, статистически недостоверно превосходит 5-летнюю выживаемость после лечения с периоперационной регионарной химиотерапией (20 ± 5%), медиана – 33 мес. Многофакторный анализ: множественные (p=0,004), билобарные (p=0,04), размер более 5 см (p=0,001), внепеченочные (p=0,03).

5-летняя выживаемость в группе с адьювантной химиотерапией с множественными метастазами: медиана – 29 месяцев, не отличается от выживаемости группы периоперационной системной(p = 0,47), регионарной химиотерапии (p = 0,2).

5-летняя выживаемость с билобарным поражениемс адьювантной химиотерапией достоверно выше группы системной химиотерапии (p = 0,00008).

5 – летняя выживаемостьс размером более 5 см: медиана – 29 месяцев, достоверно выше группы с периоперационной системной химиотерапией (p = 0,00023), группы регионарной химиотерапии (p = 0,21).

5 – летняя выживаемость с внепеченочными метастазамис адьювантной химиотерапией: медиана – 29 месяца, не отличается от групп с периоперационной системной (p=0,1), регионарной химиотерапией (p=0,36).

Заключение. При резектабельных метастазах колоректального рака в печени с неблагоприятным прогнозом показано комбинированное лечение с адъювантной системной химиотерапией.

Варианты хирургического лечения рака проксимальных отделов прямой кишки

Башеев В.Х.[1,2], Семикоз Н.Г.[1,2], Бондаренко Н.В.[2], Золотухин С.Э.[1,2], Балабан В.В.[1,2], Мутык М.Г.[2], Совпель И.В.[1,2], Донец В.Л.[2]

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

e-mail: *balaban-med2@mail.ru*

Цель. Повысить эффективность лечения больных раком ректосигмоидного и верхнеампулярного отделов прямой кишки путем выполнения первично-восстановительных и реконструктивно-восстановительных операций.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили данные о 1690 больных раком проксимальных отделов прямой кишки, оперированных в Донецком областном противоопухолевом центре за 20 летний период времени. Из них 815 (48,2%) мужчин и 875 (51,8%) женщин. Возраст больных колебался от 22 до 88 лет. Средний возраст составил 61,5 года. Доля больных старше 60 лет составила 61,9%. В большинстве случаев опухоль поражала верхнеампулярный отдел у 916 (54,2%) больных, реже – ректосигмоидный, у 733 (43,4%) пациентов. Одновременное поражение опухолевым процессом ректосигмоидного и верхнеампулярного отделов наблюдалось наиболее редко – в 41 (2,4%) случае.

Наиболее часто опухоль имела строение аденокарциномы – у 1556 (92,1%) больных. Среди 1425 пациентов, подвергнутых хирургическим вмешательствам в радикальном объеме, местная распространенность опухолевого процесса соответствовала Т 4 у 634 (44,5%) больных, Т 3 – у 693 (48,6%) пациентов. На долю пациентов, у которых опухоль классифицировалась как Т 1–2, приходилось 6,9% (98 больных). У 521 (36,6%) больного были обнаружены метастазы в регионарные лимфатические узлы, у 186 (13,1%) пациентов – отдаленные метастазы. Из 1690 больных раком проксимальных отделов прямой кишки у 479 (28,3%) пациентов имелись 559 различных осложнений опухолевого процесса.

Результаты. Из 1690 больных раком проксимальных отделов толстой кишки в 1425 (84,3%) случаях были выполнены хирургические вмешательства в радикальном объеме. У 265 (15,7%)

пациентов выполнены симптоматические операции или пробная лапаротомия. Резектабельность составила 84,3%. Следует отметить, что резектабельность была выше среди больных с неосложненным опухолевым процессом, чем среди пациентов, у которых имели место различные осложнения основного заболевания – 88,6% и 73,5%, соответственно (p<0,001). Первично-восстановительные операции выполнены у 1366 (95,9%) больных. Удельный вес первично-восстановительных операций при

неосложненном опухолевом процессе был достоверно выше, чем при осложненном – 98,7% и 87,2%, соответственно (p<0,001). Среди хирургических вмешательств, выполненных в радикальном объеме, наиболее часто выполнялись внутрибрюшная резекция – 504 (35,4%) случая, и брюшно-анальная резекция прямой кишки –

456 (32,0%) наблюдений. У 166 (11,6%) больных раком проксимальных отделов прямой кишки были выполнены комбинированные оперативные вмешательства с резекцией 214 органов и/или анатомических структур. Из 1690 больных, оперированных по поводу рака проксимальных отделов прямой кишки, интраоперационные осложнения отмечены у 129

(7,6%) пациентов, послеоперационные осложнения отмечены у 259 (15,3%) больных у которых было 388 осложнений. Послеоперационная летальность составила 4,2%

Заключение. Применение разработанных способов хирургических вмешательств, у больных раком проксимальных отделов прямой кишки, позволило выполнить хирургические вмешательства в радикальном объеме у 84,3% больных, в том числе 73,5% при осложненном опухолевом процессе, позволило выполнить первично-восстановительные операции у 95,9% больных, в том числе у 87,2% пациентов с осложненным опухолевым процессом и в 98,7% у больных без таковых.

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Частота интра- и послеоперационных осложнений составила, соответственно, 7,6% и 15,3%, послеоперационная летальность – 4,2%. Несостоятельность швов анастомоза привела к летальному исходу только в 2 (0,4%) случаях, что свидетельствует о высокой надежности разработанных и применяемых в клинике способов формирования одно- и двухрядного инвагинационных (дупликатурных) анастомозов.

Интраоперационная лучевая терапия фотонной радиохирургической системой Intrabeam PRS в программе комбинированного лечения пациентов с местнораспространенным раком прямой кишки

Уваров И.Б., Василенко И.Н., Каушанский В.Б., Ермаков Е.А., Виниченко А.В., Коньков Р.В., Сичинава Д.Д., Собчук М.А., Садиков Б.Н.

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

e-mail: *uvarovivan@yandex.ru*

Одним из перспективных компонентов комбинированного лечения рака прямой кишки (РПК) является интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ). В этой связи, представляет интерес оценка результатов ИОЛТ фотонной радиохирургической системой Intrabeam в программе мультимодального лечения РПК.

Цель. Оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения пациентов с местнораспространенным РПК с включением в программу ИОЛТ фотонной радиохирургической системой Intrabeam PRS.

Материалы и методы. За период 12.2012 г. – 12.2015 г. лечение, включающее ИОЛТ, получили 132 пациента с РПК (аденокарцинома); мужчин – 65, женщин – 67. Возраст от 33 до 85 лет, средний – 63,8±9,6 лет. По локализации преобладали опухоли среднеампулярного (60 пациентов; 45,5%) и нижнеампулярного отделов ПК (51 пациент; 38,6%); в верхней трети ПК опухоль локализовалась у 21 (15,9%). Основная масса пациентов имели опухоль Т3–102 (77,3%); Т 4 выявлено у 21 (15,9%); Т 2 – у 9 (6,8%) пациентов; N+ статус был диагностирован у 33 (25%) пациентов, N0 – у 99 (75%). ИОЛТ проводилась непосредственно после удаления опухоли. Использовали фотонную радиохирургическую систему Intrabeam®PRS (Carl Zeiss, Oberkochen, Germany). Все операции выполнялись открытым доступом. Субанализ отдаленных результатов проведен в подгруппе из 68 пациентов со сроками наблюдения 24 мес. и более. Статистическая обработка данных проведена с применением пакета Statistica 8.0, оценка кумулятивной выживаемости проводилась методом Каплана-Майера.

Результаты. Хирургическое вмешательство выполнено объеме: передняя резекция высокая – 15(11,4%); низкая – 67 (50,7%); ультранизкая – 4 (3%); брюшно-промежностная экстирпация – 42 (38,8%); операция Гартмана – 4 (3%). Большинству пациентов выполнена тотальная мезоректумэктомия (111; 84,1%). У 44 операция завершена концевой колостомой, у остальных – первичным анастомозом с формирование превентивной стомы. Средний размер опухоли составил 3,85±1,38 см (2,0–8,0). Для ИОЛТ использовались сферические аппликаторы, в большинстве случаев (120 из 132) диаметром 5,0 см. Доза на поверхности аппликатора составила в среднем 15,1 Гр (8,39–17), на глубине 1 см – 5,07 Гр. Время сеанса ИОЛТ составило в среднем 32,6 мин (15–36).

Течение послеоперационного периода не имело специфических особенностей и осложнений. Средняя длительность послеоперационного периода составила 17,7 дней (9–25). У 2 пациентов отмечены инфекционные осложнения со стороны послеоперационной раны брюшной стенки, у 2 – со стороны промежностной раны, частота раневых осложнений – 3,0%. У 1 пациента отмечали послеоперационную атонию мочевого пузыря. Случаев несостоятельности анастомоза не было. Отдаленные результаты оценены у 68 пациентов, сроки наблюдения у которых составили более 24 месяцев. Общая выживаемость (2-годичная) составила 87,9% (стандартная ошибка [S.E.] = 4,71).

Показатель 2-годичной безрецидивной выживаемости составил 81,1% (S.E.=6,48). Рецидивы в области малого таза зарегистрированы у 3 пациентов (4,4%; 3 из 68), у 2 рецидив развился в течение первого года наблюдения, еще у одного – на 18 месяце наблюдения. Только у одного пациента (1,5%, 1 из 68) рецидив отмечен непосредственно в области поля ИОЛТ. Отдаленное метастазирование отмечено у 8 пациентов (11,8%; 8 из 68) (легкие – 2; печень – 4; печень+легкие – 2). У одного пациента (1,5%, 1 из 68) развилась рубцовая стриктура колоректального анастомоза. Отдаленных осложнений в виде фиброза мочеточника, гидронефроза, нейропатии нижних конечностей не наблюдалось.

Заключение. ИОЛТ фотонной радиохирургической системой является безопасной технологией, не приводящей к критическому увеличению длительности операции и не имеющей специфических осложнений. Этот метод может быть интегрирован в алгоритм мультимодального лечения рака прямой кишки в условиях специализированного онкологического учреждения. Отдаленные результаты комбинированного и комплексного лечения рака прямой кишки с включением в программу ИОЛТ требуют своего дальнейшего изучения.

Робот-ассистированные VS лапароскопические операции при колоректальном раке (непосредственные результаты)

Мурашко Р.А., Уваров И.Б., Каушанский В.Б.

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

e-mail: *uvarovivan@yandex.ru*

Цель. сравнительная оценка периоперационных параметров и непосредственных результатов выполнения робот-ассистированных (Р-А) и лапароскопических (ЛС) вмешательств при колоректальном раке (КРР).

Материалы и методы. Исследование носило ретроспективный, нерандомизированный характер. Провели анализ хирургического лечения 130 пациентов с КРР, которым выполнены Р-А (61 пациент, группа I) и ЛС (69 пациентов, группа II) вмешательства. Р-А операции выполнены в период с января 2015 по сентябрь 2016 года одной бригадой хирургов, обладающей опытом ЛС хирургии. ЛС операции выполнены в том же учреждении в период 2010–2015 гг. Группы не имели статистически значимых различий по возрастному, половому составу, частоте сопутствующей патологии.

Показанием к операции во всех случаях была морфологически верифицированная аденокарцинома ободочной и прямой кишки, I–$5II стадии. Первичные критерии оценки включали: длительность операции, кровопотерю, длительность пребывания в стационаре, осложнения, частоту конверсий. Для оценки онкологической адекватности использовали критерии, полученные при патогистологическом исследовании препарата: циркулярная граница резекции, дистальный клиренс, количество удаленных лимфоузлов.

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Статистическая обработка проведена с использованием программного пакета для статистического анализа STATISTICA 6.0. (компания StatSoft). При сравнении групп по количественным признакам использовался t-критерий Стьюдента для независимых групп. Сравнение групп по качественным бинарным признакам проводилось с использованием критерия $\chi 2$. Уровень статистической значимости считался достоверным при $p < 0,05$.

Результаты. Характер операций в I группе: передняя резекция прямой кишки – 41 (из них низкая – 16); брюшно-анальная резекция прямой кишки – 1; резекция сигмовидной кишки – 12; левосторонняя гемиколэктомия – 1; правосторонняя гемиколэктомия – 6. В группе ЛС операций, так же, как и в I группе, преобладали резекция сигмовидной кишки (18) и ПРПК (в том числе НПРПК) – 29 операций. Кроме того, спектр ЛС операций включал также, БПЭ (9), левостороннюю гемиколэктомию (3), правостороннюю гемиколэктомию (10). Частота первичного анастомоза и, соответственно, концевой колостомы различались между группами за счет более высокого количества концевых стом при БПЭ во II группе (6,7% vs 23,7%, p=0,048). Превентивную коло/илеостому формировали при НПРПК с одинаковой частотой в обеих группах. Длительность Р-А операций составила от 140,0 до 420,0 мин. (в среднем 241,5±78,8 мин.), статистически значимо не отличаясь от длительности ЛС вмешательств (120,0–465,0 мин; среднее – 243,3±72,9 мин.; p=0,314).

Интраоперационная кровопотеря в Р-А группе составила в среднем 109,0±29,4 мл (50,0–150,0 мл) в сравнении с 141,7±76,0 мл в ЛС группе (разница статистически значима, p=0,006). Конверсия на лапаротомию при Р-А вмешательствах произведена у 2 пациентов (2/61; 3,3%), в связи со спаечным процессом в брюшной полости и полости малого таза в результате предшествующего хирургического вмешательства. В ЛС группе конверсия на лапаротомию была в 3 случаях (3/69; 4,3%; p=0,189). Течение послеоперационного периода в группе Р-А операций не имело существенных различий с группой ЛС вмешательств.

Осложнения в I группе развились у 4 пациентов (6,5%): у 1 (1/61, 1,6%) пациента тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) с летальным исходом, у 3 (3/61, 4,9%)– несостоятельность колоректального анастомоза. Во II группе отмечено 3 случая несостоятельности колоректального анастомоза (3/69, 4,3%). Летальность после Р-А операций составила 1,6% (1/61), после ЛС операций летальных исходов не было. Длительность послеоперационного нахождения пациентов в стационаре после Р-А операций составила от 10 до 21 дня, среднее значение не отличалось статистически значимо от показателя II группы (14,5±4,6 vs 16,1±3,7 дней; p= 0,082). В послеоперационном периоде восстановление перистальтики отмечалось на 1–3 сутки (1,1± 0,19 сут.). Начало функционирования стомы или первый стул – на 2–4 сутки послеоперационного периода (среднее значение – 2,2±0,28 сут.). Эти показатели не имели статистически значимых различий с соответствующими показателями для группы ЛС операций. Оценку патоморфологических показателей удаленного препарата провели в подгруппах пациентов, оперированных по поводу рака прямой кишки (РПК) – Ia (n=41) – Р-А операции при РПК; IIa (n=40) – ЛС операции при РПК.

При патоморфологическом исследовании удаленных препаратов в обеих подгруппа в большинстве случаев диагностирована аденокарцинома с преобладанием умеренной степени дифференцировки. Размер опухоли в подгруппе Р-А операций составил от 1,0 до 8,0 см (среднее значение 4,2±2,7 см), статистически значимых различий с подгруппой ЛС не выявлено. Опухолевого роста в проксимальном и дистальном краях препарата не обнаружен ни в одном случае. Хирургический клиренс (расстояние от дистального края опухоли до дистальной линии резекции) в Ia подгруппе составил 3,6±1,5 см, во IIa – 2,3±1,2 см.

Качество мезоректумэктомии в Ia подгруппе при ПРПК и НПРПК (суммарно n=41) в 39 случаях (95,1%) оценено как отличное, без повреждения мезоректальной фасции, в 2 препаратах отмечены небольшие дефекты фасции. Исследование циркулярной границы резекции в Ia подгруппе подтвердило радикальность операции во всех случаях (R0-резекция в 100% случаев). В каждом удаленном препарате исследовалось в среднем 12,3±3,1 лимфатических узлов (12–22). Метастазы в лимфоузлы выявлены у 5 пациентов. Поражения апикального лимфоузла не отмечалось ни в одном случае. Патоморфологические показатели качества мезоректумэктомии и лимфодиссекции в подгруппе Р-А операций не имели статистических отличий от аналогичных показателей в подгруппе ЛС операций.

Заключение. Технические этапы Р-А операций при КРР идентичны соответствующим этапам ЛС операций. Р-А операции сопоставимы с ЛС по длительности, частоте конверсий, но характеризуются меньшей кровопотерей. Течение послеоперационного периода, частота и характер осложнений после Р-А и ЛС вмешательств не имеют статистически значимых различий. Безопасность и онкологическая адекватность Р-А вмешательств при КРР сопоставима с ЛС операциями. Отдаленные результаты Р-А операций требуют своего дальнейшего изучения.

Анализ морфологических и клинических характеристик неклассифицируемых зубчатых полипов

Харлова О.А., Нефедова Н.А., Данилова Н.В., Мальков П.Г.
Место работы: *ФГБОУ ВО МГУ имени М.В. Ломоносова, г. Москва*
e-mail: *olga.arsenteva@gmail.com*

В 2010 году в классификации предопухолевых поражений толстой кишки была выделена новая рубрика – зубчатые образования, включающая гиперпластические полипы (HP), зубчатые аденомы/полипы на широком основании (SSA/P) и традиционные зубчатые аденомы (TSA). При возникновении сложностей в определении типа зубчатого образования допустимо употребление термина «неклассифицируемый зубчатый полип» (SP). Несмотря на значительное количество исследований, посвященных изучению морфологических и молекулярно-биологических свойств зубчатых образований, SP большинством авторов исключаются из исследований. Таким образом трудности, возникающие при практическом применении современной классификации, не исследуются.

Цель. Изучить морфологические и клинические характеристики SP и уточнить их клиническое значение на основании сравнения SP с HP и SSA/P.

Материалы и методы. Методом сплошной выборки из архива диагностических исследований за 2012–2015 годы был отобран материал после эндоскопических полипэктомий, мукозальных резекций и биопсий полиповидных и плоско-приподнятых образований толстой кишки. Дополнительные клинические данные (локализация, размер и макроскопический тип образований) были получены из сопроводительной медицинской документации. Критериями исключения являлось наличие очагов тяжелой дисплазии и/или аденокарциномы. Всего в исследование включено 1771 образование. С целью

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

отбора SP был проведен пересмотр готовых гистологических препаратов и оценка морфологического типа образования согласно современной классификации. Для диагностики HP, SSA/P и TSA были использованы общепринятые критерии. К группе SP были отнесены зубчатые образования, которые на основании существующих рекомендаций невозможно было отнести ни к одной из перечисленных групп. Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы PASW Statistics 22.

Результаты. В результате пересмотра гистологических препаратов было выявлено 119 SP, что составило 17,9% от числа зубчатых образований. Остальные типы зубчатых образований составили: HP – 47,5% (n=315), SSA/P – 24,0% (n=159), TSA – 10,6% (n=70).

Все выявленные SP обладали зубчатостью цитоплазматического типа, ни в одном случае не было выявлено эктопических крипт, эозинофильных изменений и/или дисплазии эпителия. В связи с особенностями пространственной ориентации материала базальные отделы крипт отсутствовали в препаратах всех выявленных SP.

Средний размер SP составил 5,6±0,58 мм, медиана 5 мм. При сравнении с HP достоверных различий в размере образований выявлено не было ($t=1,2$, $p>0,05$), размеры SSA/P достоверно крупнее, чем HP и SP ($t=9,4$, $p<0,05$ и $t=5,3$, $p<0,05$ соответственно).

Плоские образования среди SP составили 77,7% (средний размер 5,58±0,67 мм, медиана 5 мм), полиповидные образования – 19,4% (средний размер 6,29±1,65 мм, медиана 5 мм), стелющиеся – 2,9% (средний размер 10,33±0,67 мм, медиана 10 мм). Доля плоских и полиповидных образований среди HP, SSA/P и SP статистически не отличалась. Среди HP и SP достоверной разницы в размерах плоских и полиповидных образований выявлено не было ($p>0,05$), а среди SSA/P плоские образования были достоверно крупнее, чем полиповидные ($t=2,9$, $p<0,05$).

Проксимальное расположение выявлено в 39,8% (n=47) SP, дистальное – в 60,2% (n=71), в одном случае данные о локализации образования отсутствовали. В слепой кишке располагалось 9,3% (n=11) SP, в восходящей ободочной кишке – 18,6% (n=22), в поперечной ободочной кишке – 11,9% (n=14), в нисходящей ободочной кишке – 6,8% (n=8), в сигмовидной кишке – 32,2% (n=38), в прямой кишке – 21,2% (n=25). При сравнении долей проксимально и дистально расположенных SP и HP достоверной разницы выявлено не было ($F=0,9122$, $p>0,05$) – в обеих группах отмечалось преобладание дистально расположенных образований. Также было выявлено сходство в распределении SP и HP по отделам толстой кишки. Среди SSA/P преобладали проксимально расположенные образования, что достоверно отличало SSA/P от SP и HP ($F<0,000001$, $p<0,05$).

Выводы. SP, составившие в нашем исследовании 17,9% зубчатых образований, с морфологической точки зрения представляют собой достаточно однородную группу образований, характеризующуюся цитоплазматическим типом зубчатости, отсутствием эктопических крипт, эозинофильных изменений и/или дисплазии эпителия. При анализе доступных клинических данных было выявлено статистически достоверное сходство SP с HP по локализации и размеру образований, SSA/P достоверно чаще располагались проксимально и обладали более крупным размером. Доля плоских образований во всех группах была сходной, однако среди HP и SP не было выявлено статистически значимых различий в размерах полиповидных и плоских образований, а в группе SSA/P плоские образования оказались достоверно крупнее полиповидных.

Выявленные закономерности позволяют предположить, что большинство выявленных в нашем исследовании SP с большой долей вероятности могут быть отнесены к HP, поэтому заключение вида «HP, нельзя исключить SSA/P» представляется нам более приемлемым для клинического использования. Во-первых, предлагаемое заключение более точно отражает морфологическую сущность SP. Во-вторых, применение формулировки «HP, нельзя исключить SSA/P» исключает возможность использования его в тех случаях, когда образование обладает эктопическим типом зубчатости и может быть отнесено к TSA.

Мультивисцеральные резекции по поводу опухолей малого таза

Афанасьев С.Г.[1], Усынин Е.А.[1], Фурсов С.А.[2], Хадагаев И.Б.[2]

Место работы: *[1]Томский национальный исследовательский медицинский центр, НИИ онкологии, г. Томск; [2]Новосибирский областной клинический онкологический диспансер, г. Новосибирск*

e-mail: *doc1966@yandex.ru*

Введение. В настоящее время, в клинической онкологии значительно расширились показания для мультивисцеральных резекций малого таза (МРМТ), однако непосредственная и отдаленная эффективность подобных операций остается предметом дискуссий.

Цель исследования. оценка эффективности расширенных операций при местнораспространенных злокачественных опухолях малого таза.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов хирургического лечения 28 больного (мужчин – 12, женщин – 16) в возрасте 44–69 лет, с местнораспространенными злокачественными опухолям малого таза, получавших лечение в 2010–2015 гг. Из них у 21 (78,6%) пациента – рак прямой кишки (РПК) с инвазией в смежные органы (задняя стенка мочевого пузыря – 11, матка – 9, мочеточники – 5, простата – 4, влагалище – 3; в 11 случаях – одновременное поражение более 2- органов), у 4 (14,2%) – ПМЗО (РПК + рак мочевого пузыря – 2, РПК + рак эндометрия – 1, РПК + GIST прямой кишки – 1), у 3 (10,7%) – саркомы малого таза. Во всех случаях до лечения получена морфологическая верификации, проводилось комплексное обследование (УЗИ и МРТ органов малого таза, видеоколоноскопия, цистоскопия).

Результаты. и обсуждение. Объемы выполненных операций: в 5 (17,8) случаях – полная эвисцерация малого таза, в 20 (71,4%) – комбинированная резекция прямой кишки с резекцией смежных органов. Чаще всего выполнялась резекция мочевых путей – у 18 (64,2%) больных, из них у 13 (46,4%) – первичная пластика мочевого пузыря и/или мочеточников. Послеоперационные хирургические осложнения развились у 9 (31,7%) пациентов, что потребовало повторных операций в 6 (21,4%) наблюдений. Летальных исходов не было. Отдаленные **Результаты.** РПК – общая и безрецидивная 2-летняя выживаемость – 75% и 56,3%, ПМЗО – все пациенты живы без признаков рецидивов, сроки наблюдения >24 мес.; внеорганные саркомы – местные рецидивы возникли в течение 1-го года, 2 пациентки погибли от прогрессирования заболевания через 6 и 15 мес. после операции.

Заключение. Лечение распространенных опухолей органов малого таза требует выполнения обширных операций мультидисциплинарной бригадой хирургов. Несмотря на травматичность побочных вмешательств, при адекватном обеспечении периоперационного периода, непосредственные результаты можно расценивать как удовлетворительные. Отдаленные результаты позволяют рассматривать подобные операции в качестве метода выбора при местнораспространенных эпителиальных злокачественных опухолях органов малого таза.

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Использование лапароскопического доступа для радикального хирургического лечения колоректального рака

Мурашко Р.А., Уваров И.Б., Каушанский В.Б., Ермаков Е.А., Виниченко А.В. Сичинава Д.Д.
Место работы: *ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер № 1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар*
e-mail: *uvarovivan@yandex.ru*

Цель. анализ ближайших результатов радикальных оперативных вмешательств, проводимых лапароскопическим доступом (ЛС) при колоректальном раке (КРР).

Материалы и методы. Проведен анализ ближайших результатов лечения пациентов колоректальным раком которым выполнены лапароскопические (ЛС) радикальные хирургические вмешательства в период с января 2010 г. по июль 2016 г в Краснодарском клиническом онкологическом диспансере. В анализируемую группу были включены 87 пациент с КРР (39 мужчины, 48 женщин). Возрастной состав пациентов находился в пределах 28–76 лет. Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) 25,2 (16,9–36,7). В каждом учитываемом случае была морфологически верифицированная аденокарцинома ободочной и прямой кишки I–$5II стадий.

Результаты. Характер выполненных операций представлен следующим образом: сигмоидэктомия – 28 (32,2%); правосторонняя гемиколэктомия – 13 (14,9%); передняя резекция прямой кишки (ПРПК) – 26 (29,9%); низкая ПРПК – 5 (5,7%); брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки (БПЭ) – 13 (14,9%); левосторонняя гемиколэктомия (ЛГКЭ) – 1 (1,2%); колпроктэктомия (КПЭ) – 1 (1,2%). Длительность ЛС операций составила 120,0–465,0 мин., среднее значение – 235,1±71,8 мин. Интраоперационная кровопотеря составила в среднем 125,0±72,2 мл. Конверсия на лапаротомию была в 3 случаях (3,4%). Течение послеоперационного периода в группе ЛС операций характеризовалось быстрым восстановлением пациентов. Потребность в анальгетиках составила 1,8±0,6 дней, восстановление перистальтики отмечалось на 1–3 сутки (1,1± 0,19 сут.). Начало функционирования стомы или первый стул – на 2–4 сутки (среднее значение – 2,2±0,28 сут.). В группе отмечено 2 осложнения (2,3%). Оба случая связаны с несостоятельностью аппаратного колоректального анастомоза в раннем послеоперационном периоде. В обоих случаях потребовалась лапаротомия. Послеоперационной летальности не было.

Оценку патоморфологических показателей удаленного препарата провели в подгруппе пациентов, оперированных по поводу рака прямой кишки (n=44). Размер опухоли составил в среднем 3,62 см (1,5–7,4 см). Опухолевого роста в проксимальной и дистальной линиях резекции препарата не обнаружено ни в одном случае. Хирургический клиренс составил 2,3±1,2 см. Качество мезоректумэктомии в подгруппе при ПРПК и НПРПК в 40 случаях из 44 (90,9%) оценено как отличное, без повреждения мезоректальной фасции, в 4 препаратах отмечены небольшие дефекты фасции. Исследование циркулярной границы резекции показало, что в 93,1% (41 из 44) выполнена R0-резекция. В каждом удаленном препарате исследовалось в среднем 13,6±3,7 лимфатических узлов (12–22). Поражения апикального лимфоузла не отмечалось ни в одном случае.

Выводы. Изучение ближайших результатов радикальных ЛС операции, выполненных лапароскопическим доступом при КРР свидетельствует о низкой кровопотере, невысокой частоте конверсий и послеоперационных осложнений, благоприятном течении послеоперационного периода с быстрым восстановлением функции кишечника. Патоморфологические показатели качества мезоректумэктомии и лимфодиссекции при ЛС операциях свидетельствуют об онкологической адекватности данной методики.

Исследования мутационного статуса у пациентов с колоректальным раком

Файрушина Айгуль Наилевна, Гордиев Марат Гордиевич, Еникеев Рафаэль Фаридович
Место работы: *ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РТ, г. Казань*
e-mail: *faina5.88@mail.ru*

Цель исследования. Провести анализ пациентов КРР в зависимости от наличие или отсутствие KRAS и NRAS мутации: определить частоту встречаемости, особенности тактике лечения и влияние на годичную выживаемость.

Материалы и методы. В основу работы положены результаты обследования и лечения 357 пациентов с диагнозом КРР в период с 2011 по 2016 год в Республиканском клиническом онкологическом диспансере МЗ РТ. Возраст пациентов колебался от 25 до 90 лет. Пациенты были распределены на две группы по наличию и отсутствию KRAS мутации. В группе с «диким» типом мутации было 232(64,9%) пациента. KRAS мутация была выявлена у 126(35,1%) пациентов.

Результаты. У пациентов с наличием KRAS мутации были выявлены следующие варианты: 113 (89,7%) пациентов имели обе мутации (KRAS и NRAS), 10(7,9%) пациентов имели только KRAS мутацию и 3(2,4%) пациента имели только NRAS мутацию. Ранние стадия (I и II) чаще встречались у пациентов с «диким» типом 65(27%) пациентов, в группе пациентов с KRAS мутациями у 16(14%). Все 357 пациентов первым этапом прооперированы по радикальной программе. Только хирургическое лечение было выполнено у 61 (49%) пациентов в группе с наличие KRAS мутации, в группе с «диким» типом у 121(52%) пациентов. Вторым этапом проводилась химиотерапия у 64(50,7%) пациентов в группе с наличием мутации и у 111(47,8%) пациентов с диким типом. В группе пациентов с «диким» типом проводилась таргетная терапия анти-EGFR-антитела у 12(5%) пациентов. Анти-VGFR – антитела терапия проводилась у 11(4,7%) пациентов в группе с «диким» типом и 10(8%) пациентов с KRAS мутацией. Один пациент в группе с «диким» типом получал таргетную терапия анти-EGFR-антитела, после прогрессии процесса анти-VGFR – антитела терапия.

Выводы.

1. KRAS мутация была выявлена у каждого третьего пациента (33,9%).
2. Количество пациентов, которым проводилась химиотерапия в группе с «диким» типом и KRAS мутации, было практически одинаковое 47,8% и 50,7% соответственно.
3. Ранние стадии (I и II) встречались в два раза чаще у пациентов с «диким» типом (27% /14%).

Результаты лечения метастатического колоректального рака с диким типом RAS в зависимости от некоторых прогностических факторов

Владимирова Л.Ю., Абрамова Н.А., Сторожакова А.Э., Попова И.Л., Тихановская Н.М.
Место работы: *ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России», г. Ростов-на-Дону*
e-mail: *pylulkin@mail.ru*

Цель исследования. Оценить эффективность лекарственной терапии метастатического колоректального рака

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

(мКРР) с диким типом RAS в зависимости от общего состояния пациентов по ECOG и уровня лактатдегидрогеназы (ЛДГ) крови.

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 45 пациентов (25 мужчин, 20 женщин) в возрасте от 25 до 77 лет (в среднем 61.2±12,3), с гистологически верифицированным мКРР с диким типом RAS, исходной распространенностью процесса T2–4N0–2M0–1, с удовлетворительной функцией костного мозга, печени, почек, которым в 1 линии терапии по поводу мКРР была назначена химиотерапия по схеме FOLFOX-6 в сочетании с блокаторами EGFR (цетуксимаб в начальной дозе 400 мг/м^2, затем – еженедельно 250 мг/м^2, либо панитутумаб 6 мг\\кг каждые 2 недели).

По локализации первичной опухоли пациенты разделились следующим образом: рак ободочной кишки – 33,3% (15), рак ректосигмоидного отдела- 20% (9), рак сигмовидной кишки – 20% (9), рак прямой кишки – 20% (9), рак слепой кишки – 6,7% (3). Гистологически в 80% случаев (36) имела место аденокарцинома G2, в 13,3% (9) – аденокарцинома G3. Изолированное метастатическое поражение печени было выявлено у 20% больных (9), у остальных 80% (36) имели место полиорганные метастазы, в том числе в печень – 33,3% (15), легкие – 60% (18), забрюшинные лимфатические узлы – 33,3% (15), кости – 20% (9), канцероматоз брюшины – 13,3% (6), надпочечник – 6,7% (3), местный рецидив – 6,7% (3).

Пациенты были стратифицированы по общему состоянию согласно шкале ECOG на момент начала 1 линии терапии мКРР (ECOG 0–1 – 28 человек, ECOG 2 и более – 17 человек) и исходному уровню ЛДГ (до 1.5 верхней границы нормы (ВГН) – 24 человека, выше 1.5 ВГН – 21 человек). Оценивались ответ опухоли на лечение, выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общая выживаемость (ОВ).

Результаты. В подгруппе с ECOG 0–1 объективный противоопухолевый эффект (полная и частичная ремиссия) составил 42.8% (12), стабилизация отмечена у 42.8% пациентов (12), в подгруппе с ECOG 2 и выше данные показатели составили 23.5% (4) и 47.1% (8). Различия в частоте объективного эффекта статистически достоверны, p=0.0465.

В подгруппе с ЛДГ до 1.5 ВГН объективный противоопухолевый эффект (полная и частичная ремиссия) составил 45.8% (11), стабилизация отмечена у 37.5% (9), в подгруппе с ЛДГ выше 1.5 ВГН данные показатели составили 33.3% (7) и 42.8% (8). Различия в частоте объективного эффекта также статистически достоверны, p=0.0488.

Медиана ВБП подгруппе с ECOG 0–1, была выше, чем у пациентов с ECOG 2 и выше, и составила 11.0±1,7 месяцев в сравнении с 6.5±1,2 месяцами, различие пациентов достоверно (p=0.0375). Медиана ОВ пациентов с ECOG 0–1 также была достоверно выше, чем у пациентов чем у пациентов с ECOG 2 и выше: 29.0±2.7 и 22.0±3.1 месяцев соответственно, p=0.0471.

Для подгрупп с высоким и низким уровнем также ЛДГ выявлены достоверные отличия в показателях выживаемости. Медиана ВБП подгруппе с ЛДГ до 1.5 ВГН составила 10.0±1.9 месяцев, в подгруппе с ЛДГ выше 1.5 ВГН 7.0±1,3 месяцами, p=0.0455. Медиана ОВ подгруппе с ЛДГ до 1.5 ВГН составила 28.0±2,8 месяцев, в подгруппе с ЛДГ выше 1.5 ВГН 22.0±2,2 месяцами, p=0.0476.

Выводы. Таким образом, общее состояние пациентов по шкале ECOG 0–1 и исходный уровень ЛДГ до 1.5 ВГН могут расцениваться как значимые предикторы эффективности лекарственной терапии метастатического колоректального рака (мКРР) с диким типом RAS.

Тканевой цитокиновый уровень при раке и полипах толстой кишки

Кит О.И., Никипелова Е.А., Шапошников А.В., Златник Е.Ю., Новикова И.А., Закора Г.И.

Место работы: *Ростовский научно-исследовательский онкологический институт*

e-mail: *rnioi@list.ru*

Цель. Изучить уровень цитокинов в опухоли и перитуморальных зонах при раке толстой кишки и аденоматозных полипах.

Методы исследования. На клиническом материале 113 больных раком и 47 больных аденоматозными полипами толстой кишки изучен в сравнительном аспекте локальный цитокиновый уровень.

Материалы и методы. Материалом исследования служили ткань опухоли (аденокарцинома), а также участки кишки на расстоянии 1–3 см от опухоли – перитуморальная зона и 7–10 см от опухоли – линия резекции, взятые интраоперационно. У больных аденоматозными полипами исследовали биопсийный материал ткани полипа, а также слизистую оболочку кишки отступая на 1–3 см и 7–10 см от полипа. Уровень цитокинов (TNF-a, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-1RA) определяли иммуноферментным методом. Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета современных компьютерных программ STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc (версия 9.3.5.0).

Полученные результаты.

Результаты. Полученные результаты исследования показали, что во всех изученных зонах при раке толстой кишки, в опухоли и в немалигнизированных участках, было снижено содержание IL-2 в 2–11,5 раз, особенно по линии резекции и IL-10 в 2–3 раза по сравнению с соответствующими зонами при аденоматозных полипах. Уровень TNF-a (16,69±1,2 пг/мл), IL-1α (268,12±36,5 пг/мл), IL-6 (197,9±25,92 пг/мл), IL-8 (517,91±27,01 пг/мл), IL-1RA (5652,2±258,4 пг/мл) был значительно выше в аденокарциноме, чем в аденоме (TNF-a – 6,8±1,3 пг/мл; IL-1α – 44,5±6,0 пг/мл; IL-6–20,4±8,6 пг/мл, IL-8–183,2±43,1 пг/мл, IL-1RA-3755,3±268,8 пг/мл). В немалигнизированных тканях при раке толстой кишки наблюдалась та же тенденция, что и в опухоли. При раке в перитуморальной зоне и по линии резекции тканевой уровень исследуемых провоспалительных цитокинов (TNF-a; IL-1α, IL-6, IL-8, IL-1RA) был выше в 2–3 раза по сравнению с соответствующими зонами при аденоматозных полипах.

Выводы. Таким образом, патогенетически значимым звеном развития рака толстой кишки является воспаление, что подтверждается высоким уровнем провоспалительных цитокинов как в опухоли, так и в её микроокружении.

Непосредственные результаты лапароскопических операций при колоректальном раке

Павленко А.Н., Шостка К.Г., Сахаров А.А., Чеглаков А.Н.

Место работы: *ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер», г. Санкт-Петербург*

e-mail: *andrewpavlenko@yandex.ru*

Развитие малоинвазивной хирургии за последние 2 десятка лет привело к широкому внедрению лапароскопических технологий в повседневную практику. Не является исключением и онкология. В настоящее время «золотым стандартом» при локализованных опухолях колоректальной локализации становятся малоинвазивные вмешательства. В 1 хирургическом отделении ГБУЗ «Ленинградский областной онкологический диспансер» лапароскопические вмешательства выполняются с 2009 года.

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Цель работы. Целью настоящего исследования явилось изучить непосредственные результаты выполнения лапароскопических вмешательств. В анализ не вошли пациенты оперированные в 2009 и 2010 году. Для статистической обработки информации использован пакет прикладных программ Statistica 7 for Windows.

Материал и методы. В период с 2011 по июль 2015 год в нашем центре у 138 пациентов операция по поводу колоректального рака начата лапароскопическим способом. У 15 пациентов (10,8% от общего числа оперированных) произведена конверсия. Малоинвазивное хирургическое вмешательство выполнено 123 пациентам. Характеристика выполненных вмешательств: – лапароскопически-ассистированная брюшно-промежностная экстирпация – 13 (10.8%); лапароскопически-ассистированная правосторонняя гемиколэктомия – 30 (25%); лапароскопическая внутрибрюшная резекция прямой кишки – 38 (31.6%) из них низкие резекции в сочетании с тотальной мезоректумэктомией – 23 (19.1%); лапароскопическая резекция сигмовидной кишки – 28 (23.3%); лапароскопическая левосторонняя гемиколэктомия – 8 (6.6%); лапароскопическая субтотальная колэктомия – 1 (0,8%, лапароскопическая резекция поперечной ободочной кишки – 2 (1.6%).

Результаты. В 17 случаях (9,8%) причинами конверсии явилось местное распространение опухоли сопряженное с ожирением, у 1 (0,7%) пациента развилось интраоперационное кровотечение из пресакральных вен, что также послужило причиной конверсии.

Осложнения в послеоперационном периоде возникли у 5 пациентов перенесших лапароскопические вмешательства (4,1%). У 1 пациента развился синдром Маллори-Вейса с кровопотерей тяжелой степени, многократной меленой, в дальнейшем развилась несостоятельность десцендоректоанастомоза с разлитым перитонитом, что потребовало выполнения лапаротомии. У второго пациента в раннем послеоперационном периоде развилось внутрибрюшное кровотечение, что потребовало выполнения релапароскопии, остановки кровотечения из паранефральной клетчатки. В 3 (2,5%) случаях развился послеоперационный парез кишечника, разрешившийся на фоне консервативной терапии. Летальных исходов не было.

Ключевые слова: колоректальный рак, малоинвазивная хирургия, лапароскопия.

Возможности комбинированного лечения у пациентов с метастазами колоректального рака в печени

А.В. Мешечкин, В.Г. Красникова, Л.И. Корытова, Р.М. Жабина, А.А. Поликарпов.

Место работы: *ФГБУ РНЦРХТ, г. Санкт-Петербург*

e-mail: *241lam1@mail.ru*

Цель исследования. Повышение эффективности лечения больных колоректальным раком с метастазами в печень.

Материалы и методы. В исследование включены данные 21 пациента с нерезектабельными метастазами колоректального рака в печени. 13 женщин и 8 мужчин. Средний возраст пациентов составил 62 года. Гистологическая структура опухоли – аденокарцинома разной степени дифференцировки. Всем пациентам проведена конформная лучевая терапия на область образований печени дозой за фракцию 3,0 Гр, 17 фракций до суммарной очаговой дозы 51 Гр. Лечение проводили на фоне системной и регионарной химиотерапии. В качестве химиопрепаратов использовали оксалиплатин или иринотекан.

Результаты. Лучевая терапия была проведена всем больным в полном объеме, без перерывов в лечении. Все пациенты перенесли лечение удовлетворительно. По данным обследований, через 6 недель от момента завершения лучевой терапии, частичный регресс опухолевых очагов достигнут у 7 пациентов, стабилизация опухолевого процесса – у 14. Прогрессирование выявлено не было. У 5 пациентов после проведения ПЭТ/КТ отмечался полный метаболический ответ.

Заключение. Комбинированное лечение больных с метастазами колоректального рака в печень, включающее конформную лучевую терапию на область вторичного поражения печени до суммарной очаговой дозы 51 Гр, регионарную и системную химиотерапию позволяет достигнуть стабилизации опухолевого процесса у большинства пациентов.

Операция Дюамеля в хирургическом лечении рака среднеампулярного отдела прямой кишки

Башеев В.Х.[1,2], Совпель О.В.[1,2], Бондаренко Н.В.[2], Совпель И.В.[2]

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

e-mail: *balaban-med2@mail.ru*

Актуальность. Современная стратегия оперативной онкопроктологии направлена на обеспечение качества жизни без ущерба для онкологического радикализма. К настоящему моменту операцией выбора при локализации опухоли в среднеампулярном отделе прямой кишки является низкая передняя резекция с формированием протективной стомы либо выполнение транссфинктерной резекции. Формирование протективной стомы замедляет сроки реабилитации пациента, выполнение транссфинктерной резекции может повлечь за собой развитие анальной инконтиненции различной степени выраженности.

Цель работы. Повышения эффективности хирургического лечения и качества жизни больных раком среднеампулярного отдела прямой кишки путем выполнения надсфинктерных резекций с низведением ободочной кишки на промежность.

Материал и методы. В исследование включено 23 больных исследуемой группы с опухолями среднеампулярного отдела прямой кишки, которым выполнены хирургические вмешательства в объёме надсфинктерной резекции сущность которой заключается в тотальной мезоректумэктомии, пересечении прямой кишки дистальнее опухоли тот час над диафрагмой таза с оставлением короткой культи прямой кишки и анального канала длинной 4–5 см., после удаления препарата низведения ободочной кишки на промежность в сформированный позади оставшейся культи прямой кишки трансфинтерный и подслизистый тоннель. Через 14 суток после 1-го этапа операции формирорвался колоректальный анастомоз между низведенной кишкой и оставшейся короткой культей прямой кишки и анального канала. 6 больных оперированы лапароскопическим доступом, остальные пациенты оперированы открыто. Контрольную группу составили 37 больных раком среднеампулярного отдела прямой кишки, которым выполнялась брюшноанальная резекция с демукозацией анального канала.

Результаты. У больных через 12 месяцев после операции изучались функциоанальные результаты. При оценке результатов по шкале Wexner у больных исследуемой группы отмечено значение показателя 2,16±0,8, у больных контрольной группы – 9,6±1,6, что незначительно превышает социально допустимый порог, но может быть расценен как удовлетворительный.

Заключение. Разработанная в клинике методика оперативного вмешательства соответствует правилам онкологиче-

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

ского радикализма, позволяет добиться удовлетворительных функциональных результатов, избавить пациента от выполнения операции, сопровождающейся формированием протективной стомы, уменьшить сроки послеоперационной реабилитации.

Результаты комплексного лечения больных с метастатическим поражением печени с применением радиочастотной термоабляции в сочетании с внутриаретриальной химиотерапией

Седаков И.Е.[1,2], Богданов Б.А.[1,2], Жильцов А.В.[2], Антипов В.Н.[2], Бондарь А.В.[1,2], Колесникова Ю.И.[2]
Место работы: *[1]Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького; [2]Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря, г. Донецк*
e-mail: *balaban-med2@mail.ru*

Цель работы. Улучшить ближайшие и отдаленные результаты комплексного лечения больных с использованием радиочастонтной термоаблации (РЧТА) в комбинации с внутриартериальной химиотреапией (ВАХТ) у пациентов с метастатическими поражениями печени.

Материалы и методы. В Республиканском онкологическом центре им проф. Г.В. Бондаря РЧТА применяется с 2012 года на аппарате Cool-tip фирмы Caviden. С 2012 по 2016 гг. пролечено более 93 пациентов с синхронными или метахронными метастатическими опухолями печени. По структуре заболеваемости данной группы пациентов преобладали метастазы колоректального рака – 81 больной, рак молочной железы – 8, рак желудка – 4.

Перед операцией обследование пациентов включало в себя ультразвуковое исследование брюшной полости, рентгенографию легких, КТ или МРТ органов грудной и брюшной полостей, пункционную биопсию очагов печени. В исследуемую группу включены 93 больных, комплексное паллиативное лечение которых включало проведение селективной внутриартериальной полихимиотерапии в бассейне собственной печеночной артерии по методике разработанной в клинике. Из них у 59 больных с унилобарным поражением печени одномоментно с катетеризацией печеночной артерии была произведена резекця печени различного объема, у 34 пациентов с билобарным поражением выполнена РЧТА метастазов в печень с катетеризацией печеночной артерии.

В последующем пациенты получали паллиативные послеоперационные курсы регионарной полихимиотерапии. Химиотерапия проводилась по модифицированной схеме, разработанной в клинике. Паллиативное комплексное лечение больных включало проведение 6 последовательных курсов внутриартериальной полиохимитерапии с последующей оценкой динамики лечения. У 5 пациентов из представленной группы не удалось провести запланированных 6 курсов регионарной полихимиотерапии. У 2 больных произошло тромбирование катетера, в связи с чем пациенты продолжили системную химиотерапию, у 2 пациентов после обширных анатомических резекций печени регионарная химиотерапия не проводилась из-за печеночной недостаточности, у 1 пациента после 2 курсов ВАХТ диагностирован тромбоз правой долевой воротной вены.

Результаты. На данный момент проводиться диспансерное наблюдение данной группы больных. Срок наблюдения 28 месяцев.

Средний срок появления метастазов во всей анализируемой группе (93 больных), составил 16,3 месяца. Из 93 прооперированых больных прогрессия заболевания с появлением новых очагов в печени возникла у 25 пациентов подвергшихся РЧТА, у 19 пациентов после анатомической резекции печени.

Заключение. Сопоставляя полученные нами данные результатов лечения и данные, представленные в литературе, можно сделать вывод, что сочетание РЧА в комбинации с ВАХТ у пациентов с нерезектабельным метастатическим поражением печени может рассматриваться как эффективный метод лечения.

Фекальная М2-пируваткиназа у больных колоректальным раком 3 клинической группы

Огнерубов Н.А., Иванников А.А., Чанг В.Л.
Место работы: *ГБУЗ «Тамбовский областной онкологический клинический диспансер», г. Тамбов*
e-mail: *ognerubov_n.a@mail.ru*

Цель исследования. Сравнить показатели содержания опухолевой М2-пируваткиназы у пациентов с колоректальным раком 3 клинической группы.

Материалы и методы. Определен уровень М2-пируваткиназы в кале у 33 пациентов без отдаленных метастазов, получавших хирургическое лечение по поводу колоректального рака. Средний возраст больных составил 62,3 года. 8 пациентам проводилась адъювантная химиотерапия, у 5 была предоперационная лучевая терапия. В контрольную группу вошли 12 человек, медиана возраста 52 года.

Результаты. Средний уровень фекальной М2-пируваткиназы у пациентов с колоректальным раком составил 5,1 ед/мл, по сравнению с контрольной группой – 3,0 ед/мл. У пациентов с прорастанием опухоли серозного слоя или распространением на окружающие ткани средний показатель М2-пируваткиназы был на уровне 5,6 ед/мл, при инвазии всех слоев стенки – 5,3 ед/мл, при прорастании только мышечного слоя – 2,4 ед/мл.

Заключение. У пациентов с 3 клинической группы (находящихся на диспансерном наблюдении) средние показатели фекальной М2-пируваткиназы выше, чем у здоровых лиц. Имеется тенденция к увеличению фонового уровня маркера по мере увеличения глубины прорарстания опухолью стенки кишки.

Общая характеристика пациентов, перенесших циторедуктивные операции на печени по поводу изолированных метастазов колоректального рака

Напольская Е.В.[1], Абдулаев М.А.[2], Цикоридзе М.Ю.[1], Сулягина В.А.[3]
Место работы: *[1]ГБУЗ «СПбКНПЦСВМП(о)»; [2]СЗГМУ имени И.И. Мечникова; [3]ГБУЗ «ГКОД», г. Санкт-Петербург*
e-mail: *collibria@yandex.ru*

В последние годы во всем мире, в частности, и в России, регистрируется рост заболеваемости колоректальным раком, причем около четверти первичных пациентов обращаются к онкологу уже с четвертой стадией заболевания. В будущем, около трети радикально пролеченых больных понадобится лечение по поводу отдаленных. Наиболее часто метастазы колоректального рака выявляются в печени, легких, отдаленных лимфоузлах, что связано с особенностями кровообращения и лимфооттока от прямой и ободочной кишки. Без специального лечения пациенты с метастатическим колоректальным раком жили не более одного года. В настоящее время в связи с развитием циторедуктивной хирургии, а также с развитием малоинвазивных методов удалось достигнуть значительного успеха в лечении таких пациентов. Большую роль в лечении данного контингента больных

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

играет правильное планирование лечения, а также правильный выбор метода лечения, основанный на прогностических шкалах, учитывающий общее состояние пациента, объем опухолевого поражения.

Существуют несколько прогностических шкал, используя которые клиницисты могут определить показания и противопоказания к выполнению циторедуктивных операций на печени. Самая популярная – Fong Score.

В 1994 году опубликована работа, посвященная изучению естественного течения рака ободочной кишки с метастазами в печени у пациентов, не получающих специального лечения. Выявлено 6 независимых факторов, влияющих на продолжительность жизни этой категории больных. К ним относятся:

- объем пораженной печени,
- степень дифференцировки первичной опухоли,
- наличие экстрапепченочных метастатических очагов,
- поражения лимфоузлов брыжейки,
- уровень раково-эмбрионального антигена,
- возраст.

Современное развитие медицинской техники, а также последние достижения химиотерапии и таргетной терапии привели к некоторому улучшению результатов лечения больных с изолированными метастазами колоректального рака в печени.

Цель работы. Важно определить, какой группе пациентов следует выполнять обширные операции по поводу метастазов в печени, а какой группе подойдут малоинвазивные методы, которые позволят достичь наилучших результатов, не подвергая пациентов большим по объему операциям.

Материалы и методы. Были проанализированы результаты лечения 70 пациентов колоректальным раком с метастазами в печени, перенесших циторедуктивные операции на печени с 2013 по 2016 г в ГБУЗ СПбКНПЦСВМП(о).

Результаты. Прямой взаимосвязи между локализацией первичного очага в кишке и частотой метастатического поражения печени не выявлено. Из 70 пациентов у 17 (25%) опухоль была в правой половине кишки, у 32 (45%) – в левой половине, у 21 (30%) – в рпямой кишке и ректосигмоидном отделе. Циторедуктивные операции проводились пациентам разных возрастных групп, самый молодой пациент – 38 лет, самый пожилой – 81 года. До 40 лет прооперировано 2 пациента (3%), от 40 до 49–4 (6%), от 50 до 59–20 (28%), от 60 до 69–28 (40%), старше 70–15 (23%). Эти данные говорят о том, что возраст пациента не является противопоказанием для циторедуктивного лечения. До операции ангиография проведена 8 из 70 пациентов для исключения сосудистой инвазии, 8 пациентам выполнялась химиоэмболизация одной из ветвей печеночной артерии, что не повлияло на развитие послеоперационных осложнений и не помешало выполнению циторедутивной операции. Использование интраоперационного УЗИ для уточнения локализации метастазов выполнено 61 больному (87%). Длительность операции – от 80 до 610 минут, среднее время – 228 минут.

У 4 пациентов из 70 (6%) – в анамнезе РЧА по поводу метастазов, время до прогрессирования после РЧА от 3 до 14 месяцев (среднее время – 6,25 месяцев). Поражение только левой доли печени выявлено у 10 больных (14%), правой – у 19 (27%), билобарное поражение – у 41 пациента(59%), что существенно не повлияло на возможность выполнения циторедукции. Только у 12 пациентов операция выполнялась по поводу поражения одного сегмента, максимальное число пораженных сегментов – 5 (у 2 больных). В подавляющем большинстве случаев (64,5%) – у 45 пациентов метастазы располагались как субкапсулярно и интрапаренхиматозно, у 8 (11,5%) – субкапсулярно, у 17 (24%) – интрапаренхиматозно. Размер метастаза также существенно не влиял на технические возможности выполнения операции. Размеры метастазов варьировали от 3 до 140 мм (средний размер 28 мм). Применение метода Прингла потребовалось только в 1 случае. Интраоперационная кровопотеря варьировала от 50 до 1000 мл, в 1 случае потребовалось применения АИК. У 9 пациентов (12,8%) циторедуктивная операция на печени была повторной, второй по счету. У 37 пациентов в анамнезе проведена химиотерапии, у 6- в анамнезе адъювантная химиотерапия фторпиримидинами, у 26 пациентов – проведена 1 линия химиотерапии, у 11 – вторая и более, что также не повлияло на технические возможности выполнения циторпедукции.

Выводы. Развитие современных методов лечения метастазов в печени идет по пути совершенствования малоинвазивных методик, в то же время, совершенствуются в своем развитии и циторедуктивные операции на печени (от энуклеаций до расширенной гемигепатэктомии), также совершенствуются методы, направленные на обеспечение нормальной функции остающейся части печени.

В настоящее время изолированные метастазы колоректального рака в печени вполне смело можно назвать отдельной нозологической единицей, совершенно независимым заболеванием со своими законами развития и течения. И грамотный подход к лечению такого заболевания может привести к полному излечению пациента. Однако, до сих пор в настоящее время нет удовлетворительных прогностических шкал, которые позволили бы определить, что показано конкретному больному, обширная циторедуктивная операция или малоинвазивные методики лечения.

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

Геворкян Ю.А.

Место работы: *ФГБУ РНИОИ МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону*

e-mail: *gevorkyan.000@mail.ru*

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

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

Внедрение лапароскопии в хирургию колоректального рака произошло уже после того, как она доказала свое преимущество и состоятельность при выполнении малых хирургических вмешательств при неонкологических заболеваниях (Darzi A. et al., 1995) Преимуществами лапароскопического доступа оперативных вмешательств являются: менее выраженный болевой синдром, меньшая кровопотеря, уменьшение продолжительности пребывания больного в стационаре, быстрая

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

реабилитация (Воробьев Г.И. и соавт., 1999; Фролов С.А., 2000; Ramos J.M., Beart R.W., 1995; Stocchi L. et al., 2000).

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

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

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

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

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

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

Сравнительная характеристика соматических мутаций в гене KRAS у больных колоректальным раком Юга России

Водолажский Д.И.
Место работы: *РНИОИ, г. Ростов-на-Дону*
e-mail: *dvodolazhsky@gmail.com*

Активирующие мутации в гене KRAS являются одними из важнейших генетических изменений в механизмах патогенеза КРР и частота их проявления составляет от 30 до 50% для разных популяций. Данные исследования необходимы для повышения эффективности применения таргетных препаратов.

Цель данного исследования. Цель данного исследования исследовать закономерности проявления частот активирующих мутаций в гене KRAS в зависимости от возрастных и гендерных особенностей пациентов Юга России.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 660 пациентов Юга России (304 мужчины и 356 женщины) с верифицированным диагнозом аденокарцинома толстой или прямой кишки. Материалом для исследования служили архивные парафиновые блоки, из которых проводили экстракцию ДНК стандартным фенол-хлороформным методом. Исследовали следующие миссенс-мутации в 12 и 13 кодонах 2 экзона гена KRAS: G12C, G12S, G12R, G12V, G12D, G12A и G13D с использованием набора реагентов «Real-Time-PCR-KRAS-7M» (Биолинк, Россия), детекцию сигналов осуществляли на термоциклере Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, США). Статистический анализ выполняли с использованием прикладных пакетов программ Microsoft Excel 2013 и STATISTICA 8.0. Оценку различий проводили с использованием непараметрического $\chi 2$-критерия, для уровня статистической значимости $p<0,05$.

Результаты. При исследовании статуса гена KRAS в объединенной группе мужчин и женщин с КРР доля транзиций составила 72% (n=192) и достоверно (p=0,00001) в 2,5 раза превысила долю трансверсий (n=75; 28%). При сравнении транзиций/трансверсий у пациентов с мутациями в гене KRAS в возрасте до 60 (n=128) и старше 60 (n=139) лет обнаружено, что доля транзиций в группе до 60 лет составляет 60,2%, в группе после 60 лет – 82,8%; а трансверсий – 39,8% и 17,2% соответственно. У пациентов до 60 лет число транзиций превышает число трансверсий в 1,5 раза; а старше 60 лет этот показатель возрастает до 4,8 раз. Из 145 мужчин в возрасте моложе 60 лет на долю транзиций пришлось 80,5% (37 пациентов), что в 4 раза превысило число трансверсий (19,5%; 9 пациентов). У 159 мужчин старше 60 лет мутантный тип KRAS обнаружен в 40,2% (64 пациента). В данной возрастной группе отношение между транзициями и трансверсиями составило 2,8 раза. У женщин в возрасте до 60 лет (n=200) мутантный тип гена KRAS выявлен у 41% (82 пациента). По сравнению с аналогичной возрастной группой пациентов-мужчин. Так, на транзиции пришлось только 48,7% (40 пациентов), что в 1,7 раз меньше, чем у мужчин, а на трансверсии 51,3% (42 пациента), что в 2,6 раза больше, чем у мужчин. В группе из 156 женщин старше 60 лет мутации в гене KRAS были найдены в 48% (75 человек). Из них на транзиции пришлось 90,6% (68 пациентов) всех мутаций, а на трансверсии практически в 10 раз меньше (достоверно при p=0,00001) – 9,4% (7 пациентов). При сравнении с пациентами-мужчинами из возрастной группы старше 60 лет отмечено, что число транзиций у женщин в 1,2 раза больше, а трансверсий в 2,4 раза меньше. Также, при сравнении спектра мутаций KRAS у женщин в разных возрастных группах показано, что транзиции в возрасте старше 60 лет встречаются достоверно чаще (p=0,00001), чем у женщин младше 60, а трансверсии, в свою очередь, достоверно реже (p=0,0408).

Выводы. Полученные данные позволяют утверждать о значительном преобладании транзиций над трансверсиями в гене KRAS в общей популяции пациентов Юга России. Сравнительный анализ частот транзиций/трансверсий у женщин позволяет говорить о статистически достоверных различиях между группами моложе и старше 60 лет. Практически равное соотношение транзиций и трансверсий у женщин до 60 лет значительно сдвигается в пользу транзиций в возрасте после 60 лет (десятикратное преобладание транзиций над трансверсиями). До недавнего времени, высокую частоту проявлений транзиций в гене KRAS при КРР связывали с особенностями питания

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

пациентов, например, употреблением копченого мяса, при кулинарной обработке которого образуются нитрозосодержащие соединения, индуцирующие образование транзиций. Однако, полученные нами результаты могут свидетельствовать о важной роли изменения гормонального статуса (угнетение биосинтеза эстрогенов в постменопаузальном периоде) в проявлении тех или иных типов мутаций в гене KRAS

Колоканцерогенез: онкоиммунология локальных изменений

Никипелова Е.А., Кит О.И., Шапошников А.В., Златник Е.Ю., Новикова И.А.
Место работы: *Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, г. Ростов-на-Дону*
e-mail: *rnioi@list.ru*

Цель исследования. Изучить локальный иммунитет при раке толстой кишки, аденоматозных полипах и поверхностных хронических колитах и оценить роль иммунокомпетентных клеток и цитокинов в канцерогенезе толстой кишки.

Материалы и методы. На клиническом материале 200 больных с заболеваниями толстой кишки (113 больных раком толстой кишки, 47 больных аденоматозными полипами толстой кишки, 40 больных поверхностным хроническим колитом) изучены в сравнительном аспекте локальные иммунологические механизмы канцерогенеза толстой кишки. Материалом исследования служили ткань опухоли, а также участки кишки на расстоянии 1–3 см от опухоли – перитуморальная зона и 7–10 см от опухоли – линия резекции, взятые интраоперационно. У больных аденоматозными полипами исследовали биопсийный материал ткани полипа, а также слизистую оболочку кишки отступая на 1–3 см и 7–10 см от полипа. При эндоскопическом исследовании проводили забор биопсийного материала больных поверхностным хроническим колитом. Иммунофенотипирование тканевых лимфоцитов (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD16+ CD56+, CD19+, Т-лимфоциты с рецепторами αβ и γδ) оценивали с использованием моноклональных антител методом проточной цитофлюориметрии. Уровень цитокинов (TNF-a, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-1RA) определяли иммуноферментным методом. Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета современных компьютерных программ STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc (версия 9.3.5.0).

Результаты. Выявлено, что аденокарцинома толстой кишки формируется в условиях локального угнетения эффекторных звеньев специфического иммунитета (цитотоксических CD3+CD8+ и Т-лимфоцитов с рецепторами γδ) на фоне стимуляции клеток врожденной (NK) и адаптивной иммунной системы (CD3+, Т-хелперно-индукторных – CD3+CD4 и Т-лимфоцитов с рецепторами αβ). Развитие тубулярной аденомы толстой кишки происходит на фоне местного нарушения NK и В-клеточных звеньев иммунной системы, и так же, как при раке – стимуляции субпопуляций Т-хелперно-индукторных (CD3+CD4+) и Т-лимфоцитов с рецепторами αβ. При поверхностных хронических колитах слизистая оболочка толстой кишки характеризуется высоким уровнем клеток эффекторного звена иммунитета: натуральных киллеров (NK); цитотоксических (CD3+CD8+) и Т-лимфоцитов с рецепторами γδ; а также цитокинов IL-2, IL-10, IL-8, с параллельным угнетением В-клеточного звена и низкой продукцией провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1α, IL-6, IL-1RA). Исследуемые иммунокомпетентные клетки, находящиеся в микроокружении аденокарциномы, не осуществляют барьерную противоопухолевую защиту вследствие угнетения цитотоксических звеньев адаптивной (CD3+CD8+, TCRγδ) иммунной системы, а В-лимфоциты являются сдерживающим фактором прогрессии опухоли. Микроокружение тубулярной аденомы осуществляется преимущественно посредством клеток врожденного иммунитета – натуральных киллеров (NK).

Заключение. Развитие злокачественного процесса при раке толстой кишки во многом определяется взаимовлиянием пула опухолевых и иммунокомпетентных клеток, продуктов их активности – цитокинов, а локальные иммунологические нарушения в пренеопластических тканях толстой кишки предопределяют патогенетическую инициацию рака толстой кишки.

Значение длительного диспансерного наблюдения в сочетании с эффективным лечением заболеваний печени в профилактике развития опухолей печени

Виноградова Н.Н., Крашенков О.П., Иваников И.О., Бутенко А.В
Место работы: *ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УД Президента РФ, г. Москва,*
e-mail: *vnn@cch.pmc.ru*

Рак печени относится к новообразованиям с самой высокой летальностью и самой низкой медианой выживаемости в большинстве регионов России и мира. По материалам Популяционного ракового регистра Санкт-Петербурга, на протяжении последних 15 лет медиана кумулятивной наблюдаемой выживаемости больных раком печени по всем гистологическим формам не превышала 3,3 месяца с момента постановки диагноза. Прогноз этого заболевания крайне неблагоприятен: 5-летняя выживаемость в США у мужчин равна 13%, у женщин – 15%. В патогенезе развития рака печени особая роль принадлежит хроническим нарушениям функции печени, вызванным вирусной инфекцией. Наиболее частой причиной развития гепатоцеллюлярной карциномы (ГЦК) является вирус гепатита В и С. При циррозе с высокой пролиферативной активностью гепатоцитов отмечается более высокий риск развития рака печени. Нарастание фиброза является универсальным механизмом прогрессирования хронического гепатита и цирроза.

Цель исследования. Целью данного исследования явилась оценка эффективности комплекса мероприятий по скринингу рака печени в медицинских учреждениях, подведомственных УД Президента РФ за период с 1980 по 2015 гг. на основании изучения динамики и особенностей заболеваемости, выявляемости, выживаемости и смертности. Длительный 35-летний период наблюдения дает основание к оценке проводимых лечебно-диагностических мероприятий. Для анализа основных интегральных показателей деятельности по диагностике и лечению рака печени в Медицинских учреждениях УД Президента РФ был взят период: с 1981 по 2015 годы.

Материалы и методы. За этот период в медицинских учреждениях было выявлено 227 случаев первичных злокачественных новообразований печени и внутрипеченочных желчных протоков (МКБ-С22) среди прикрепленного контингента. У мужчин в 149 случаях (66%) и у женщин в 78 (34%). При анализе средний возраст заболевших – 71,6 лет. Максимальный возраст заболевших – 96 лет, а минимальный – 41 год. Прижизненная морфологическая верификация рака печени составляет в разные периоды от 64% до 75%. Данные секционного материала дополняют исследование до 100%. Основной, наиболее часто встречающейся формой рака печени является гепатоцеллюлярный (печеночно-кле-

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

точный) рак. Значительно реже диагностируется рак печени, который происходит из клеток внутрипеченочных желчных протоков – холангиоцеллюлярный рак. При анализе показателей использована база данных канцер-регистра. Выживаемость рассчитывалась и представлялась графически кривыми показателями дожития по Каплан – Мейеру в пакете Statistica-8.

Результаты. При анализе данных по гистологической структуре опухолей гепатоцеллюлярная карцинома диагностирована в соотношении 4:1. За весь период, в структуре заболеваемости рак печени занимает около 1% у мужчин и 0,6% у женщин, а в структуре злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта 4,6% и 3% соответственно. В тоже время эта локализация опухоли остается наиболее тяжелой формой злокачественных новообразований, требующей тщательной диагностики и адекватного дорогостоящего лечения.

В системе строгой диспансеризации наблюдаемого контингента выявлена достаточно устойчивая тенденция к снижению показателей заболеваемости и смертности, как у мужчин, так и у женщин. Уровень стандартизованных показателей также низок и сопоставим с минимальными уровнями в развитых странах Европы, или мира. Стандартизованные показатели заболеваемости раком печени несколько выше общероссийских (6,2 у мужчин и 2,8 у женщин на 100 тысяч), а смертность больных значительно ниже (3,7 и 1,2 соответственно).

Нами было отмечено два периода с высокой степенью активной диагностики рака печени – 1981–1985 и 2011–2015 годы – соответственно 67% 49% от всех впервые выявленных случаев. За весь период показатель активной диагностики составил 35%. Отмечены высокие показатели 3-летней выживаемости – около 20% у пациентов, у которых диагностика опухоли была при проведении диспансерного обследования и соответственно 10% у выявленных при обращении с жалобами (P=0,0001).

Показатели одногодичной летальности были рассчитаны нами с учетом причин смерти пациентов. В целом от прогрессирования основного заболевания одногодичная летальность составила 61,5%, причем, в последнем пятилетии эти значения – 51,6%. Комплекс мер профилактики и тщательно подобранная терапия являются непременным условием успешной борьбы с этой тяжелой патологией. Именно при этих критериях можно рассчитывать на хорошие показатели от применения новых, более активных методов лечения рака печени.

При составлении индивидуального плана лечения пациента с установленным диагнозом злокачественного процесса, целесообразно учитывать наличие и стадию цирроза печени, распространенность опухолевого процесса, функциональные резервы печени, объективное состояние больного и прогноз основного и фонового заболевания. Нами не получены статистически не значимые различия в выживаемости пациентов в зависимости от пола (p=0,08). Показатели 3-летней выживаемости женщин несколько выше и составляли около 25%.

Заключение. Анализ состояния эффективности противораковых мероприятий относительно первичного рака печени в медицинских учреждениях показал, что выявленные тенденции и значения интегральных показателей оценки качества лечебно-диагностической помощи в учреждениях ГМУ говорят об эффективной работе с пациентами из групп повышенного онкологического риска по раку печени и о высоком уровне диагностики и лечения пациентов с первично выявленным раком данной локализации, что еще раз подтверждает важную роль длительного диспансерного наблюдения контингента.

Психологическая помощь онкобольным и родственникам на стационарном этапе

Костина Н.И.

Место работы: *КОГБУЗ»Кировский областной клинический онкологический диспансер», г. Киров*

e-mail: *natalina_kokod@mail.ru*

Еще в древние времена люди пытались помочь и поддержать друг друга во время болезни и в преддверии надвигающейся смерти. С целью облегчения страданий инкурабельного больного, в том числе умирающего, зарождается паллиативная помощь. Паллиативная помощь – всесторонняя медико-социальная помощь больным с диагнозом активного неизлечимого прогрессирующего заболевания на стадии, когда исчерпаны все возможности специального/радикального лечения. Основной целью такой помощи является улучшение качества жизни больного и членов его семьи, что достигается благодаря активному выявлению, тщательной оценке и симптоматической терапии боли и других проявлений болезни, а также оказанию психологической, социальной и духовной поддержки как самому пациенту, так и его близким. В Федеральном законе Российской Федерации № 323-ФЗ от 21 ноября 2011 г. «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» впервые в истории отечественного здравоохранения признается необходимость развития в стране паллиативной помощи. «Паллиативная медицинская помощь, – говорится в законе, – представляет собой комплекс медицинских вмешательств, направленных на избавление от боли и облегчение других тяжелых проявлений заболевания, в целях улучшения качества жизни неизлечимо больных граждан» [8]

ВОЗ провозглашает основные принципы, в соответствии с которыми паллиативная помощь:

- утверждает жизнь и считает смерть естественным закономерным процессом;
- не имеет намерений продления или сокращения срока жизни;
- старается насколько возможно долго обеспечить условия для того, чтобы больной мог вести активный образ жизни;
- редлагает помощь семье пациента во время его тяжелой болезни и психологическую поддержку в период переживания тяжелой утраты.

Облегчить состояние умирающего пациента только с помощью лекарственных средств невозможно. Не менее важно, а может быть и наиболее важно общение с больным, отношение к нему, как к живому человеку, который слышит и чувствует, нуждается в вашем присутствии и участии до самого конца. Поэтому при общении с умирающим человеком:

- будьте всегда готовы оказать помощь;
- проявляйте терпение;
- дайте возможность ему выговориться, умейте активно слушать;
- произнесите несколько утешающих слов, объясните больному, что испытываемые им чувства совершенно нормальны;
- спокойно относитесь к его гневу и недовольству;
- избегайте неуместного оптимизма.

Выявилось несколько естественных этапов с присущими им клиническими особенностями:

1. диагностический;
2. этап поступления в стационар;
3. предоперационный;
4. постоперационный;
5. этап выписки;
6. катамнестический этап.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

В первые три периода (диагностический, поступление в стационар, предоперационный) наиболее часто наблюдался тревожно-депрессивный синдром, он был преобладающим среди других и на этапе «поступления в клинику»: 96 случаев (45,2%) и в предоперационном периоде 102 случая (52,3%).

Большинство исследователей фиксируют пять основных психологических реакций больного: шок, стадия отрицания, стадия агрессии, стадия депрессии и стадия принятия. Каждый человек уникален, каждый по-своему воспринимает полученную информацию. Реакция пациентов на плохие известия зависят от психологического типа личности. Поэтому для эффективного разговора с больным, поддержки в трудную минуту надо знать его психологические особенности. Выдающийся психотерапевт профессор А.В. Гнездилов на основании собственного опыта описал психогенные реакции различных психологических типов больных и основных способов их терапии.

Одной из важнейших задач хосписной службы является помощь родственникам больных.

Применяют специально разработанные методы по предотвращению эмоциональных и физических срывов у людей, потерявших близкого человека. Krant выделил следующие потребности родственников умирающих больных [7]:

1. быть с больным во время смерти;
2. иметь возможность помогать больному;
3. быть уверенным, что больному комфортно;
4. получать ежедневную информацию о состоянии больного;
5. быть лично информированным о приближающейся смерти больного;
6. быть в состоянии справляться со своими эмоциями;
7. быть в состоянии упокоить больного в любое время;
8. иметь поддержку медицинского персонала.

Забота о родственниках больного и их поддержка осуществляется, прежде всего, в процессе общения с медицинским персоналом. Родственники за период болезни близкого человека проходят все те же стадии, что и больной, – начиная от отрицания, нежелания принять информацию о диагнозе и прогнозе, до – через агрессию и депрессивный период – принятия своего положения и смирения с судьбой. Статистика достаточно впечатляет: в первые год-два после потери близких заболеваемость и смертность их родственников возрастает, по одним источникам, на 40%, по другим – в два-три раза .

Персонал хосписа часто становится объектом агрессивных реакций близких больного, их несправедливых упреков и обвинений. И в этот момент недопустимо возражать родственникам, что-либо отрицать или даже просто подвергать сомнению. Необходимо позволить находящимся в горе (всяк переживает его по-своему) выплеснуть свои эмоции, будь они агрессивные, депрессивные или какие-либо иные. Это необходимая в данном случае психотерапия.

Как никогда, родственники нуждаются в психологической поддержке. Участие персонала столь насущно, что большинство родственников приходит в хоспис, чтобы вместе вспомнить последние дни умершего. Нужно не раз и не два подчеркнуть в беседе, что родственник сделал все возможное для пациента, что нахождение в хосписе было необходимым и облегчило страдания перехода.

Литература:

1. http://www.who.int/cancer/palliative/definition/en/.
2. Введенская Е. С., Соколова Е. Г., Петрушов П. К. Паллиативная помощь: содержание, определяющее подходы к формированию службы и контингентов больных //
3. Росмедпортал.ком, электронный научно-практический журнал. 2012, т. 3, с. 136–144.
4. Введенская Е. С. Паллиативная помощь: быть рядом с больным до конца. Нижний Новгород: Издательство НГМА, 2011.
5. Введенская Е. С. Паллиативная помощь – инновационное направление современного здравоохранения. В кн.: Актуальные проблемы химии, биологии и медицины. Красноярск: Научно-инновационный центр, 2011. Кн. 3. С. 5–26.
6. Эккерт Н. В., Новиков Г. А., Хетагурова А. К., Шарафутдинов М. Г. Методические рекомендации по организации паллиативной помощи. М.: ММА им. И. М. Сеченова. 2008. 58 с. 7.Хосписы: сборник / под ред. В. В. Миллионщиковой, П. Н. Лопанова, С. А. Полишкиса. – М.: Грантъ,2003. – 280с.
8. Федеральный закон Российской Федерации от 21 ноября 2011 г. № 323 – ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» URL.

Динамика показателей и состояния онкологической службы г. Ташкента

Гафур-Ахунов М.А., Юлдашева Д.Ж., Маматкулов И.Р., Солметова Малика

Место работы: *Ташкентский городской онкологический диспансер, г. Ташкент, Узбекистан*

e-mail: *Dilbaryul@gmail.com*

Цель. Уточнить достоверную динамику онкологических показателей за 2006–2015 гг., для более рационального подхода в диагностике лечения онкологических больных г. Ташкента.

Материалы и методы. Проведен анализ данных Канцерегистра г. Ташкента за 10 лет (2006–2015 гг.). Выявлено, что уровень заболеваемости в г. Ташкенте, являясь самым высоким по республике, в 2015 году впервые превысил отметку 3,5 тыс., т. е. 145,7 на 100 тыс. нас., в то время как в 2006 г. этот показатель составил 122,4 – абс. – 2664 пациента (2014 г.: г. Астана, Казахстан – 165,8; Россия – 388,9). При анализе динамики показателей онкологической смертности самой высокой по Узбекистану, имеет место рост с 90,2 в 2006 г. до 97,4 на 100 тыс. нас. в 2015 г. (РУЗ – 35–40). В структуре как заболеваемости, так и смертности 1-е место занял рак молочной железы – 17,9% и 14,0% соответственно. При вычислении в расчете на женское население эти показатели еще более драматичны – 30,4% всех первичных раков и 26,2% всех смертей от рака среди женщин, у мужчин традиционно преобладает рак легкого – 17,0% и 21,6% соответственно. Показатель онкозаболеваемости по г. Ташкенту остается самым высоким по Республике – 664,3 (в Узбекистане – 291,7) в 2014 г., однако значительно уступает таковым по России в 2014 г. (в 2004 г. – 1612, в 2014 г. – 2250 случаев на 100 тыс. населения). Злокачественные опухоли чаще встречались у женщин, чем у мужчин – 1,5:1,0. У детей – 0,99:1 (и. п. – 7,5 на 100 тыс. детского населения). При анализе цифр количества контингента в течение 2006–2015 гг. отмечался умеренный рост с тенденцией к стабилизации в 2014–2015 гг. Если в 2006 г. на учете состояло 12 124 пациента (ип – 557), то в 2014 г. отмечено увеличение до 15 691 (ип – 663,3), к концу 2015 г. этот показатель составил 15 893 (ип – 664,3). Таким образом учетный контингент взрослых онкологических больных составил 0,91% от взрослого населения г. Ташкента (Российская Федерация за 2014 год –. контингент пациентов, состоящих под диспансерным наблюдением, составил 3 291 035, т. е. 2,25% населения страны – 2 252,4 на 100 000 населения). При анализе возрастной структуры учетного контингента г. Ташкента – в 2015 году 43,2% из них составили лица пожилого возраста. При расчете на пожилое население города Ташкента, общее количество онкобольных этого возраста составляют до 1,4%.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

5 летняя выживаемость в последние годы колеблеться в пределах 40–45% (Россия – 2014год – 52,4%).

На административной территории г. Ташкента функционируют 3 онкологических учреждений и 2 – с правом госпитализации по узкому профилю (ТАШГОД, ТАШООД, РОНЦ РУЗ, РНЦ Нейрохирургии, НИИ Г и П), обеспечивающие стационарное лечение, в соответствие с приказом Минздрава № 631 от 1993 года. В течении рассматриваемого периода количество стационарных онкологических коек ТашГОД оставалось неизменным – 225. При расчете онкокоек на 1000 случаев вновь выявленных ЗНО отмечается их чувствительное снижение – в 2006 года с 73,2 по 55,7 в 2015 году (Россия – 2004 год – 60,7 до 2014 год – 64,1). 30 коек радиологического отделения в 2006 году на 1000 первично зарегистрованных онкобольных составили обеспеченность в 2006 году – 11,3, в то время как в 2015 году они снизились до 8,5.

В течении последних 10 лет удвоение цифр госпитализации (2006 г. – 4038 пролеченных больных, в 2015 году – 7901 пролеченных больных), привело к сокращению среднего койко-дня почти в 1,5 раза – 2006 г. – 14.6 средний к/д, в 2015 году – 9.0 (Россия 2014 год 10,5; 2009 г. – 12,3). Общепризнано что рост интенсивности эксплуатации коечного фонда произошел за счет повсеместного внедрения во всех профильных отделениях онкодиспансеров химиотерапевтического лечения – неотъемлемого компонента комбинировано-комплексного методов лечения. В ТАШГОД число госпитализаций отдельных пациентов достигали до 15-и более, а в среднем до 6–8-ми в год.

На фоне стандартных цифр госплана, это выразилось в 2–3-кратных цифрах его перевыполнения в отделении маммологии (2004–115,1%, 2015 г – 176,2%) и химиотерапии (2006–202,4%, 2015–360,1%). Обратная тенденция наблюдается с радиологическими койками: широкомасштабное обеспечение ТАШГОД современным радиационным оборудованием позволило систематически проводить исчерпывающие курсы лучевого лечения за одну госпитализацию (в отношении опухолей ЦНС – это 2 месяца стационарного лечения). Это привело не только к увеличению в 1,5 раза среднего койко-дня (2006 г – 18,7 к/д, 2015 г – 27,7к/д), но и к падению плановых цифр по пролеченным (2006 г – 101,1%, 2015 г – 61,7%).

Истинное количество пролеченны больных радиологическим отделением высчитывается по радиационным картам Ф- № 051ъ (по перечню меддокументации Приказ Минздрава № 287, от 26.06.06) – формой госотчетности заполняемой на каждого получившего лучевое лечение больного. В 2015 году общее количество больных получивших лучевое лечение составило более – 2,5 тысячи человек, из них, только 15,2% в стационарных условиях, а 84,8% в амбулаторном режиме. При расчете на одну ставку врача онколога стационара диспансера приходиться 457,1 онкологических больных учетного контингента (Россия 2014 г. на одного врача-онколога приходилось 499,5 пациентов, 2009 г. – 460,1).

Результаты. Анализ нозологической структуры и возрастного распределения онкологических патологий позволит более дифференциировано подходить к вопросам ранней диагностики и эффективного лечения жителей г. Ташкента. За 2006–2015 гг. в Ташкенте отмечается рост онкологической заболеваемости и смертности. В структуре онкологической заболеваемости и смертности рак молочной железы и рак легкого стали прочно занимать 1-е место.

Заключение. При анализе контингента онкобольных сохраняется традиционное преобладания лиц пожилого и старческого возраста.

Рост интенсификации использования коечного фонда происходит за счет увеличения объема химиотерапевтического метода лечения – важной составляющей комбинировано-комплексного метода лечения.

Из-за ограниченного количества радиационных коек, огромная работа по проведению лучевого лечения преимущественно имеет амбулаторный характер. Это отрицательно отражается на цифрах работы коечного фонда, основы расчета врачебных ставок по насущным потребностям

Больничный регистр – как ключ к интеграции и взаимодействия информационных систем аналитической статистики онкологической службы и здравоохранения

Юлдашева Дилбар, Толипов Ориф, Солметова Малика
Место работы: *Ташкентский городской онкологический диспансер, г. Ташкент, Узбекистан*
e-mail: *Dilbaryul@gmail.com*

Цель. Оптимизация традиционного документооборота в Онкологическом диспансере

Материалы и методы. Онкодиспансер – является сердцем онкологической службы системы здравоохранения не только Узбекистана, но и большинства стран СНГ, обеспечивающий государственные гарантии бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, вынужденный отвечать за целый набор разнородных, довольно сложных запросов, порой требующих наличия активно функционирующей компьютерных систем аналитической статистики.

Рост требований этого плана направлены прежде всего на решение задачи оптимизации финансовой обеспеченности медицинской помощи с учетом возмещения всех финансовых затрат медицинского учреждения в ходе осуществления лечебно-диагностического процесса, а также на реализацию возможности использования эффективных способов оплаты медицинской помощи, ориентированных на результаты деятельности медицинского персонала.

Исчерпывающее решение этих задач требуют больших ресурсов: так в федеральных медицинских учреждениях России, как правило, одновременно используются такие компьютерные системы аналитической статистики, как «Система мониторинга реализации государственного задания по оказанию высокотехнологичной медицинской помощи за счет средств федерального бюджета», «Автоматизированная информационная система обязательного медицинского страхования г. Москвы (ППО ОМС)» и Госпитальный регистр.

В ожидании решения задачи создания интегральной системы единного информационного пространства в республике, в ТаШГОД с 2000 г практикуется ведение прикладного ресурса – Больничный регистр ТАШГОД, с постоянно расширяющимися разнообразием прикладных контекстов. Так если в год создания в экселевскую таблицу заносились лишь паспортные данные пациента и основные вехи госпитализации – электронная версия Контрольной карты на онкобольного, то со временем в связи с нарастающими требованиями, они преобрели более подробный характер – порядок госпитализации, ФИО леч врача и ФИО основго хирурга, операция, схема химиотерапии с отражением источника её обеспечения и т. д.

В этом виде больничный регистр становиться незаменимым инструментом для ответа на самый актуальный вопрос – степень охвата гособеспечением лечебного процесса граждан прикрепленной территории. В 2016 году Минздравом РУЗ спущенны списки жизненноважных препаратов, несколько облегчающих объем обрабатываемой информации. На фоне

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

стабильных цифр первичной регистрации онкобольных по городу (2013 г. – 3401, 2014 г. – 3449, 2015 г. – 3502), в эти годы отмечался чувствительеый рост числа госпитализаций (2013 г. – 6375, 2014 г. – 6995, 2015 г. – 7901).

Анализ данных Больничного регистра позволил определить причину роста госпитализаций при относительно постонном числе первично зарегистрированных случаев рака. При неизменном госплане 824 пролеченных больных в год, основной прирост фактически пролеченных отмечался в маммологическом (2013 г. – 1307, 2014 г. – 147, 2015 г. –1452) и химиотерапевтическом (2013 г. – 2502, 2015 г. – 2630, 2015 г. – 2967) отделениях. Рост потребности в химиотерапевтическом лечение, стало предметом пристального внимания руководящих подразделений здравоохранения. Периодичность запросов из ежегодных преобрела ежеквартальный характер, что является непростой задачей на фоне непрекращающегося производственного процесса как для статистиков, так и лечебников. Последние инфорационные запросы касались процента охвата гособеспечением, а конкретно – истинной потребностью населения в конкретных химиопрепаратах (включенных в список жизненноважных). Так на примере рака легкого, имея информацию о 360-ти перивичных больных за 2015 г. мы обязаны отделить группу паллиатива – больные с 4 стадией процесса и престарелых – т. е. эмпирически до 55% первичных. Оставшиеся 45% выбирают лечебную базу как ТАШГОД, так и РОНЦ, а то и другие онкологические клиники ближнего и дальнего зарубежья.

Таким образом очень трудно высчитать истинную потребность в лекарственном обеспечении. Понимание важности решения этих задач и готовность их решать, в свою очередь предъявляют требоваания к контролирующим организаций систематизировать подход, заранее проводить тренинги по сбору достоверной информации, при необходимости обеспечить соответствующими программным обеспечением. Ташкентский горонкодиспансер, обладая сиюминутной информацией получаемой из КАНРЕГа, мог бы ответить на этот важный вопрос при наличии статистических формул и подходов обработки массива данных.

Результаты. Создание Больничного регистра по материалам Историй болезни пролеченных больных облегчают работу с огромным массивом данных, на фоне роста интенсификации использования коечного фонда.

Заключение. Для удовлетворения растущих требований в достоверной аналитической информации по целому ряду важных параметров – лекарственное обеспечение, тенденции и т. д. Больничный Регистр является насущной необходимостью в решении задач поставленных перед современной практической онкологии, однако требует своего дальнейшего развития, как составной части единного информационного пространства государственной лечебно-профилактической системы

Онкологическая помощь больным раком молочной железы в Амурской области

Спивакова И.О.[1], Писарева Л.Ф.[1], Одинцова И.Н.[1,2], Т.Н. Коробкова[3]

Место работы: *[1]Томский НИМЦ, г. Томск; [2]ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Томск; [3]Амурская государственная медицинская академия, г. Благовещенск*

e-mail: *irensp2005@mail.ru*

Актуальность. Рак молочной железы (РМЖ) представляет одну из самых актуальных и социально-значимых проблем в современной онкологии, являясь наиболее частой локализацией среди злокачественных новообразований у женского населения. Более полумиллиона смертей от РМЖ в год во всем мире делает это злокачественное новообразование наиболее распространенной причиной женской смертности от рака. Ежегодно в мире диагностируется более 1,67 млн. случаев рака молочной железы. В 2014 году РМЖ являлся ведущей локализацией в структуре онкопатологии у женского населения Российской Федерации – 21,2%. Подобная ситуация наблюдается и в Амурской области: заболевание также занимает первое место, с удельным весом 13,2%.

Цель. Оценить состояние онкологической помощи больным раком молочной железы в Амурской области с 2004 по 2014 гг. в сопоставлении с данными по Российской Федерации.

Материалы и методы. Исследование проводилось за период 2004–2014 гг. по отчетной форме № 35 «Сведения о больных злокачественными новообразованиями» ГАУЗ АО «Амурский областной онкологический диспансер».

Результаты. Число заболевших раком молочной железы жителей России за 10-летний период увеличилось на 37,4% (в 2014 г. – 65678 человек, в 2004 г. – 47805), в Амурской области этот показатель составил 67% (в 2014 г. заболело 397 человек, в 2004 г. – 237).

Показатели заболеваемости, своевременность и качество диагностики и лечения определяет уровень распространенности. Показатели распространенности в целом по Амурской области были ниже, чем по РФ за все годы исследования. Распространенность рака молочной железы в 2014 году на территории Амурской области составила 389,2 на 100 тыс. населения обоего пола (2004 г. – 250,2), на территории РФ – 411,1 (2004 г. – 284.7).

В целом показатели состояния онкологической помощи больным РМЖ в Амурской области за исследуемый период свидетельствуют о наличии положительных тенденций в ее организации, но уровень ряда показателей, характеризующих эту службу, хуже, чем в целом по РФ. Так, показатели запущенности увеличились за исследуемый период: в 2004 году – 28,7%, в 2014 году – 34,5% (в РФ 37,3 и 30,9% соответственно), одногодичная летальность уменьшилась (14,0 и 9,2%, в РФ – 11,5 и 7,3%), летальность наблюдаемых контингентов к 2014 стала аналогичной с показателями по РФ (3,5%). В Амурской области уровень морфологической верификации РМЖ, выявляемость на профилактических осмотрах выше, чем в среднем по РФ. Показатели запущенности и одногодичной летальности выше, чем в среднем по РФ, что, вероятно, связано с недостаточной онкологической настороженностью врачей общей лечебной сети и доступности онкологической помощи населению.

Выводы. В Амурской области наблюдаются положительные тенденции в состоянии онкологической помощи больным РМЖ, но, несмотря на успехи, проблема РМЖ в Амурской области остается актуальной в связи с ростом показателей заболеваемости, достаточно высоким уровнем смертности и недостаточным объемом проводимых лечебно-профилактических мероприятий.

Тромбоцитозы у больных злокачественными новообразованиями в оценке критериев риска осложнений в процессе противоопухолевого лечения

Полуэктова М.В., Архипова Е.А.[2], Крикунова Л.И.[1], Ерыгин Д.В., Рагулин Ю.А.[1], Глебова С.Е.[1], Панферова Т.А.[1]

Место работы: *[1]Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ НМИРЦ МЗ РФ, г. Обнинск; [2]НИЯУ ИАТЭ МИФИ, г. Обнинск*

e-mail: *marina48_58@mail.ru*

Цель. Определить диагностическое и прогностическое значение тромбоцитозов у больных гинекологическим и коло-

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

ректальным раком в процессе проведения мероприятий комбинированной терапии. Разработать доступный для лечащих врачей лабораторный алгоритм обследования больных злокачественными новообрахованиями для ранней диагностики и прогноза осложнений в процессе противоопухолевой терапии.

Материалы и методы. Проведено лабораторное исследование 280 больных раком и 68 здоровых людей. Среди больных было 210 женщин, 70 мужчин. В контрольной группе – 50 женщин, 18 мужчин. Возраст пациентов составил от 24 до 75 лет. По локализации опухолевого процесса больные распределены следующим образом: рак женской репродуктивной системы (РЖРС-гинекологический рак), колоректальный рак у женщин (КРРЖ) и у мужчин (КРРМ), рак молочной железы (РМЖ) – по 70 человек в каждой группе.

Анализировали показатели тромбоцитарного звена крови (ТЗ) – число тромбоцитов, средний объем тромбоцитов, тромбокрит, гистограммы тромбоцитов, а среди плазменных факторов коагуляции – растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК) и активность фибринолиза (АФ). При оценке индивидуального гематологического и гемостазиологического статуса принимались во внимание также уровень гемоглобина, содержание эритроцитов и их средний объем, а также абсолютное содержание эозинофилов и других форм лейкоцитов, которые имеют существенное значение для ранней диагностики послеоперационных осложнений.

Результаты. Произведена оценка 5 лабораторных факторов риска течения заболевания и осложнений лечения: число тромбоцитов, средний объем тромбоцитов, тромбокрит, растворимые фибрин-мономерные комплексы, активность фибринолиза, как наиболее информативные и легкодоступные в исполнении для проведения лабораторно-диагностического мониторинга противоопухолевого лечения.

Показано, что изученные параметры тромбоцитарного звена, а также отдельные показатели плазменной коагуляции (РФМК и АФ) достоверно отличаются от аналогичных в контрольной группе в сторону повышения тромбогенного риска ($p<0,001$). Эти данные соответствуют литературным сведениям об особенностях гематологического и гемастазиологического статуса онкологических больных.

Проведено ранжирование полученных данных по степени выраженности отклонений показателей в сторону повышения, свидетельствующего об опасности осложненного течения опухолевого процесса. Для комплексной прогностической оценки состояния тромбоцитарного и плазменного факторов риска все больные были разделены на 2 основные группы: 1 группа – все показатели в пределах референтных значений. 2-я А – группа – тромбоцитарное звено в пределах нормы, а значения плазменной коагуляции свидетельствуют о гиперкоагуляции. 2-я В – группа – изучаемые показатели значительно превышают норму: количество тромбоцитов более 400 гекто/литр (max – 1200 гекто/литр), тромбокрит более 0,4%, РФМК более 12 Гига/л, АФ более 340 мин.

Оценивались возраст больных, клиническая стадия процесса, наличие осложнений как в течении самого опухолевого процесса (прогрессирование, распространенность на прилегающие органы, рецидивы, метастазирование, проявления некроза опухоли, множественность опухолей и пр.), так и осложнения в процессе комбинированной терапии, особенно связанные с оперативным вмешательством.

Анализ результатов показал, что больные с нарушениями в системе тромбоцитов и плазменной коагуляции составляют 73% от всех случаев. При этом, нарушения, которые представляют собой особый риск осложнений (группа 2В) встречаются у 43% от числа всех обследованных (КРР у женщин и мужчин – 26%, РЖРС-10%, РМЖ- 7%). Показана зависимость состояния тромбоцитарных показателей от возраста пациентов. В целом по всем локализациям опухолей лица старше 50 лет составляют 75% от общего числа обследованных.

При этом, на долю группы 2Б приходится более 30% от общего числа заболевших. Выявлена зависимость повышенных значений лабораторных показателей от клинической стадии процесса. Причем, более высокие значения соответствовали клинической стадии Т 3-Т 4, особенно выражена такая зависимость в группе КРР как у женщин, так и у мужчин. Анализ лабораторных критериев риска осложненного течения процесса показал прямую зависимость уровня повышения изучаемых показателей и числом и тяжестью осложнений. Так, среди больных с осложненным течением процесса в группе РЖРС и КРР у женщин и мужчин преобладали лица с выраженными нарушениями в лабораторных критериях риска, только при РМЖ такая зависимость не выявлена. Наряду с этим проанализирован характер осложнений, и сопоставимость их с лабораторными критериями риска.

Все выявленные осложнения были разделены на 3 группы. 1-я группа: прогресс, рецидивы, метастазы, распространение опухоли. 2-я группа: сепсис, абсцессы, перитонит, кишечная непроходимость, гнойные осложнения, лучевые повреждения. 3-я группа: тромбозы, тромбоэмболия, вторичная тромбоцитопения, геморрагический синдром, ДВС-синдром. Анализ показал, что из 206 пациентов, имеющих нарушения в системе тромбоцитарного звена и плазменной коагуляции, имели осложнения в 193 случаях. Причем, 27 больных из этого числа имели наиболее серьезные осложнения, относящиеся одновременно к двум или трем группам осложнений. Среди всех обследованных было 24 летальных случая, 23 из них имели лабораторные критерии риска, то есть относились ко 2-В группе.

Заключение. Выявлена прямая зависимость между уровнем повышения лабораторных показателей рисков осложненного течения процесса при проведении комбинированного противоопухолевого лечения больных гинекологическим и колоректальным раком и возрастом больных старше 50 лет, клинической стадией заболевания Т 3-Т 4, а также тяжестью и частотой осложнений.

Особенности оказания паллиативной помощи онкологическим больным в условиях военного времени

Седаков И.Е.[1], Попович А.Ю.[1], Богданов Б.А.[1], Шкарбун Д.А.[1], Исаев В.П.[1], Фролков В.В.[2], Мышаков Н.Н.[3] личман, Бубнов С.А.[1], Колесникова Ю.И.[1]

Место работы: *[1]Республиканский онкологический центр им. проф. Г.В. Бондаря МЗ ДНР, г. Донецк; [2]городская клиническая больница № 21, г. Донецк; [3]городская больница № 3, г. Горловка.*

e-mail: *balaban-med2@mail.ru*

Цель исследования. Изучить особенности оказания паллиативной помощи онкологическим больным в условиях военного времени. Обосновать адаптированные формы оказания такой помощи с учетом опыта работы в экстремальных условиях.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ работы службы паллиативной помощи в Донецкой Народной Республике за период 2014–2015 год с применением описательной статистики.

Результаты. На момент начала боевых действий служба паллиативной помощи в Донецкой Народной Республике была

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

представлена тремя стационарными отделениями (Республиканский онкологический центр им. проф. Г.В. Бондаря МЗ ДНР, отделение интенсивного сестринского ухода на 10 коек; городская клиническая больница № 21 г. Донецка, хосписное отделение на 30 коек; городская больница № 3 г. Горловки, хосписное отделение на 30 коек), в которых суммарно располагалось 70 коек. За отчетный период в отделения было госпитализировано 1232 больных, из них – 711онкологических больных с прогрессирующим раком, что составило 57,7% от всех госпитализированных. У 614 (86,4%) онкологических больных был выраженный хронический болевой синдром (ХБС), требовавший назначения наркотических аналгетиков. Среди больных, страдающих ХБС, рак молочной железы был у 106 (17,3%), гемобластозы – у 74 (12,1%), рак кожи и меланома – у 67 (10,1%), рак предстательной железы – у 63 (10,3%), рак легкого – у 60 (9,8%), рак ободочной кишки – у 54 (8,8%), рак желудка – у 51 (8,3%), рак прямой кишки – у 47 (7,7%), рак шейки матки – у 32 (5,2%), рак поджелудочной железы – у 30 (4,9%), рак других локализаций – у 30 (4,9%).

Как правило, лечение хронического болевого синдрома проводилось в соответствии с алгоритмом «трехступенчатой лестницы» (ВОЗ,1986). Вследствие экономической блокады, централизованные поставки наркотических аналгетиков с Украины в учреждения здравоохранения ДНР были полностью прекращены в июле 2014 года. Аптечные запасы опиатов были исчерпаны в декабре 2014 года, вследствие чего традиционное лечение ХБС стало невыполнимым. Из-за невозможности назначения опиатов, были расширены показания к выполнению регионарных методов аналгезии. Так, продленная эпидуральная анестезия была выполнена у 126 больных, что составило 20,5% всех больных с хроническим болевым синдромом. Эпидуральный химический нейролизис был выполнен у 14 больных (2,3%), субарахноидальный химический нейролизис – у 11 больных (1,8%), химический нейролизис плечевого сплетения – у 23 больных (3,7%), химический нейролизис надлопаточного нерва – у 9 больных (1,5%), химический нейролизис звездчатого ганглия – у 7 больных (1,1%). В целом, методы регионарной аналгезии были выполнены у 190 больных (30,1%).

Следует учесть, что оказание паллиативной помощи онкологическим больным часто проводилось в экстремальных условиях ведения боевых действий. Так, в связи с разрушением корпуса больницы в результате артобстрелов, дважды проводилась эвакуация больных и медицинского персонала хосписного отделения городской больницы № 21 г. Донецка. Вследствие гуманитарной и экономической блокады ДНР, в отделениях больниц нередко отмечалось полное (!) отсутствие каких-либо аналгезирующих препаратов. В этих случаях для купирования умеренной и сильной боли применялась алкогольная анестезия путем внутривенного введения 25% раствора этилового спирта на физиологическом растворе. Доза и длительность алкогольной анестезии определялись индивидуально. Алкогольная анестезия была проведена у 67больных (10,9%) с хорошим и удовлетворительным аналгезирующим эффектом.

Начиная со II квартала 2015 года, благодаря гуманитарной помощи РФ, была налажена регулярная поставка опиатов в учреждения здравоохранения ДНР, что позволило проводить лечение хронического болевого синдрома у онкологических больных в соответствии с существующими стандартами.

Заключение. Оказание паллиативной помощи онкологическим больным с болевым синдромом уязвимо в условиях военного времени. Отсутствие возможности применения опиатов диктует необходимость расширения показаний к регионарным методам аналгезии. В экстремальных условиях ведения боевых действий, при полном отсутствии каких-либо аналгетиков, методом выбора лечения болевого синдрома следует считать проведение алкогольной анестезии путем внутривенного введения 25% раствора этилового спирта на физиологическом растворе.

Опыт лабораторной оценки нейроэндокринноклеточных опухолей по данным регистра Ростовского НИИ онкологии

Кит О.И., Златник Е.Ю., Базаев А.Л., Новикова И.А., Селютина О.Н., Максимов А.Ю., Колесников Е.Н., Трифанов В.С, Харин Л.В., Габричидзе П.Н., ТетерниковА. В.

Место работы: *РНИОИ, г. Ростов-на-Дону*

e-mail: *trifan1975@yandex.ru*

Цель. Определить частоту нейроэндокринных опухолей (НЭО) различных органов и дать оценку клинической значимости некоторых онкомаркеров при этих опухолях.

Материалы и методы. Изучена частота НЭО различных локализаций за 20 лет с применением морфологических и иммуногистохимических (хромогранин, синаптофизин, NSE и др.) методов. С помощью ИФА в сыворотках 58 онкологических больных определяли уровни NSE, ProGRP и хромогранина А (хром А). Исследовали 30 проб больных мелкоклеточным раком легкого (МРЛ), 14 – колоректальным раком (КРР), 10 – раком желудка (РЖ), 4 – поджелудочной железы (РПЖ). Для контроля брали сыворотки здоровых лиц (n=10) и больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ, n=11) и колоректальным раком без НЭО-компонента (n=11).

Результаты. Распределение НЭО в зависимости от локализации в 1993–2003 гг. составило: легкие – 52,5%, кишечник – 23,7%, желудок – 11,9%, поджелудочная железа –8,5%, верхние дыхательные пути – 3,4%. Распределение НЭО по локализации в 2004–2015 гг. было следующим: легкие – 23,7%, кишечник – 28,8%, желудок и пищевод – 20,8%, поджелудочная железа – 16%, верхние дыхательные пути – 1,3%, прочие – 9,3%. В 2000–2014 гг. операционный материал НЭО составил 72,8%, эндоскопический – 17,3%, биопсийный – 9,9%. Возраст больных 50–79 лет, распределение по полу было примерно одинаковым. Количество НЭО за последние годы увеличилось: в 1993–2003 гг. НЭО были диагностированы в 59 наблюдениях, в 2004–2014 гг. – у 375 пациентов. Эти результаты согласуются с литературными данными. Гистологически НЭО были представлены однородными мелкими или средней величины клетками округлой, овальной, вытянутой или полигональной формы с округлыми ядрами. Клетки располагаются в виде узких анастомозирующих тяжей, образуют солидные комплексы, альвеолярные структуры, розетки, могут встречаться мелкие розетки.

По данным ИФА из 30 больных МРЛ уровень NSE был повышен только у 7, в 7 раз превышая показатели доноров и в 5 раз – показатели больных НМРЛ. Количество хром А было повышено у 10, а ProGRP – у 16 больных МРЛ. Последнее оказалось в 29 раз выше, чем у доноров и в 32 раза выше, чем при НМРЛ, а уровень хром А не отличался от показателей больных НМРЛ и был в 14 раз выше донорских.

Из 14 больных с НЭО КРР уровень NSE был повышен у 3, будучи в 2,8 раз выше, чем у доноров и при не-НЭО КРР, хром А – у 5 больных, в 16 раз превышая донорские показатели и в 3 раза – данные больных с не-НЭО КРР, а ProGRP находился в пределах нормы у всех больных КРР.

Из 9 больных с НЭО РЖ уровень NSE и хром А был повышен у 2, ProGRP – у 1; из 4 больных РПЖ у 1 был повышен

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

уровень хром А, а уровни остальных маркеров были в пределах нормы.

По всем показателям отмечена широкая индивидуальная вариабельность данных, но указанные различия были статистически значимы.

Выводы. Для МРЛ наиболее информативным оказался сывороточный уровень ProGRP, а не NSE, а для НЭО-КРР – уровень хромогранина А; тем не менее, эти показатели повышены у половины или менее больных.

Эпидемиология гинекологического рака в Челябинской области за период с 2000 г. по 2015 г.

Важенин А.В., Чернова Л.Ф.,. Фадеева Н.В., Саевец В.В., Курченкова О.В.,

Место работы: *Челябинский областной клинический онкологический диспансер, г. Челябинск*

e-mail: *chvvacush@mail.ru*

Ежегодно в мире регистрируется 10 миллионов новых случаев злокачественных опухолей. Рост заболеваемости женского населения от гинекологического рака отмечен во многих странах мира. Злокачественные опухоли репродуктивной системы: рак молочной железы и гинекологические опухоли (рак тела, шейки матки и яичников) – являются наиболее частыми в структуре онкологической заболеваемости у женщин, и занимают особое место в клинической онкологии, их суммарная доля превышает 35%.

Цель исследования. Изучить заболеваемость гинекологического рака на территории Челябинской области.

Проведен ретроспективный анализ по заболеваемости на 100 тыс. населения от рака органов репродуктивной системы в Челябинской области за период с 2000 г. по 2015 г. В структуре женской онкологической заболеваемости в 2000 г. РТМ находился на 5-м месте (20,9), РШМ на 6-м месте (15,2), РЯ на 7-м месте (15,0). В 2015 г. данные показатели несколько изменились, так РТМ в настоящее время находится на 4-м месте (31,8), РШМ на 5- месте (22,8), РЯ на 8-м месте (16,3). Отмечен прирост заболеваемости по всем нозологиям. Крайне неблагоприятная тенденция сложилась при РТМ, наблюдается ее неуклонный рост. Крайне тревожной тенденцией последних 15 лет является «омоложение» гинекологического рака, так в 2000 году средний возраст заболевших находился на период постменопаузы, при РТМ, РШМ и РЯ на период 50–69 лет, то в настоящее время мы видим рост заболеваемости в пременопаузе, так при РТМ и РЯ отмечен рост в возрасте 40–49лет, при РШМ в 30–49лет, а среди пациенток до 30 лет РШМ на первом месте. Смертность от ЗНО гинекологической сферы за период с 2000 г по 2015 г. стабильно снижается. При РШМ снизилась за отчетный период на 3.0, при РЯ 3,1, при РТМ на 2.5 на 100 тыс. населения. Показатели одногодичной летальности так же снижаются, при РТМ с 16,9 до 13,7, при РШМ с 22,2 до 19,1, при РЯ с 33,3 до 19,0.

Результаты. Анализ распределения больных по стадиям процесса указывает на увеличение доли лиц с III и IV стадией при РЯ и РШМ, и увеличение удельного роста пациенток с I–II ст. при заболевании эндометрия. Так в 2000 г. при РЯ I–IIст. диагностирована только в 28% случаев, IIIст. в 42%, IVст. 29%; в 2015 г. I–IIст – 33%, IIIст. – 48%, IVст. 16% соответственно. При РШМ в 2000 г. I и IIст. составляла 52% случаев, IIIст. – 41%, IVст. –4%; в 2015 г. I–IIст – 33%, IIIст. – 48%, IVст. 16% соответственно. В 2000 г. I и IIст. составляет 44% случаев, IIIст. – 48%, IVст. –7%; Таким образом, только четверть больных диагностируется на ранних стадиях процесса и более половины пациенток на момент постановки диагноза имеют распространенную стадию заболевания. Данная ситуация за последние 15 лет практически не меняется. При раке эндометрия тенденцией последних лет является уменьшение пациенток с III и IV ст., так в 2000 г. I и IIст. составляла 70%, IIIст. 21,8%, IVст. 8%, в настоящее время I и IIст. составляют 83%, IIIст. 10,7%, IVст. 6,8%. Следовательно прогностически благоприятной локализацией является рак тела матки, а неблагоприятной – рак яичников и рак шейки матки.

Анализ заболеваемости гинекологическим раком за период с 2000–2015 гг. по Челябинской области показал, что заболеваемость раком эндометрия увеличилась на 11,8, что составило 47,8%. При РШМ отмечена аналогичная ситуация, увеличение заболеваемости на 7,6, что составило 50%, преимущественно за счет III–IV стадий заболевания. При раке яичников отмечен умеренный рост заболеваемости на 8,7% (1.3).

Выводы. Анализ повозрастной заболеваемости гинекологическим раком свидетельствует о «омоложении» патологии, наиболее интенсивно растет заболеваемость РШМ в возрастных группах до 30 лет и 30–39 лет. При раке эндометрия и РЯ отмечен рост заболеваемости в интервале 40–49 лет в два раза .

Смертность от ЗНО гинекологической сферы за период с 2000 г по 2015 г. стабильно снижается, что обусловлено современными методиками лечения с применением новейших химиотерапевтических препаратов. Пик смертности приходится на возрастную группу 60–69 лет.

Основная задача продолжить работу по раннему выявлению и диагностике онкологической патологии.

Клинико-лабароторная оценка больных с нейроэндокринными опухолями по материалам ведения общеинститутского регистра

Трифанов В.С.

Место работы: *ФГБУ РНИОИ, г. Ростов-на-Дону*

e-mail: *trifan1975@yandex.ru*

Цель исследования. Дать оценку и оценить клиническую значимость уровней ряда нейроэндокринных продуктов в сыворотках больных НЭО различных органов.

Материалы и методы. В сыворотках онкологических больных и здоровых доноров ИФА-методом определяли уровни NSE, ProGRP и хромогранина А. Всего исследовано 90 проб, из них 59 проб больных с НЭО, среди которых были больные мелкоклеточным раком легкого (МРЛ, n=30), колоректальным раком (КРР, n=14), раком желудка – (РЖ, n=10), поджелудочной железы (РПЖ, n=4). Для контроля были взяты сыворотки здоровых лиц (n=10), а также больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ, n=11) и колоректальным раком без НЭО-компонента (n=11).

Результаты. Из 30 больных МРЛ уровень NSE был повышен только у 7, при этом он в 7 раз превышал показатели доноров и в 5 раз – показатели больных НМРЛ. Количество хромогранина А было повышено у 10 больных МРЛ, а содержание ProGRP – у 16 больных. Последнее оказалось в 29 раз выше, чем у доноров и в 32 раза выше, чем при НМРЛ, а уровень хромогранина А не отличался от показателей больных НМРЛ, хотя был в 14 раз выше, чем у доноров.

Из 14 больных с НЭО КРР уровень NSE был повышен у 3-х, будучи в 2.8 раз выше, чем у доноров и при не-НЭО КРР. Показано повышение уровня хромогранина А у 5 больных (в 16 раз выше донорских показателей и в 3 раза выше, чем у больных с КРР без НЭО-компонента), а значения ProGRP находились в пределах нормы у всех больных КРР.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Из 9 больных с НЭО РЖ уровень NSE и хромогранина А был повышен у 2-х больных, ProGRP – у 1; из 4-х больных РПЖ у 1 больного был повышен уровень хромогранина А, а уровни остальных маркеров были в пределах нормы.

По всем показателям отмечена широкая индивидуальная вариабельность данных, однако, все указанные различия были статистически значимы.

Выводы. Для МРЛ наиболее информативным оказался сывороточный уровень ProGRP, а не NSE, как это принято считать, а для НЭО-КРР – уровень хромогранина А; тем не менее, эти показатели повышены у половины или менее больных.

Онкологическая осведомленность молодежного населения

Кутуков В.В., Объетанова Ю.О., Гресь А.И., Чаркина Е.С., Филиппова В.М.

Место работы: *ГБУЗ АО ООД, г. Астрахань*

e-mail: *kutukov2006@mail.ru*

Рост заболеваемости раком различных локализаций, высокая смертность от данной патологии, а также сохраняющийся высокий процент выявляемости пациентов со злокаче-ственными новообразованиями на запущенных стадиях свидетельствуют о необходимости разработки программы по профилактике рака.

Даже не смотря на современные, постоянно развивающиеся методы диагностики, онкологические заболевания продолжают диагности-роваться на поздних стадиях, потому что многие заболевания длительно текут бессимптом-но. Трудности ранней диагностики заключаются в позднем проявлении симптоматики. По-вышенное внимание к проблемам онкологии – это одна из характерных черт системы здравоохранения и социального развития всех развитых стран.

Прежде всего это связно с устойчивой тенденцией роста заболеваемости онкопатологией, которая на сегодняшний момент достигала неутешительных показателей, и в ближайшем будущем будет стремительно нарастать. Многочисленные научные исследования, проводимые в последнее время, показали, что риск возникновения рака в определенной мере зависит от образа жизни людей, связанного с воздействием внешних и внутренних канцерогенных факторов.

Среди внешних факторов чаще всего в черный список попадает курение, злоупотребление алкоголем, неправильное питание, уровень инсоляции. Среди остальных условно менее значимых, но не менее опасных, является опасная профессия, необоснованное использование лекарственных препаратов без назначения врача, репродуктивная и сексуальная активность. Поскольку образ жизни можно изменить, в отличии от наследственной предрасположенности или уровня загрязненности окружающей среды, то выше перечисленные причины являются устранимыми.

Цель. Основной целью профилактики и борьбы против рака является снижение забо-леваемости и смертности от этой болезни и улучшение качества жизни больных раком и их семей. Наиболее эффективным инструментом для заполнения пробела между теоретически-ми знаниями и практической деятельностью для достижения этой цели служит наличие про-граммы повышения онкологической настороженности населения.

Методы и материалы. В 2012 году на базе кафедры онкологии с курсом лучевой те-рапии и лучевой диагностики Астраханской государственной медицинской академии сфор-мирован отряд «Остров Добра и Надежды», занимающийся повышением онкологической грамотности молодежного населения г. Астрахани и Астраханской области. В состав отряда входят врачи-интерны кафедры, клинические ординаторы, студенты старших курсов Астра-ханской медицинского университета.

Работая в онкологическом диспансере, участники от-ряда ежедневно сталкиваются с больными людьми, которые могли бы избежать своего диа-гноза, если бы были вовремя проинформированы по данной проблеме. Учитывая «омоло-жение» рака, было принято решение о создании программы по повышение онкологической настороженности молодежи. Аудитория, на которую рассчитана программа, это молодые люди в возрастной группе от 17 до 30 лет.

Это студенты ВУЗов и ССУЗов немедицинских специальностей г. Астрахани. В программу отряда помимо освещения онкологических во-просов, входит также популяризация здорового образа жизни, что должно быть актуально для молодежной среды. Форма, в которой преподнесена информация для слушателей, – это короткие лекции по профилактике самых часто встречаемых локализаций онкологических заболеваний: рака кожи, рака слизистой полости рта, рака молочных желез, рака легких, ра-ка желудка, рака шейки матки.

Для улучшения усвоения полученной информации лекции опираются на визуальные образы и сопровождаются показом слайдов с различными темати-ческими иллюстрациями, манекенами, наглядными пособиями, видеороликами, помогаю-щими слушателям усваивать содержание лекции как единое целое. Аудитории также инте-ресна сама структура лекций.

Перед выступлением и в конце встречи слушателям в аудито-рии раздаются анонимные анкеты, задача которых заключается в определении исходного уровня знаний по проблемам онкологии перед выступлением, и в конце – для уточнения степени усвоения полученной в ходе лекции информации.

Конечно же, программа, адаптированная для студентов немедицинских специальностей, начинается с общих вопросов онкологии, так как молодые люди чаще всего знают, что это один из самых страшных диагнозов, но не знают почему. Так как организация такого рода мероприятий происходит с согласования руководителей ВУЗов и ССУЗов, в стенах которых будут проведены программы повышения онкологической настороженности населения, то на выступлениях всегда присутствует профессорско-преподавательский состав, организаторы встречи, руководители факультетов или заведующие отделениями.

В ходе выступления участники отряда в развернутой форме рассказывают о причинах развития злокачественных новообразований, факторах риска, симптоматике как самих онкологических заболеваний, так и фоновых и предраковых заболеваний, профилактике различных заболеваний, в том числе и онкологических, профессиональных болезнях. Особое внимание уделяется методам самообследования.

В конце выступления участники отряда используют психологический прием «жирной эмоциональной точки» – проводят викторину с аудиторией. В викторине задаются вопросы по прочитанной лекции, а за правильные, четко сформулированные ответы слушатели получают различные фрукты. Так как о пользе здорового питания и отказа от вредных привычек говорится в каждом разделе нашей программы независимо от темы. В конце каждого выступления, какая бы ни была аудитория, всегда возникает большое количество вопросов, что свидетельствует о востребованности темы лекции слушателями и актуальности проблемы.

Результаты. В период с 2012 по 2015г отряд побывал во всех высших и средних специальных учебных заведениях г. Астрахани. Программу повышения онкологической настороженности населения прослушало около1736 человек.

При анализе задаваемых вопросов выявлено, что 73% связано с воздействием профессиональных факторов на воз-

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОНКОПСИХОЛОГИЯ

никновение онкологических заболеваний и наследования онкопатологии; 9% вопросов было задано по законодательной базе защиты прав пациентов со злокачественными новообразованиями.

Несомненный интерес вызывала возможность влияния инсоляции на возникновение онкологических заболеваний кожных покровов – 18%. С помощью клинических данных, статистической информации, наглядных макетов, муляжей и манекенов все вопросы были объяснены.

При повторном анонимном анкетировании после выступления отряда «Остров Добра и Надежды» выявлено, что уровень осведомленности аудитории значительно повысился – 1614 (93%) слушателя после прослушивания программы имеют представление о первых признаках онкологических заболеваний и способах профилактики рака. 1215 (70%) респондентов заявили о желании знать больше об онкологических заболеваниях и о способах профилактики рака; а 1510 (87%) опрошенных хотели бы получить профессиональную консультацию онколога в ближайшее время. 1684 (97%) респондента отметили доступность подачи информации.

Заключение. Молодежное население возрастной категории 17–30 лет проявляет интерес к проблемам онкологии. Раннюю профилактику следует проводить не только среди групп риска, а тотально и повсеместно, особенно в молодежной среде. Следует популяризировать способы профилактики онкологических заболеваний, осведомлять о настораживающих факторах.

Необходима разработка и внедрение программ по повышению онкологической осведомленности молодежи, что позволит снизить выявление онкопатологии на запущенных стадиях. Профилактика представляет собой наиболее целесообразную с экономической точки зрения долгосрочную стратегию борьбы против рака. Профилактические мероприятия эффективны вдвойне, поскольку они также способствуют профилактике других хронических болезней, развитие которых обусловлено теми же факторами риска.

Современные аспекты деятельности медицинских сестер на различных этапах онкологической помощи. Экстравазация препаратов при проведении лекарственного противоопухолевого лечения

Кудякова Л.В., Курмуков И.А.
Место работы: *ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина, , г. Москва*
e-mail: *89686476147 homutovaliliya@mail.ru.*

Экстравазация лекарственного средства (ЭЛС) – это непреднамеренное попадание в окружающий сосуд мягкие ткани вводимого внутривенно лекарственного вещества. ЭЛС является серьезным осложнением, требующим особого внимания со стороны медицинских работников, участвующих в проведении внутривенных инфузий и инъекций, поскольку может сопровождаться тяжелыми поражениями мягких тканей. При ЭЛС нередко приходится проводить длительное лечение по поводу воспалительных или некротизирующих изменений мягких тканей; иногда требуется проведение некрэктомии и проведение хирургических вмешательств на сухожилиях; увеличивается потребность в обезболивающих препаратах; задерживается проведение очередного курса противоопухолевого лечения. Частота ЭЛС при проведении противоопухолевого лечения точно неизвестна, но напрямую связана с качеством оказания медицинской помощи в конкретном медицинском учреждении. Каждый день в мире проводится более миллиона внутривенных введений различных препаратов. Примерно 10% от этих внутривенных введений, т. е. более 100000, приходится на противоопухолевые препараты. Как и во всем мире, в нашей стране большая часть противоопухолевых препаратов вводится пациентам через периферические вены. Свести до минимума негативные последствия и осложнения этих процедур чрезвычайно важно, как для пациентов, так и для системы здравоохранения в целом. Непосредственное введение противоопухолевых препаратов осуществляется медицинскими сестрами. Соответственно этому медицинские сестры играют самую важную роль в профилактике, раннем обнаружении и первичном лечении при ЭЛС. Цель представляемого доклада состоит в том, чтобы медицинские сестры узнали, что такое экстравазация, научились ее выявлять (распознавать), по возможности избегать, а в случае возникновения – принимать адекватные меры по первичной помощи и дальнейшему лечению. Описываются причины и факторы риска ЭЛС; симптомы ЭЛС и её отличие от инфузионных реакций; последствия экстравазации различными типами лекарственных средств; меры профилактики; применимость различных методов лечения ЭЛС и использование антидотов.

Ключевые слова: противоопухолевое лечение, экстравазация лекарственных средств, профилактика осложнений.

Использование аланил-глутамина в комплексном лечении антибиотик-ассоциированной диареи тяжелого течения

Обухова О.А., Курмуков И.А., Кашия Ш.Р.
Место работы: *ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва*
e-mail:

Введение. Антибиотик-ассоциированная диарея (ААД) является одним из значимых осложнений антибиотикотерапии, может приводить к тяжелой дегидратации, развитию системного воспалительного ответа и необходимости интенсивного многокомпонентного лечения.

Цель исследования. Оценить эффективность парентерального использования аланил глутамина в комплексном лечении острой формы ААД тяжелого течения у госпитализированных онкологических больных.

Материалы и методы. Обследовано 48 пациентов (20 мужчин) в возрасте от 58 до 72 лет с различной опухолевой локализацией, у которых в течение 2–8 недель после проведения антибактериальной терапии появилась диарея (10–15 раз/сут.), не связанная с лекарственным мукозитом и осложнившаяся развитием дегидратации. Больные случайным образом были разделены на 2 группы. Всем больным после восстановления водно-электролитного баланса инфузией кристаллоидов назначалось краткосрочное полное парентеральное питание (ППП). Больные основной группы (ОГ) с первых по четырнадцатые сутки внутривенно получали аланил глутамин в дозе 0,4 г/кгМТ в сутки. При уменьшении количества дефекаций до 3–4 раз в сутки дополнительно назначалось энтеральное сипинговое питание. На 7–8 сутки ППП прекращалось, больные переводились на специализированную диету с дополнительным приемом питательной смеси в течение 2–3 дней. На 10–11 сутки дополнительное энтеральное питание отменялось, больные переводились на диетическое питание с назначением пробиотиков. Лабораторное обследование включало проведение бактериологического исследования кала на наличие токсинов A/B Cl. difficile и патогенной кишечной группы. В день поступления, на 7 и 14 день лечения оценивались: тяжесть состояния

РАК ЛЕГКОГО

по шкале APACHE II, индекс массы тела (ИМТ), концентрация общего белка, альбумина, электролитов (калий, натрий, ионизированный кальций, магний, органические фосфаты), функциональные пробы печени в сыворотке крови, азотемия. Фиксировалась длительность диареи (стул 4 и более раз за сут.). Частота рецидива оценивалась через 28 дней. Статистическая обработка данных проведена при помощи статистической программы «Биостат 4.0». Данные представлены как среднее значение ± стандартное отклонение. Для оценки статистических различий был использован двусторонний критерий Стьюдента и критерий Кси-квадрат.

Результаты. Тяжесть состояния по шкале APACHE II при поступлении составила 11,2±2,8 (ОГ) и 10,9±2,3 (контрольная группа, КГ) балла, p>0,05. Пациенты обеих групп достоверно не различались на всех этапах исследования ни по лабораторным показателям, ни по шкале тяжести состояния, ни по ИМТ. Длительность диареи составила 3,71±1,06 и 4,75±1,51 дня в ОГ и КГ, соответственно, p<0,05. Частота рецидивов составила 4,2% и 12,5% в ОГ и КГ, соответственно, p=0,04.

Выводы. Парентеральное применение высоких доз аланил глутамина в течение двух недель способствует сокращению длительности ААД и уменьшает частоту ее рецидивов.

Катетеризация подмышечной вены в качестве центрального венозного доступа у онкологических больных

Пронина А.М., Курмуков И.А., Кашия Ш.Р.
Место работы: *ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва*
e-mail: *belmar9@yandex.ru*

Актуальность. Традиционный вариант центрального венозного доступа у онкологических больных – это катетеризация яремной, подключичной или бедренной вен. Катетер может устанавливаться либо по анатомическим ориентирам, либо с использованием методов медицинской визуализации, рентгеновского или ультразвукового.

Методы медицинской визуализации снижают риск непосредственных осложнений катетеризации вен. Использование ультразвуковой визуализации при катетеризации подключичной вены ограничено ее расположением. В противоположность этому подмышечная вена (непосредственным продолжением которой является подключичная) хорошо доступна при ультразвуковом исследовании.

Задачи. Определение частоты успешности и непосредственных осложнений при центральной катетеризации через подмышечную вену.

Материалы и методы. В простое проспективное исследование, проводившееся с 11.2014 по 06.2016 г., включено 55 пациентов ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, нуждавшиеся в катетеризации центральной вены. Двоим пациентам катетеризация проводилась многократно. Медиана возраста составила 55 (от 18 до 78) лет; мужчин было 38, женщин – 17. Девять пациентов получали лечение по поводу злокачественных лимфопролиферативных заболеваний, 46 – по поводу солидных опухолей.

У 6 пациентов отмечалась тромбоцитопения 3–4 ст (NCIC–CTC). Все катетеризации проводились по методу Сельдингера. В исследовании использованы катетеры компании Arrow (США), одно- или двухпросветные, либо порт-системы компании B. Braun (Германия). Для визуализации катетеризируемых сосудов использовали ультразвуковой аппарат Bard Site Rite Vascular Access 5 (США), оснащенный линейным датчиком с частотой 5–11 МГц.

Для процесса имплантации в онлайн режиме использовался набор Needle Guide Kit (Bard access Systems, США), в состав которого входил стерильный чехол, стерильный гель и набор направляющих для пункционных игл. Методика катетеризации описана нами ранее [1]. Все катетеризации, включенные в исследование, осуществлялись одним врачом, имеющим достаточный опыт катетеризаций вен как под ультразвуковым контролем, так и по анатомическим ориентирам.

Результаты. Пункцию подмышечной вены проводили либо после предварительной ультразвуковой визуализации (47 попыток), либо под непосредственным ультразвуковым контролем (14 попыток). Подмышечную вену удалось пунктировать во всех случаях (61 попытка) у всех 55 пациентов. Катетеризация центральной вены подмышечным доступом была успешной в 53 случаях из 61 (87% успешных катетеризаций). Катетеры были установлены в 49 случаях, в четырех – имплантированы порт-системы. Причинами безуспешной катетеризации были: двойной прокол стенок с развитием периваскулярной гематомы и уменьшением диаметра вены (2); непреодолимое препятствие при проведении проводника далее 5 см от места пункции стенки сосуда (4); в 2 случаях при контрольном ультразвуковом исследовании катетер располагался в яремной вене и был удален. Во всех случаях безуспешной катетеризации подмышечной вены сосудистый доступ обеспечивался либо через яремную (5), либо через подключичную (3) вену.

Непосредственные осложнения отмечены только в трех случаях успешной катетеризации подмышечной вены: непреднамеренная пункция артерии – 1; образование подкожной гематомы – 2. Во всех случаях кровотечение было остановлено кратковременным прижатием и не рецидивировало.

Отсроченные осложнения зафиксированы в 8 случаях: катетер-ассоциированная инфекция кровотока (4), инфекции мягких тканей области стояния катетера (1), тромбоз подмышечной вены с переходом на подключичную (1), внутрипросветный тромбоз катетера (1) и повреждение внешней части катетера (1).

Выводы. Выбор подмышечной вены для формирования центрального венозного доступа характеризуется высокой частотой успешной катетеризации (87%), низкой частотой (менее 6%) и простым контролем непосредственных осложнений. Катетеризация подмышечной вены под ультразвуковым контролем является хорошей альтернативой другим методам формирования сосудистого доступа у пациентов с высоким риском тяжелых геморрагических осложнений и, при соблюдении методики катетеризации, никогда не приводит к ранению легкого и крупных нервов.

Литература:

1. Пронина А.М., Курмуков И.А., Обухова О.А., Кашия Ш.Р. Катетеризация подмышечной вены под ультразвуковым контролем. Вестник интенсивной терапии. 2014; № 4: 60–64.

Иммунный статус больных аденокарциномой (АК) легкого при адъювантной химиоиммунотерапии с использованием IFN-γ

Пыльцин С.П., Златник Е.Ю., Лазутин Ю.Н., Закора Г.И., Айрапетова Т.Г., Чубарян А.В., Харитонова А.П.
Место работы: *Ростовский научно-исследовательский онкологический институт. г. Ростов-на-Дону.*
e-mail: *pylserg@yandex.ru*

Цель. Проведение оценки динамики иммунного статуса при включении IFN-γ в адъювантную лекарственную терапию больных АК легкого.

РАК ЛЕГКОГО

Материалы и методы. Появление доступных для клинического применения рекомбинантных цитокинов открывает новые возможности для разработки и исследования биотерапевтических методик адьювантного лечения. Характерный профиль активности и токсичности IFN-γ (Ингарон. Фармаклон. Москва) делает его логичным кандидатом для совместного использования с цитотоксическими препаратами с целью повышения эффективности адьювантного лекарственного лечения. В исследование включено 63 пациента с морфологически верифицированными I–$5IIA стадиями АК. Средний возраст составил 59 лет. Мужчин было-42 (66,7%), женщин-21(33,3%). Больные были рандомизированы на две группы сопоставимые по основным антропометрическим и клиническим критериям. Основная – 33 пациента, адьювантная химиоиммунотерапии (АХИТ) с включением IFN-γ. После пневмонэктомии АХИТ в режиме: карбоплатин – AUC=5 в 1 день и этопозид –100 мг/м^2 в 1, 3, 5 дни; IFN-γ – 500 тыс. МЕ/м^2, но не более 1 млн. МЕ на одно введение во 2,4, 6 дни. После лобэктомий карбоплатин заменялся на цисплатин-100 мг/м^2 в 1-й день. Контрольная группа 30 больных, адьювантная химиотерапия в тех же режимах, но без применения IFN-γ. Проведено по 3 курса адьювантной терапии. При изучении показателей 3-х летней бессобытийной выживаемости методом Каплана – Майера, выявлена выраженная тенденция к улучшению показателей бессобытийной выживаемости в основной группе на 19% (p=0.066). Оценку иммунного статуса проводили до начала адъювантного лечения, т. е. через 21 день после операции (в этот срок иммунный статус считали исходным) и после завершения курса в сроки, когда по данным общего анализа крови происходило восстановление лейкоцитов к нормальным значениям, обычно к началу следующего курса лекарственного лечения. Базовые данные о состоянии иммунной системы получены в результате обследования 56 клинически здоровых лиц обоего пола, давших добровольное согласие на выполнение иммунограммы.

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

Проведение трех курсов АХИТ в основной группе вызвало увеличение показателя количества CD4+ лимфоцитов до 36,6±0,5 по сравнению с контрольной группой – 30,6±0,7 (P<0,05). Уровень CD8+ клеток постепенно снижался у больных основной группы и нарастал в контрольной группе 25,2±0,6 и 31,9±0,6% соответственно (P<0,05). При этом уровень Т-лимфоцитов в основной группе составил 54,5±0,7 против 52,5±0,7% в контрольной группе; P<0,05).

Вывод. В целом, проведение адьювантной химиоиммунотерапии с введением экзогенного рекомбинантного ИНФ-гамма ингарона позволило добиться устойчивого влияния на иммунный статус пациентов, характеризовавшегося нормализацией основных показателей клеточного иммунитета за исключением стойкого подавления активности CD56+клеток- естественных киллеров, эффекторов врожденного иммунного ответа, постоянно наблюдавшейся и при проведении полихимиотерапии. Наиболее важным, на наш взгляд проявлением иммунного действия ИНФ-гамма явилась ликвидация CD4+ -лимфоцитарной супрессии, т. к. полноценное функционирование субпопуляций Т-лимфоцитов хелперов обеспечивает регуляцию адаптивного клеточного иммунного ответа в виде его пролонгации, которая весьма необходима для действенного контроля микрометастатической фазы опухолевой болезни.

Эндоскопическая фотодинамическая терапия рака легкого

Легостаев Владислав Михайлович, Бабенков О.Ю.
Место работы: *Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, г. Ростов-на-Дону*
e-mail: *oncoendo@aaanet.ru*

Цель исследования. Изучить эффективность фотодинамической терапии (ФДТ) при раке легкого.

Материалы и методы. В отделении эндоскопии РНИОИ ФДТ проведена 17 пациентам в возрасте 30–70 лет. Мужчин было 88%(15), женщин – 12%(2). Показаниями к проведению ФДТ рака легкого являлись: реканализация трахеобронхиального дерева (самостоятельно или в сочетании с АПК), неэффективность химиолучевого лечения, ранний рак легкого. ФДТ применялась при следующей локализации и распространенности опухолевого процесса: рак трахеи 6%(1); билатеральный рак 6%(1); рак одного легкого 53%(9), из них рак правого легкого – 18%(3), рак левого легкого 35%(6); рак легкого с переходом на трахею 24%(4); рак единственного легкого 6%(1); рецидив рака культи левого главного бронха 6%(1).

Распределение по гистологическому строению: плоскоклеточный рак 82%(14), мелкоклеточный рак 12%(2) аденокарцинома 6%(1). Всего проведено 67 курсов ФДТ, 1–15 курсов на пациента. В 53%(9) случаях выполнялась только ФТД, в 35%(6) ФДТ с аргоно-плазменной коагуляцией (АПК), в 12%(2) ФДТ с АПК выполнялась после стентирования трахеобронхиального дерева непокрытыми самораспрявляющимися нитиноловыми стентами. Как самостоятельный метод радикальной терапии ФДТ выполнялась в 12%(2) случаев (1 малый билатеральный рак, 1 ранний рецидив рака культи верхнедолевого бронха левого легкого).

ФДТ проводили с через 2–3 ч. после внутривенного капельного введения Фотодитазина (Россия) в дозе 1,4 мг/кг массы тела больного. Облучение выполнялось с помощью излучающего лазера (662 нм) Лахта Милон (Россия), гибких световодов с цилиндрическими диффузорами длиной 1–3 см и/или микролинзы. В 12%(2) случаях ФДТ выполнялась в импульсном режиме, в 88%(15) – в непрерывном режиме, при мощности излучения Рв=300–1000 мВт до достижения плотности энергии Ws=70–350 Дж/см^2. Повторные курсы ФДТ выполнялись после контрольной бронхоскопии чрез 3–4 недели. При многокурсовой ФДТ интервал между сеансами был 4–6 недель.

Результаты. Максимальный срок наблюдения больных составил 13 мес. После проведённой ФДТ полный эффект, достигнут в 12%(2) случаях, частичный эффект (уменьшение опухоли на 50% и более) – в 82%(14), без эффекта – в 6%(1). Осложнения 6%(1): рубцовая стриктура левого главного бронха, сформировалась у пациента после 4-го курса ФДТ, что потребовало АПК реканализации бронха.

Выводы. При распространенных формах рака легкого ФДТ является высокоэффективным и безопасным методом паллиативной помощи, продлевающей срок жизни пациентов и ее качество; При ранних раках возможно применение ФДТ в качестве радикального метода лечения, особенно у функционально неоперабельных больных; У больных раком легкого с исчерпанными возможностями химиолучевого лечения ФДТ может быть рекомендована как основной метод лечения, независимо от гистологической формы и распространенности процесса.

НЕЙРООНКОЛОГИЯ

Производные оксида азота у больных с одиночными и множественными метастазами в головной мозг

Горошинская И.А., Нескубина И.В., Шалашная Е.В., Сурикова Е.И., Качесова П.С., Немашкалова Л.А., Росторгуев Э.Е.
Место работы: *ФГБУ РНИОИ Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону*
e-mail: *neskubina.irina@mail.ru*

Цель. Изучить содержание производных оксида азота в крови больных с одиночными и множественными метастазами в головной мозг.

Материалы и методы. Производные оксида азота в плазме крови определяли спектрометрическим методом при следующих длинах волн: пероксинитрит – 302 нм, нитрозилгемоглобин – 2 пика при 418 нм и 545 нм, нитрозоглутатион – 338 нм, нитротирозин 438 нм.

Результаты. Представлены результаты исследования производных оксида азота (пероксинитрит, нитрозилгемоглобин, нитрозоглутатион, нитрозотирозин) у 33 больных с множественными и одиночными метастазами в головной мозг. Все больные имели IV стадию заболевания с различной локализацией первичного очага. Полученные данные были распределены в зависимости от количества метастазов в головной мозг: 20 больных – с одиночными метастазами, 13 больных – с множественными метастазами.

При исследовании уровня пероксинитрита было выявлено его повышение у всех больных с церебральными метастазами. В группе больных с одиночными метастазами в головной мозг значения данного показателя были на 37% выше нормы, а у больных с множественными метастазами на 112%. При этом уровень пероксинитрита в группе больных с множественными метастазами на 55% выше, чем в группе больных с одиночными метастазами.

Содержание нитрозилгемоглобина в группе больных с одиночным метастазом в головной мозг по двум пикам (418 нм и 545 нм) находилось в пределах нормальных величин. У больных с множественными метастазами оба пика нитрозилгемоглобина превышали как норму (на 83,5% и 73,7%), так и значения у больных с одиночным метастазом в головной мозг (на 124,7% и 53,6%).

Увеличение уровня NO-глутатиона характерно только для больных с множественными метастазами, по сравнению с донорскими величинами на 51,1% и на 31% относительно значений в группе больных с одиночными метастазами. Изменения содержания NO-тирозина в обеих группах больных носили не достоверный характер.

Заключение. Таким образом, содержание пероксинитрита, нитрозилгемоглобина и NO-глутатиона нарастает по мере увеличения метастатического поражения головного мозга. Выявленное увеличение производных оксида азота может обуславливаться гипоксией головного мозга, связанной с замещением здоровой ткани опухолевой.

Мультимодальный подход к лечению: интраоперационная лучевая терапия глиальных опухолей

Князев С.М.[1], Екимов А.А.[1], Асеев Н.И.[1], Вальков М.Ю.[2]
Место работы: *[1]ОКБ ХМАО Югры Окружной онкологический центр г. Ханты-Мансийск; [2]ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск*
e-mail: *sergey28.76@mail.ru*

Задачи исследования. Оценка эффективности интраоперационной лучевой терапии на аппарате INTRABEAM.

Цель. Оценка непосредственных результатов лечения.

Материалы и методы. На сегодняшний день принятая методика лечения глиобластомы является оперативное лечение(желательно в максимальном объеме), далее химиолучевая терапия. Средняя продолжительность жизни составляет менее 6–8 месяцев, без лечения.

Возможность проведения интраоперационной лучевой терапии на аппарате INTRABEAM, в нашем центре появилась в 2016 г.Это инновационная мобильная методика, позволяющая проводить концентрированное и точно сфокусированное облучение в области операционного поля, применение изотропного низкоэнергетических (кВ) рентгеновских лучей, поставляемых сферических аппликаторов, обеспечивая оптимальные свойства облучения в резекция полости. INTRABEAM применяется непосредственно во время операции, уничтожая оставшиеся опухолевые клетки, сразу же после удаления основной опухолевой массы. Непосредственно после удаления опухоли и гистологического подтвержения, в полость устанавливался сферический аппликатор, далее проводился физический расчет и предписание дозы 14 Гр на 2 мм от края резекции. Сеанс облучения занимал 20–30 минут. Через 2–3 недели после операции проводилась конформная лучевая терапия, планирование по МРТ Т 1 и Т 2, CTV с отступом 1,5 см от края резекции и химиотерапия Темодал 75 мг/м^2.

С июня по сентябрь 2016 г, проведено лечение двум пациентам. Объем удаления опухоли 95–98%.МРТ контроль через 4 недели после лечения без признаком наличия опухоли.

Результат: МРТ контроль через 4 недели после лечения без признаком наличия опухоли. Пациенты живы. Неврологического дефецита не наблюдается.

Выводы. Необходимо более длительное время наблюдения для оценки результатов лечения.

Лечение больных с метастазами рака почки в головной мозг

Куржупов М.И., Зайцев А.М., Потапова Е.А., Кирсанова О.Н.
Место работы: *МНИОИ им. П.А.Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, г. Москва*
e-mail: *kmim@mail.ru*

Введение. Частота встречаемости метастазов (МТС) в головном мозге у больных почечноклеточным раком (ПКР) варьирует от 2 до 17%. МТС в головном мозге всегда ассоциируются с плохим прогнозом. Лекарственное лечение в изолированном варианте в данном случае неэффективно.

Цель исследования. Оценить отдаленные результаты лечения больных с МТС в головном мозге, выявить факторы, влияющие на выживаемость этих больных.

Материалы и методы. В исследование включили 45 больных ПКР с МТС в головной мозг, которым выполнили микрохирургическое удаление МТС в период 2009–2015 гг. Средний возраст составил 57,2 ± 8,3 года (42–77 лет). Субтенториальную локализацию МТС выявили у 10 (22,2%) больных, у 35 (77,8%) пациентов были поражены полушария большого мозга. Экстракраниальные МТС выявили у 29 (64,4%) пациента, наиболее часто диагностировали МТС в легкие и кости. У 14 (31,1%) больных выявили более одного и у 2 (4,4%) пациента – 9–10 внутричерепных очагов.

Результаты. Медиана времени наблюдения составила 17 (1–96) месяцев. Послеоперационный период в 1 случае (2,2%) осложнился острой гематомой ложа удаленной опухоли, гемотампонадой желудочков, что, после серии реопераций стало причиной смерти больной. В послеоперационном периоде таргетную терапию получили 26 (57,7%) пациентов, облучение всего головного мозга или стереотаксическую радиохирургию провели 7 (17%) больным, под динамическим наблюдением находились 10 (22,2%) пациентов. За время

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

наблюдения умерло 30 (66,6%) больных, в результате прогрессирования заболевания – 23 (51,1%), от других причин – 7 (15,5%) больных. Только у 9 (20,0%) из 30 умерших пациентов причиной смерти являлось интракраниальное прогрессирование.

Повторные операции в связи с интракраниальным прогрессированием опухоли выполнили 7 (15,5%) больным, у 2 (4,4%) в связи с появлением новых очагов, у 5 (11,1%) по поводу рецидивов. Медиана выживаемости без прогрессирования составила 11,2 (1–60) месяцев; медиана общей выживаемости – 13,7 (1–96) месяцев и опухолево-специфическая выживаемость (ОСВ) – 16 месяцев. При проведении регрессионного анализа по Коксу выявлено достоверное влияние на ОСВ таких факторов, как RPA-класс (p = 0,016); степени злокачественности опухоли (p=0,004).

Тенденция к улучшению ОСВ также найдена в зависимости от радикальности удаления внутримозговой опухоли (p=0,08), проведения таргетной терапии после операции (p=0,09), временем, между выявлением первичного очага и метастазированием в головной мозг (p=0,05), нефрэктомией в анамнезе (p=0,04), а также группы прогноза по критериям MSKCC (p = 0,08). При оценке влияния на ОСВ больных наличия экстракраниальных метастазов, количества МТС в головном мозге и проведения таргетной терапии до операции достоверной зависимости не выявлено.

Вывод. Хирургическое лечение солитарных МТС ПКР улучшает качество жизни этой неблагоприятной прогностической группы пациентов и создает условия для их дальнейшего лечения.

Радиохирургическое лечение метастазов в головной мозг рака почки. Результаты Восточно-европейского ретроспективного исследования

Банов С.М.

Место работы: *Центр Гамма нож, г. Москва*

e-mail: *smbanov@gmail.com*

Цель исследования. Изучить общую выживаемость, частоту интракраниальных рецидивов у больных раком почки с метастазами в головной мозг (МГМ) после радиохирургического лечения (РХ).

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включены 363 пациента с диагнозом рак почки с метастазами в головной мозг, получивших РХ лечение в центре Гамма нож (Россия, Москва, n=145), в госпитале Na Homolce (Прага, Чехия=218). В исследуемой популяции было 112 женщин и 251 мужчина. Средний возраст 60 лет (29–86), среднее число МГМ – 3(1–30). Операция на головном мозге проведена у 73 пациентов, нефрэктомия – у 262 пациентов, повторная радиохирургия – у 90 пациентов, облучение всего головного мозга – у 13 пациентов. В качестве клинических факторов прогноза, возможно ассоциированных с общей выживаемостью, исследованы: пол (мужчины в сравнении с жен.), возраст (≤60 лет в сравнении с >60 лет), функциональный статус (индекс Карновского ≥80 в сравнении с <80), время до развития МГМ после первичного лечения (≤12 мес. в сравнении с >12 мес.), число метастазов в головном мозге (4 и более в сравнении с 3 и менее), экстракраниальные метастазы (наличие в сравнении с отсутствием). В качестве лечебных факторов, ассоциированных с общей выживаемостью исследованы хирургическая резекция МГМ (есть в сравнении с нет), нефрэктомия (есть в сравнении с нет), повторная радиохирургия в случае интракраниального рецидива (есть в сравнении с нет), и облучение всего головного мозга (есть в сравнении с нет).

Результаты. По результатам многофакторного анализа с лучшей выживаемостью ассоциирован высокий функциональный статус (индекс Карновского ≥80, ОР=0,58;95% ДИ 0,43–0,78; p=0,0004). С худшей выживаемостью ассоциированы: наличие экстракраниальных метастазов (ОР=1,53;95% ДИ 1,15–2,03; p=0,0033) и развитие МГМ в течение 12 мес после первичного лечения заболевания (ОР=1,50;95% ДИ 1,14–1,89; p=0,0035).

Лечебные методики, ассоциированные с лучшей общей выживаемостью, являются наличие операции на головном мозге (ОР=0,58;95% ДИ 0,38–0,88; p=0,00113) и проведение повторной радиохирургии в случае развития интракраниальных метастазов (ОР=0,59;95% ДИ 0,38–0,88; p=0,0026).

Выводы. Факторами прогноза лучшей выживаемости являются: высокий функциональный статус на момент проведения радиохирургии и позднее (более 12 мес. от первичного лечения) развитие МГМ и отсутствие экстракраниальных метастазов.

Активная лечебная тактика в отношении первичных МГМ или интракраниальных рецидивов ассоциируется с лучшей выживаемостью пациентов этой группы.

Венозный доступ при лечении детей с онкологическими заболеваниями: результаты 10-летнего мультицентрового исследования

Рыков М.Ю., Мень Т.Х., Григорьева Н.А., Уланова А.С., Волыхин И.В., Турабов И.А., Поляков В.Г.

Место работы: *Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина Минздрава России, г. Москва*

e-mail: *wordex2006@rambler.ru*

Цель исследования. Внедрение оптимального венозного доступа при лечении пациентов с онкологическими заболеваниями.

Материалы и методы. В анализ вошли 246 пациентов с онкологическими заболеваниями в возрасте от 2 мес до 17 лет, которым в 2006–2015 гг. было установлено 246 имплантируемых венозных порт-систем (ИВПС).

Результаты. У 42 (17%) пациентов наблюдались различной степени осложнения и технические трудности при установке ИВПС: непреднамеренная пункция общей сонной артерии при пунктировании внутренней яремной вены – в 16 (6,5%), попадание дистального конца проводника катетера порта во внутреннюю яремную вену против тока крови – в 21 (8,5%), попадание дистального конца проводника катетера порта в подключичную вену на стороне пункции – в 12 (4,9%), затруднения при попытке проведения проводника во внутреннюю яремную вену после ее успешной пункции – в 26 (10,6%) случаях.

Осложнения при эксплуатации ИВПС были отмечены у 48 (19,5%) пациентов: инфицирование ИВПС – у 17 (6,9%), из них привели к удалению в 5 (29,4%) случаях, тромбирование ИВПС – у 34 (13,8%), истончение подкожно-жировой клетчатки в области камеры порта – у 2 (0,8%).

Заключение. Отмеченные в нашем исследовании осложнения (75 наблюдений) не были фатальными, в большинстве случаев были предотвратимы и не привели к нарушению протоколов лечения детей с онкологическим заболеваниями. Вместе с тем необходимо дальнейшее обучение среднего медицинского персонала, а также врачей с целью распространения предложенных методик в других российских клиниках и снижения количества эксплуатационных осложнений.

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Первый опыт локальной высокодозной химиотерапии в лечении метастатического поражения легких и плевры у ребенка с опухолью Вилмса

Левченко Е.В., Гумбатова Э.Д., Мамонтов О.Ю., Розенгард С.А.
Место работы: *НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, г. Санкт-Петербург*
e-mail: *gumbatovaelvira@gmail.com*

Цель. Целью исследования стало описание клинического случая успешной химиоперфузии легкого и плевральной полости у ребенка с метастатическим поражением легких при опухоли Вилмса.

Материалы и методы. Больная Ж, 5 лет поступила в детское отделение НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в июне 2016 года. Из анамнеза известно, что в марте 2014 года было обнаружено новообразование правой почки. 07.04.14 – выполнено оперативное лечение по месту жительства – туморнефруретерэктомия справа. Гистологическое заключение – нефробластома, бластемный вариант с прорастанием капсулы почки, сосудов, инвазией в жировую клетчатку. Лимфатические узлы без метастазов. В последующем по поводу нефробластомы справа, III стадии, получала лечение по протоколу SIOP 2003 – проведено 28 недель (винкристин, космеген, доксорубицин). Лечебная программа завершена в декабре 2014 года. В мае 2015 года при проведении профилактической рентгенографии органов грудной клетки выявлены множественные метастазы в легких, первично по данным КТ органов грудной клетки не определявшиеся. Родители самостоятельно обратились в зарубежную клинику, где проведено 4 цикла химиотерапии (циклофосфан, этопозид, карбоплатин, винкристин, доксорубицин), лучевая терапия на оба легких в СОД 15 Гр, высокодозная полихимиотерапия (мелфалан, карбоплатин, этопозид) с ауто-трансплантацией костного мозга. В мае 2016 года на контрольной КТ органов грудной клетки отмечено прогрессирование злокачественного процесса в легких.
В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова 07.06.16 – выполнена торакотомия слева. Интраоперационно при ревизии в нижней доле левого легкого обнаружено два рядом расположенных образования 20х35 мм и субплевральный очаг 3 мм. Выполнена краевая резекция легкого с образованиями. При дальнейшей ревизии в VI сегменте выявлен центрально расположенный узел до 1 см в диаметре, по поводу чего выполнена анатомическая резекция VI сегмента. При ревизии купола диафрагмы на париетальной плевре обнаружено 3 узловых образования от 3 до 5 мм в диаметре. Произведена частичная плеврэктомия в области данных образований. При срочном гистологическом исследовании образований купола диафрагмы выявлено метастатическое поражение плевры опухолью Вилмса. После выключения легкого из кровообращения и канюлирования сосудов выполнена нормотермическая химиоперфузия легкого препаратом космеген в дозе 500 мкг [1,6 мкг/см^3 х 310 см^3(350 – SVI)] в течение 30 минут. Учитывая распространение опухолевого процесса по париетальной плевре произведена гипертермическая химиоперфузия плевральной полости препаратом цисплатин (150 мг) в течение 60 минут.

Результаты. Послеоперационный период протекал гладко. Девочка получала антибактериальную
терапию и кортикостероиды с противоотечной целью. На 2 сутки переведена из ОРИТ, выписана из стационара на 12 сутки. Начата иммунотерапия дендритно-клеточной вакциной. Через 2 месяца выполнена торакотомия справа, удаление 3 патологических очагов из правого легкого. По результатам срочного гистологического исследования опухолевой ткани в удаленных участках не обнаружено, решено химиоперфузию правого лёгкого не выполнять. Продолжает получать иммунотерапию ДК-вакцинами в течение 3 месяцев. При контрольной КТ органов грудной полости данных за опухолевое поражение легких и плевры не получено.

Выводы. У пациентов с лекарственной резистентностью возможности проведения системной полихимиотерапии ограничены в связи с низким ресурсом костного мозга и частыми тяжелыми гематологическими осложнениями. Описываемый случай демонстрирует техническую возможность и безопасность использования локальной химиоперфузии легкого и плевры у предлеченных больных с резистентным течением злокачественного заболевания.

Редкий случай дерматофибросаркомы у ребенка

Молостова О.О., Сенчуров Е.М., Кулева С.А., Артемьева А.С.
Место работы: *ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова», г. Санкт-Петербург*
e-mail: *olga.molostova@gmail.com*

Выбухающая дерматофибросаркома (Dermatofibrosarcoma protuberans) – редко встречающаяся злокачественная опухоль, составляющая примерно 1% от всех сарком и менее 0,1% от всех злокачественных опухолей. Как правило, образование возникает в зрелом возрасте в виде безболезненного, медленно растущего из дермального слоя кожи узла. Но в 6% всех случаев дерматофибросаркома развивается в детском и младенческом возрасте. Учитывая редкость заболевания, диагностика его у детей довольно сложна. Внешний вид образования, зачастую сочетающий в себе признаки нескольких, в том числе доброкачественных образований кожи, затрудняет диагностику и своевременную постановку точного диагноза. На помощь онкологу приходит дерматоскопия – неинвазивный метод, позволяющий выявить важные дополнительные детали в структуре новообразования, не видимые невооруженным глазом. Однако в связи с редкостью заболевания в литературе недостаточно описаны типичные дерматоскопические признаки данной опухоли. Несмотря на медленный рост и низкий потенциал к метастазированию, дерматофибросаркома имеет высокую тенденцию к местному рецидиву. Поэтому точность диагностики, влекущая за собой верный выбор лечебной тактики, представляет на сегодняшний день большую значимость.

Материалы и методы. Представляем описание клинического случая пациентки Д., 15 лет. В декабре 2014 г. девочка отметила появление небольшого образования бледно-коричневого цвета на коже верхней трети левого бедра. Образование постепенно увеличивалось в размерах, в ноябре 2015 г. появился зуд, образование изменило цвет. По месту жительства в декабре 2015 г. проведена тонкоигольная аспирационная биопсия образования. Цитологическое заключение – злокачественное полиморфноклеточное образование, больше данных за веретеноклеточную меланому. При пересмотре цитологических препаратов в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» выявлены многочисленные, преимущественно веретеновидные пигментсодержащие клетки небольшого размера со слабо выраженным полиморфизмом. Диагноз на основании данных цитологического исследования был сформулирован как пигментный невус? Меланома?
При объективном осмотре патологии со стороны внутренних органов не выявлено. По результатам инструментальных обследований данных за наличие опухолевого и метастатического поражения не получено.
Status localis: на коже верхней трети правого бедра визуализируется образование 1,5х2 см, плотное, несмещаемое,

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

безболезненное при пальпации, на поверхности образования визуализируется корочка синюшного цвета. Форма его неправильная, пигментация неравномерная. Кожа вокруг образования не изменена. Регионарные лимфатические узлы не увеличены.

Результаты. Выполнена дерматоскопия при помощи дерматоскопа Heine Delta 20 Plus: выявлены признаки дерматофибромы и голубого невуса. При анализе узора в верхней части образования были отмечены тонкие коричневые ретикулярные линии и несколько маленьких, расположенных по периметру бесструктурных областей телесного цвета – типичная картина дерматофибромы. Кроме этого, дерматоскопически были выявлены асимметрия и бело-голубая вуаль. Бесструктурная голубая область, иначе называемая вуалью, в нижней части образования – специфический признак, по которому образование можно отнести к голубому невусу. В то же время, бело-голубая вуаль – достаточно спорный термин в дерматоскопии. Так, почти все алгоритмы, применяемые в диагностике меланомы (ABCD, 7 пунктов Ардженциано, метод Мензеса) относят бело-голубую вуаль к её существенным особенностям. Асимметрия цвета и узора, наличие признаков сразу двух различных новообразований, поставили под сомнение доброкачественную природу процесса.

Учитывая дерматоскопическую картину, подозрительную на злокачественное образование, было принято решение провести широкое иссечение образования с отступом от края 1,5 см. В январе 2016 г. проведено оперативное лечение в объеме широкого иссечения образования кожи. Гистологическое заключение: в дерме опухоль представлена веретеновидными клетками, формирующими типичный «storiform» паттерн; по периферии – гиалинизированные коллагеновые волокна; определяются аневризмальные пространства без эндотелиальной выстилки, заполненные кровью; очаговые скопления гемосидерина; единичные гигантские многоядерные клетки (сидерофаги) типа клеток Тутона; митозы единичные, некрозы не определяются; границы опухоли нечеткие. Иммуногистохимическое исследование опухолевых клеток: F13a, CD34 (неравномерно) – позитивные, S100-негативные, Ki67 около 5–7%.

Заключение. Основываясь на нашем наблюдении, можно сделать вывод, что дифференциальная диагно-стика дерматофибросаркомы по дерматоскопической картине достаточно трудна и требует большего количества наблюдений. Однако применение метода дерматоскопии в повседнев-ной практике значительно влияет на правильность выбора лечебно-диагностической тактики новообразований кожи, в том числе такой редко встречающейся у детей патологии, как дерматофибросаркома.

Лучевая терапия в комбинированном лечении детей с онкологическими заболеваниями в Свердловской области

Миронова Ю.А., Бенцион Д.Л., Басаргина И.В., Дугинова О.Ф., Лазарев А.Ю., Махнев В.В., Смирнов М.В., Шершевер А.С.

Место работы: *ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», г, Екатеринбург*

e-mail: *ymironova2@mail.ru*

Лучевая терапия (ЛТ) является одним из компонентов лечения детей с онкологическими заболеваниями и некоторыми видами доброкачественных патологий и имеет ряд особенностей. В Свердловской области за 2015 год выявлено 150 случаев онкологических и гематологических заболеваний у детей, заболеваемость составляет 16 на 100 тыс. ЛТ проводится в среднем 45 пациентам детского и подросткового возраста в год.

Материалы и методы. Мы изучили данные о пациентах детского и подросткового возраста (до 18 лет), пролеченных с помощью лучевой терапии в Свердловском Областном Онкологическом Диспансере, оценили основные тенденции и перспективы этой проблемы.

Всего проанализировано 564 пациента в возрасте от 1 года до 18 лет, которым проведены курсы лучевой терапии в период 2001–2013 гг, что составило 7,2% от общего количества пациентов, пролеченных в отделении радиотерапии.

Основная масса детей 75–80% была направлена из онкогематологического центра областной детской больницы № 1 г. Екатеринбурга, 20–25% – поступило из нейрохирургических отделений городских больниц после предшествующего оперативного лечения.

Основные демографические данные: девочки- 268(47,5%), мальчики – 296(52,5%);

возраст 1–3 лет – 61(10,8%), 4–6лет –133(23,6%), 7–14 лет – 261(46,3%), 15–17 лет-109 (19,3%).

По типу первичной опухоли распределение следующее: первичные опухоли головного и спинного мозга-165(29,3%), лейкоз (консолидирующее краниальное облучение) – 154(27,3%), лимфопролиферативные заболевания – 96(17,0%), нефробластома – 28(4,9%), опухоли костей и мягких тканей – 47(8,3%), нейробластома – 17(3,0%).

ЛТ проводилась в соответствии с общепринятыми протоколам лечения. При облучении мы использовали современные методики ЛТ (3D-конформная ЛТ, VMAT).

Результаты и обсуждение. В онкологическом диспансере г. Екатеринбурга ежегодно в среднем проводится радиотерапия у 45 (37–52) пациентов детского и подросткового возраста. У всех пациентов ЛТ проводилась в комбинации с хирургией и (или) лекарственной терапией. С 2010 г. для проведения облучения пациентов младшего возраста или при невозможности обычной фиксации используется медикаментозная седация. Пролечено 7 детей младшего возраста с применением внутривенного или масочного наркоза. Во всех случаях полностью выполнена программа лучевой терапии, без осложнений.

За анализируемый период с 2001–2013 гг. не отмечается существенного роста количества пролеченных детей. ЛТ в самостоятельном плане у детей не проводилась.

Заключение. В целом, количество курсов ЛТ у пациентов детского и подросткового возраста за последние 12 лет в Свердловской области остается неизменным. Отсутствие радиотерапевтического компонента в стенах детского онкологического центра ведет к необходимости проведения курсов облучения в центре для лечения взрослых пациентов. Это создает определенные трудности в плане преемственности этапов лечения и мониторинге за ребенком в процессе ЛТ.

Эпидемиология ретинобластомы в Казахстане

Телеуова Т.С., Балмуханова А.

Место работы: *Кафедра офтальмологии КазМУНО, г. Алматы, Республика Казахстан*

e-mail: *goldmoon91@mail.ru*

Актуальность. Ретинобластома – наиболее частая злокачественная быстрорастущая опухоль у детей. В развитии ретинобластомы (РБ) большое внимание уделяется на наследственность. В офтальмоонкологии адекватная и эффективная профилактика может быть осуществлена лишь на основе научно-обоснованных представлений об этиологии опухолей глаза. В этой связи эпидемиологические данные являются основным

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

источником информации о причинах развития злокачественных опухолей, и определяют подверженность различным факторам, которые могут иметь причинную окраску. Проведение исследования в этом направлении является актуальным.

Цель и задачи исследования. Определить вероятность развития ретинобластомы у детей путём анкетирования.

Материал и методы исследования. Для оценки вероятности развития ретинобластомы проводился метод анкетирования. Анкетный скрининг проводился по специально разработанному опроснику. Всего в анкете 34 вопроса. При составлении вопросов учитывались:

- производственный блок (профессия, наличие вредных факторов на работе у обоих родителей);
- медико-биологический блок (возраст и наследственная отягощенность у обоих родителей; акушерский анамнез; очерёдность данной беременности; течение беременности и родов; наличие хронических заболеваний в период беременности матери и др.);
- социальный блок (наличие вредных привычек, образ жизни родителей). Каждый вопрос и градация ответов имели свой диагностический признак и информативность. Коэффициенты оценивались в баллах.

Проводилось очное анкетирование 81 семьи, где были один-два случая РБ. Контрольную группу составили 79 семей, где патология органа зрения не наблюдалась. Анкета заполнялась во время беседы с родителями больных детей до 4-х лет и в «День здоровых детей» в поликлиниках.

Анализ данных анкет показал: средний возраст родителей РБ несколько выше (возраст матерей детей РБ 26,6±0,65 лет и здоровых 25,4±0,52 лет, $P \leq 0,01$; отца – 28,5± 0,59 лет и 27,7± 0,61 лет, $P \neq 0,05$). Дети с РБ в 1,9 раз реже родились от первой беременности (24,4% против 46,5%, $P \leq 0,001$) и в 2,5 раза чаще от 5 и более беременностей (25,7% и 9,9% $P \leq 0,01$). Акушерская патология матерей детей РБ в период беременности (мёртворождаемость, выкидыш, токсикоз) в первой триместре встречались чаще ($P \leq 0,01$). Подвергались воздействию различных химических и физических агентов (радионуклиды, пестициды, вибрации, высокая температура, шум, пыль, пищевые и химические красители, а также различные их комбинация) подвергались статистически достоверно чаще родители детей с РБ, особенно отец больного ребёнка по сравнению со контрольной группой (89,9% и 56,3%, $P \leq 0,001$).

Заключение. Таким образом, ретинобластома чаще выявляется у детей, родившихся от матерей более старшего возраста, от 5-й и более беременности, акушерской патологией, воздействия различных физических и химических факторов до и в период беременности на родителей больного ребёнка.

Результаты. Анкетирования не исключает токсическое воздействие на генном уровне выше перечисленных факторов и являются одной из причин развития ретинобластомы.

Оценка толерантности облучения ткани лёгких при радиойодтерапии детей, больных дифференцированным раком щитовидной железы

Александрова О.П.[1], Родичев А.А.[2], Клёпов А.Н.[3], Крылов В.В.[2], Спиченкова О.Н.[2], Олейник Н.А.[2], Давыдов Г.А.[2]

Место работы: *[1]Обнинский Институт Атомной Энергетики – филиал НИЯУ МИФИ; [2]Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба Минздрава РФ; [3]ООО «Дионис», г. Обнинск Калужской обл.*

e-mail: *oksana-dolya@mail.ru*

Введение. Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ) является одним из наиболее распространенных эндокринных злокачественных новообразований. Каждый год в России регистрируется около 8000 новых случаев ДРЩЖ; больные возрастом <10 лет составляют доли процента, в то время, как количество заболевших в возрасте от 10 до 18 лет достигает (по разным оценкам) от 5 до 15%; среди них отмечается значительное количество больных с отдаленными метастазами (ОМ), в подавляющем числе случаев – в лёгкие. В юном возрасте ОМ наблюдаются в 15–30% случаев, у взрослых 4–16%, соответственно. Таким больным показано лечение радиоактивным йодом, которому предшествует тиреоэдектомия, с последующей (в большинстве случаев) радиойодаблацией (РЙА) остатков ткани ЩЖ. Планирование и прогноз ответа радиойодтерапии (РЙТ) у больных ДРЩЖ с ОМ в лёгкие представляет значительные трудности, даже при использовании общепризнанных протоколов назначения лечения. Привлечение же здесь адекватных дозиметрических подходов даже к обоснованию лечебных процедур (не говоря уже о прогнозе) сталкиваются с ещё большими трудностями. Проблема дозиметрического обоснования РЙТ применительно к лечению ОМ – одна из сложнейших в современной радионуклидной терапии. В последнее время в зарубежной клинической практике утвердился дозиметрический подход, который имеет приемлемые параметры сложности (в реализации), поскольку опирается на последовательное обеспечение требований оставаться в пределах допустимых поглощённых доз (ПДПД) облучения в наиболее ответственных критических органах пациентов: кратный костный мозг, периферическая кровь и здоровая лёгочная ткань [1]. Таким образом, в рамках данного подхода, при планировании или постпроцедурном анализе РЙТ, обязательному дозиметрическому контролю подвергаются только эти органы. Критическое применение данного подхода имеет особое значение, в связи с возникшей в последнее время в мире тенденцией к применению (и клиническому обоснованию) высоких активностей радиойода (РЙ) по сравнению со стандартными назначениями. Следует отметить, что указанные проблемы весьма актуальны и для современной клинической практики РФ.

Цель исследования. Настоящая разработка мотивирована тем, что, несмотря на огромный опыт проведения РЙТ в России (на базе Медицинском радиологическом научном центре им. А.Ф. Цыба, г. Обнинск) применительно к больным ДРЩЖ, систематический дозиметрический анализ в этой области РНТ не проводился. В настоящей работе, частично заполняющей это пробел, представлены результаты впервые в РФ проведенных обстоятельных экспериментально-расчётных исследований по идентификации накопления-выведения РФП РЙ в лёгких детей, проходящих РЙТ по поводу ОМ, и даны оценки доз облучения лёгочной ткани.

Материалы и методы. В исследовании участвовала группа детей и подростков (7 чел. обоего пола) в возрасте от 14 до 18 лет – с диагнозом ДРЩЖ (папиллярный). Всем больным в своё время была проведена тотальная (субтотальная) тиреоэктомия; в последующем им была осуществлена РЙА остаточной ткани ЩЖ. В период проведения данных исследований эти больные проходили повторные курсы РЙТ по поводу ОМ в лёгких. В экспериментальной части настоящего исследования данным больным были назначены курсы повремённых планарных сцинтиграфических исследований, и одно КТ-исследование – по разработанным авторами радиометрическому и дозиметрическому протоколам. Необходимость создания этих протоколов обусловлена известной недостаточностью практикуемых «радиометрических» процедур, входящих в отечественные стандарты проведения

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

РЙТ ДРЩЖ: предусмотренное там получение разовых сцинтиграфических исследований (планарных – статического и динамического) не может обеспечить даже минимально потребного набора данных, необходимых для представительной реконструкции кинетики активности РФП в исследуемых органах и тканях-мишенях. А это, в свою очередь, не позволяет обеспечить корректное дозиметрическое исследование и обоснование РЙТ. В настоящей разработке сцинтиграфия пациентов проводилась с двух оппозитных направлений двукратными циклами: в определённые моменты времени (на 4, 24, 48 и 72 часы, соответственно) после введения им индикаторной активности 131I (2–5 мКи), и, в последующем, после введения терапевтической активности (54–80 мКи), также в определённые моменты времени (только на 48, или на 72 час, соответственно). Измерения проводились на двухдетекторной гамма-камере E.CAM Signature Series (Siemens); при этом производился последовательный сбор счёт гамма-квантов в области интереса (ROI), включающей область лёгких; совмещение ROI в разные моменты измерений осуществлялось с помощью наложения (в планарной проекции) эмиссионных изображений на КТ-изображения области лёгких. КТ-исследования проводились на рентгеновском КТ-сканере (Siemens Somatom Emotion 6), при этом, определялись основные метрологические характеристики: объёмы, площади срезов лёгких (шаг срезов 2,5 мм), расстояния от срезов до поверхностей тела пациентов, необходимые для идентификации активностей РФП в них. Методика идентификации активностей базировалась на стандартных предположениях, обычно принимаемых в планарных технологиях обработки сцинтиграфических изображений: а) гомогенное, в среднем, распределение активности РФП в объёме лёгких; б) первоначально, при расчёте виртуальный характеристики счёта на изображении рассматриваемых объёмных источников, принималась справедливой модель «узкого пучка»; но в процессе расчёта искомой активности принималась во внимание также поправка на рассеяние и деградацию регистрируемого излучения в теле пациентов и узлах детектора гамма-камеры, а также вклад рассеянных гамма-квантов верхних линий 131I в области регистрируемого фотопика основной гамма-линии (364 кэВ). Оценка соответствующих факторов рассеяния была получена авторами путём проведения на гамма-камере фантомных исследований с калиброванными источниками 131I: определялась параметрическая зависимость обобщённого фактора поглощения гамма-излучения 131I в водном фантоме, имитирующим тело пациента, от глубины залегания излучателя. Это позволило установить, что в водном фантоме поправка на фактор рассеяния для модели «узкого пучка» по отношению к истинному значению активности не превышает 25%; для лёгочной ткани она, соответственно, будет ещё меньше. Реконструкция континуальных временных зависимостей для кинетики активности в лёгких проводилось по методике [2].

Результаты. Константы полувыведения накопленной в метастазах лёгких активности 131I варьируют в интервале [0,16–0,5] 1/ч. Реализованные средние поглощённые дозы в ткани лёгких больных в целом не превышают предельно допустимой дозы 27 Гр.

Литература:

1. M. Luster, S. E. Clarke, M. Lassmann, et al. Guidelines for radioiodine therapy of differentiated thyroid cancer// Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. 2008, 35(10), p.1941–1959.
2. Клепов А. Н., Кураченко Ю. А., Матусевич Е. С., и соавт. Применение методов математического моделирования в ядерной медицине. – Обнинск: 2006 г. – 204 с.

Выявление информативности диагностических показателей состояния детского организма с сосудистой опухолью и эффективности противоопухолевого лечения на основе изучения морфологии биологических жидкостей

Шихлярова А.И., Кузнецов С.А., Шейко Е.А., Мкртчян Г.А., Старжецкая М.В., Беспалова А.И., Коваленко В.А.

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

e-mail: *kuznecov1978@mail.ru*

Цель. Целью исследования явилось изучение морфологической картины дегидротированных пленок сыворотки крови и выявления маркеров склерозирования сосудов у детей грудного возраста, больных сосудистыми новообразованиями – гемангиомами, на этапах лечения методом оптико-магнитного воздействия.

Материал и методы. Группу наблюдения составили дети до года (n=20) с быстрорастущими гемангиомами туловища. Оптико-магнитное воздействие (ОМВ) на опухоли осуществляли с помощью аппарата «Градиент 3», с использованием матрицы красного света с λ=670 нм и переменного магнитного поля. Параметры воздействия составили W=9,6дж/см^2, Н=100Гц, В=20мТл. Всего было проведено три курса с месячными интервалами. Изучена морфологическая картина сыворотки крови у пяти групп детей до года по пять человек в группе: первая группа до лечения, вторая группа после первого курса ОМВ, третья группа после второго курса ОМВ, третья группа после третьего курса ОМВ, четвертая группа через год после излечения, пятая контрольная группа практически здоровых, детей без гемангиом.

Результаты. Одним из наиболее важных интегральных критериев структурной самоорганизации биологических жидкостей является определения типов фаций, к которым относят радиальный, частично-радиальный, иррадиальный, циркулярный, аморфный типы и двойную фацию. Тип фации, отражающий характер симметрии, количество и форму, основных системных и подсистемных критериев – трещин, отдельностей, конкреций, может быть физиологическим: радиальным и (или) частично-радиальный и патологическим: иррадиальным, циркулярным, аморфным, двойной фацией.

Идентификация структуры фаций детей с гемангиомами до начала ОМВ показала доминирование крайне низкого уровня структурирования – текстуру аморфного или иррадиального типа, указывающего на патологически устойчивый тип самоорганизации. Было выявлено большое количество маркеров патологических процессов: воспалительных, гипоксии, интоксикации. После первого курса ОМВ произошла смена патологических типов фаций на физиологические.

Определяли частично радиальный и радиальный тип симметрии. Наиболее информативным признаком ответа опухоли на воздействие ОМВ служило появление специфических маркеров склерозирования – структур типа «листа», в краевой зоне фации и снижения числа других маркеров патологических процессов.

На данном этапе ОМВ такие изменения носили физиологически неустойчивый характер. Клинически при осмотре гемангиом было отмечено появление мелких светлых пятен по поверхности опухоли, свидетельствующих о начале процессов склерозирования. После второго курса ОМВ тип симметрии трещин стал радиальным, произошло формирование отдельностей и конкреции, что указывает на нормализацию первого и второго уровней самоорганизации. Маркеры склерозирования определялись в краевой и промежуточной зонах фации.

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Визуализация гемангиом свидетельствовала о появлении крупных светлых склеротических полей по всей ее поверхности, опухоль стала «проседать», при пальпации – мягкая. После третьего курса ОМВ структура фаций приближалась к нормотипу, характерному для условно здоровых детей, маркеры склерозирования отсутствовали. При визуализации на месте опухоли определяется мягкий соединительно тканный рубец. Исследования фаций сыворотки крови детей, проведенное через год после излечения, указывало на появление нормотипов с четкой радиальной структурой трещин, таких же, как у здоровых детей, а также на отсутствие маркеров патологических процессов.

Заключение. Таким образом, после проведения анализа критериев кристаллизации, определения системных, подсистемных локальных признаков самоорганизации жидкостей, а также маркеров патологических процессов в сыворотке крови детей, на этапах лечения ребенка методом ОМВ, было установлено, что происходит восстановление I и II уровней самоорганизации (системных концентрационных волн, радиальной симметрии трещин, появление отдельностей и конкреций).

Уже после второго курса ОМВ в морфологии сыворотки крови определялись четкие критерии склерозирования сосудов гемангиомы, при этом снижалось встречаемость маркеров патологических процессов: воспалительных, гипоксии, интоксикации. После завершения курсов ФХТ морфотип фаций не отличался от такового здоровых детей. В результате применения метода клиновидной дегидратации сыворотки крови у детей с гемангиомами уже через 18–24 часа можно дать оценку эффективности и провести коррекцию, проводимой оптико-магнитной терапии.

Сравнение токсичности программной химиотерапии лимфомы Ходжкина у детей и подростков

Звягинцева Д.А., Семиглазова Т.Ю., Кулева С.А., Иванова С.В., Филатова Л.В., Фасеева Н.Д., Гумбатова Э.Д.

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

e-mail: *7615773@gmail.com*

Актуальность. За последние десятилетия в лечении лимфомы Ходжкина (ЛХ) достигнуты впечатляющие результаты. Общая выживаемость по данным ряда авторов достигает 90–95%. Таким образом, в настоящее время основной задачей современных онкологов является поиск химиотерапевтических режимов, обладающих минимальной как ранней, так и поздней токсичностью, без потери эффективности терапии. Большинство химиопрепаратов имеют неспецифическую токсичность в отношении здоровых клеток организма человека и чаще всего приводят к угнетению кроветворения, поражению слизистых оболочек (мукозиты разной степени выраженности), токсическим гепатитам, алопеции, эметогенности (тошнота, рвота) и т. д. Кроме того, ряд цитостатиков, используемых в терапии ЛХ, характеризуются специфической токсичностью, а именно: кардиотоксичностью при использовании антрациклиновых антибиотиков и алкилирующих агентов, блеомицин-обусловленной пневмотоксичностью, нейротоксичностью при применении винкаалкалоидов и т. д. Все эти побочные эффекты химиотерапии не только негативно сказываются на лечении, приводя к увеличению интервала между курсами, редукции доз препаратов, но и оказывают негативное воздействие на организм ребенка в целом.

Цель. Целью исследования стало сравнение токсичности химиотерапевтических режимов 2-х сопоставимых по эффективности протоколов: DAL-HD90 и СПбЛХ –05, используемых в терапии ЛХ.

Материалы и методы. На базе НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова в отделении химиотерапии и комбинированного лечения злокачественных опухолей у детей с 1993 по 2015 гг. проведено лечение 128 больным ЛХ. Возраст пациентов был от 3 до 18 (медиана – 11,6 лет). Все пациенты получали комбинированную полихимиотерапию (ПХТ) согласно протоколам DAL-HD90 и СПбЛХ-05, дозы и интенсивность которой зависели от распространенности опухолевого процесса, наличия неблагоприятных факторов риска и чувствительности опухоли к проводимому лечению

В обеих программах (DAL-HD90 и СПбЛХ-05) использован метод стратификационной рандомизации. Согласно программе DAL-HD90 стратификация пациентов основана на распространенности опухолевого процесса и наличия неблагоприятных факторов риска: 1 группа риска включала пациентов со стадиями – IA, IB, IIA стадии (ранние стадии без факторов риска) – 10 человек; во вторую группу риска вошли пациенты со стадиями – IIB, IIIA, IE A, IE B, IIE A стадии (ранние стадии с факторами риска) – 14 человек; 3 группу риска составляли пациенты со стадиями – IIIB, IVA, IVB, IIE B, IIIE A, IIIEB стадии (распространенные стадии) – 18 человек. К неблагоприятным факторам были отнесены наличие В-симптомов и экстранодальное распространение заболевания. В зависимости от группы риска больным проводилось 2 (OPPA/OEPA), 4 (2 OPPA/OEPA и 2 COPP) или 6 (2 OPPA/OEPA и 4 COPP) циклов ПХТ с последующей лучевой терапией.

С 2003 г. в отделении для лечения пациентов с ЛХ начато использование оригинального риск-адаптированного протокола СПбЛХ-05, включающего индуктивную ПХТ и консолидирующее облучение по методике «вовлеченных зон». Выделенные стратификационные группы отличались по числу неблагоприятных прогностических факторов (возраст больного 11 лет и старше, наличие общих симптомов, биологической активности процесса, размеры наибольшего конгломерата лимфатических узлов 5 см и более и/или медиастинально-торакальный индекс более 0,33, стадия IVb или наличие любого экстранодального поражения (E), морфологический вариант лимфоидного истощения). В зависимости от числа неблагоприятных признаков больные стратифицировались на группы низкого (с наличием 0–2 неблагоприятных признаков) – 22 человека, промежуточного (с 3–4 признаками) – 37 человек и высокого (с 5 и более признаками) риска – 27 человек, что и определяло число циклов ПХТ: у больных 1 группы риска проводилось 2 цикла по схеме VBVP (винбластин, этопозид, блеомицин, преднизолон), 2 группы риска – 4 цикла в альтернирующем режиме (VBVP/ABVD), 3 группы риска – 6 циклов в альтернирующем режиме.

Результаты. В ходе лечения пациентов по протоколу DAL-HD90 мы столкнулись со следующими осложнениями: у пациентов низкой группы риска ПХТ привела к развитию лейко-нейтропении 3 ст., у 40%, потребовавшей проведения антибактериальной терапии; в 20% случаев зарегистрирована анемия 4 ст., с последующей гемотрансфузией; диспептический синдром развился у 50%. У пациентов, получавших лечение по протоколу СПбЛХ-05, токсические проявления режимов ПХТ были менее выражены: отмечена лишь гематологическая токсичность с развитием лейко-нейтропении 3 ст. у 18% пациентов, что привело к развитию фебрильной нейтропении в 4,5% наблюдений.

У пациентов промежуточной группы риска протокола DAL-HD90 явления миелотоксичности проявлялись развитием лейко-нейтропении 3–4 ст. в 28,5% случаев, тромбоцитопенией 4 ст. – в 7,14% и анемии 4 ст. – 14,2% случаев, что потребовало проведения заместительных гемотрансфузий.

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Диспептический синдром беспокоил большинство пациентов (42,8%), что в 2х наблюдениях привело к развитию гипотрофии 2 ст. (14,2%). У пациентов промежуточной группы риска программной терапии СПбЛХ-05 также зарегистрированы случаи развития лейко-нейтропении 3–4 ст. у 16,2% пациентов, однократно фебрильная нейтропения (2,7%). Диспептические расстройства отмечались значительно реже (21,6% наблюдениях), тем не менее, в 2 случаях диспепсия привела к развитию гипотрофии (5,4%).

У пациентов высокой группы риска программы DAL-HD90 явления миелотоксичности были более выражены: лейкопения 3–4 ст. с развитием фебрильной нейтропении отмечена у 22,2% больных, анемия 4 ст. – у 11%, тромбоцитопения – у 5,5% детей. Диспептические явления беспокоили большинство пациентов (72,2%) с развитием гипотрофии в половине случаев (38,8%). Токсический гепатит встретился в 2х наблюдениях (4,7%). В 14% случаев на фоне лечения были отмечены значительные метаболические изменения в миокарде, проявлявшиеся на ЭКГ нарушением реполяризации. У 16,6% пациентов лечебная программа была модифицирована: в 5 наблюдениях причиной модификации был неудовлетворительный ответ на ПХТ, в 10 – аллергия на прокарбазин. Явления миелотоксичности у пациентов высокой группы риска программы СПбЛХ05 проявлялись развитием лейко-нейтропении 3–4 ст. в 18% случаев с развитием фебрильной нейтропении у 1 больного (3,7%). Эметогенность химиотерапии на фоне стандартной инфузионной терапии и использования противорвотных препаратов была минимальна, случаи гипотрофии 2 ст. были зарегистрированы дважды (7,4%). Поражения слизистых оболочек проявлялись мукозитами ротовой полости 2 ст. у 19% пациентов. У 6,9% пациентов зарегистрированы явления ранней кардиотоксичности. Лишь в одном случае (1,16%) в связи с неудовлетворительным ответом на ПХТ лечебная программа была модифицирована.

Выводы.

1. Пациенты низкой группы риска продемонстрировали минимальные проявления токсичности ПХТ по протоколу СПбЛХ-05, по сравнению с протоколом DAL-HD90.
2. Наиболее выраженные осложнения ПХТ демонстрировали пациенты промежуточной и высокой группы риска, пролеченные по программе DAL-HD90.
3. Благодаря снижению суммарных доз антрациклиновых антибиотиков и алкилирующих агентов, терапия по протоколу СПбЛХ-05 сопровождается менее выраженными побочными эффектами. Полученные данные свидетельствуют о преимуществе применения протокола СПбЛХ05 в лечении детей и подростков, страдающих лимфомой Ходжкина.

Возможности комплексной сонографии у детей с опухолями таза

Максимова Н.А., Козель Ю.Ю., Ильченко М.Г., Кузнецов С.А., Мкртчян Г.А.

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

e-mail: *maria_ilchenko80@mail.ru*

Цель. Уточнение возможностей комплексной сонографии опухолей таза у детей.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе отделения детской онкологии ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ, где с 2001 по 2015 гг находились на лечении 89 ребенка со злокачественными новообразованиями малого таза. Из них наибольшее количество детей с герминогенными опухолями, опухолями стромы полового тяжа, гонадобластомами 55 (61,8%) из них 51 (92,7%) у девочек. Рабдомиомасаркома наблюдалась у 24 детей (27%), практически в равном соотношении мальчиков к девочкам. С нейробластомой 8 детей (9%) и 2 (2,2%) ребенока с примитивной эктодермальной опухолью. Комплексное УЗИ осуществлялось на сканере «IU22 PHILIPS» с использованием конвексных трансабдоминальных широкополосных датчиков частотой 2–5 Мгц. Обследование проводилось натощак по стандартной методике в В-режиме, цветовом и энергетическом картировании (ЦДК, ЭДК). В серошкальном режиме констатировался факт наличия объемного образования, оценивалась форма, контуры, структура образования, взаиморасположение с окружающими органами и тканями, определялись его линейные размеры. В режимах ЦДК, ЭДК изучали васкуляризацию опухоли.

Результаты. Нами были определены характерные ультразвуковые признаки злокачественных опухолей полости таза независимо от гистологической структуры: неправильная форма у 78 (87,6%), неоднородная структура 83 (93,2%), контуры неровные, нечеткие – 76 (85%), кистозные включения – 56 (62,9%), кальцинированные включения 29 (32,5%). При ДГ регистрировался интенсивный внутриопухолевый кровоток преимущественно артериального типа 80 (89,9%) с диапазоном максимальных артериальных скоростей (МАС) от 12,5 до 45 см/с, среднее значение МАС = 30 см/с.

Заключение. Комплексное ультразвуковое исследование является важным методом в первичной диагностике опухолей полости таза у детей, которая позволяет определить локализацию и степень распространенности опухолевого процесса, а также дальнейший алгоритм обследования и лечения пациентов. Точность метода составила 87%, чувствительность 85%, специфичность 86,2%.

Венозный доступ при лечении детей с онкологическими заболеваниями: результаты 10-летнего мультицентрового исследования

Рыков М.Ю.

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

e-mail: *wordex2006@rambler.ru*

Цель исследования. Химиотерапия – основной метод лечения детей с онкологическими заболеваниями. Поскольку внутривенный способ введения химиопрепаратов является основным, длительный венозный доступ представляет одну из важных и актуальных проблем онкопедиатрии.

Материалы и методы. В анализ вошли 246 пациентов с онкологическими заболеваниями в возрасте от 2 мес до 17 лет, которым в 2006–2015 гг. было установлено 246 имплантируемых венозных порт-систем (ИВПС).

Результаты. У 42 (17%) пациентов наблюдались различной степени осложнения и технические трудности при установке ИВПС: непреднамеренная пункция общей сонной артерии при пунктировании внутренней яремной вены – в 16 (6,5%), попадание дистального конца проводника катетера порта во внутреннюю яремную вену против тока крови – в 21 (8,5%), попадание дистального конца проводника катетера порта в подключичную вену на стороне пункции – в 12 (4,9%), затруднения при попытке проведения проводника во внутреннюю яремную вену после ее успешной пункции – в 26 (10,6%) случаях. Осложнения при эксплуатации ИВПС были отмечены у 48 (19,5%) пациентов: инфицирование ИВПС – у 17 (6,9%), из них привели к удалению в 5 (29,4%) случаях, тромбирование ИВПС – у 34 (13,8%), истончение подкожно-жировой клетчатки в области камеры порта – у 2 (0,8%).

САРКОМЫ

Выводы. Отмеченные в нашем исследовании осложнения (75 наблюдений) не были фатальными, в большинстве случаев были предотвратимы и не привели к нарушению протоколов лечения детей с онкологическим заболеваниями. Вместе с тем необходимо дальнейшее обучение среднего медицинского персонала, а также врачей с целью распространения предложенных методик в других российских клиниках и снижения количества эксплуатационных осложнений.

Условно-радикальные операции в комбинированном лечении сарком мягких тканей

Анисеня И.И.
Место работы: *ФГБНУ Томский научно-исследовательский институт онкологии, г. Томск*
e-mail: *aii@mail.tsu.ru*

Актуальность. Радикальные операции при саркомах мягких тканей (СМТ) подразумевают удаления не только всей опухоли, но и в блоке с ней окружающих тканей с той широтой отступа, которая могла бы обеспечить минимальную вероятность рецидива или продолженного роста новообразования.
Однако такой объем не всегда оказывается возможным по самым различным причинам: расположение в зоне резекции жизненно важных структур, общее состояние пациента, категорический настрой больного на сохранение максимальной функции поврежденного сегмента и др. Такие операции, когда приходится отступать от принципов радикальности мы относили к условно-радикальным иссечениям (УРИ). В итоге после различных видов иссечений рецидивы возникают почти у 80% пациентов с СМТ.
В этих случаях альтернативой могли бы быть комбинированные операции, когда удаляется опухоль в пределах псевдокапсулы, а соседние ткани и линия резекции подвергаются цитостатическому воздействию других средств. Лучевая терапия принята стандартом в комбинированном лечении сарком мягких тканей, но применение ее различных видов при СМТ все еще остается дискутабельным. Сохраняется и тенденция к увеличению числа органосохранных операций при этой патологии.
Цель. Целью настоящего сообщения является анализ комбинированного лечения, когда на хирургическом этапе выполняется условно-радикальное иссечение, после которого проводится интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) на ложе опухоли.
Материалы и методы. В Томском НИИ онкологии клинические испытания ИОЛТ проводятся с 1990 г. на малогабаритном импульсном бетатроне МИБ-6Э с выведенным электронным пучком энергией 6 МэВ. Бетатрон укомплектован тубусами различных размеров, которые обеспечивают формирование полей облучения необходимой площади.
В настоящее исследование включено 128 пациентов, лечившихся и наблюдавшихся в 1991–2015 гг. Это были мужчины (54) и женщины (74) в возрасте от 15 до 75 лет. Полиморфно-клеточные саркомы были у 32, рабдомиосаркомы у 20, фибросаркомы у 21 больного, синовиальные у 17, ангиосаркомы у 10, лейомиосаркомы у 6, липосаркомы у 6, хондросаркомы мягких тканей у 5 и прочие гистологические формы у 9 больных.
Большая часть пациентов – 67 (52%) больных имели III стадию заболевания. У 32 (25%) больных диагностирована II-a, у 29 (23%) II-b стадия. Полностью прослежены судьбы 85 пациентов. По вариантам иссечений и дополнительной лучевой терапии больные распределились сл. образом:
1 группа: УРИ + ДГТ 40–70Гр (26 больных)
2 группа: УРИ + ИОЛТ 20Гр (32 больных)
3 группа: УРИ + ИОЛТ 12–15Гр + ДГТ 40–55Гр (36 больных)
4 группа: Радикальное иссечение + ИОЛТ 12–15Гр (34 больных)
Проведение сеансов ИОЛТ и подбор коллиматоров не вызывали трудностей. Использовали коллиматоры с апертурой 24 и 77см кв. и их сочетание. Перед установкой коллиматора «ложе» опухоли расправляли с помощью ранорасширителей для более равномерного его облучения.
Дополнительно больные получали стандартные курсы химиотерапии в зависимости от распространенности опухолевого процесса и степени злокачественности во всех группах наблюдения.
Результаты. Показатели двухлетней безрецидивной выживаемости составили: 1 группа 61±9.8%, 2 группа 72±12%, 3 группа 89±4.6%, 4 группа 79±7.1%. Достоверность различия определялись для показателей 1 и 3 группы ($x2=4,12$; $p<0,02$). Все рецидивы в основном выявлялись на первом году(68%) наблюдения после лечения.
Наибольшее значение для безрецидивного течения заболевания имел первичный характер опухоли, для которых он составил 70±14.5%, а для рецидивного 28,6±18,7% в целом для всех прослеженных пациентов с одинаковой тенденцией по группам наблюдения.
Число осложнений коррелировало с дозой ИОЛТ и суммарной лучевой нагрузкой на рану. Первоначально число осложнений достигало 28%. Среди них отмечались нагноения раны, краевые некрозы, постлучевые невриты, остеодистрофия, прочие. В последующем скорректированы операционные приемы и ведение раны: нервные стволы выводили из зоны облучения, экранировали или блокировали, костные структуры при необходимости шунтировали МОС, в рану устанавливали промывную систему до 5–7 суток.
Расчет сеансов ДГТ и ИОЛТ стали вести на основе математической модели ВДФ до суммарной изоэффективной дозы в очаге-мишени в интервале 80–90Гр (3 и 4 группы) и не превышая уровня показателя фактора ВДФ свыше 120 усл. ед.. Комплекс мер позволил снизить число осложнений до 5%.
Заключение. Выполнение условно-радикальных иссечений при СМТ не является редкостью в практике онколога по различным причинам. Тем не менее, применение дополнительного воздействия на линию резекции и «ложе» опухоли позволяет существенно снизить число рецидивов до уровня «чисто радикальных» иссечений.
Использование ИОЛТ с разовой дозой до 20Гр в состоянии увеличить радикальность лечения СМТ, но сопровождается большим числом осложнений и требует особой тщательности и опыта проведения подобного вида помощи. Более щадящим и достаточно эффективным при недостаточном радикализме иссечения оказывается применение ИОЛТ и ДГТ на основе фактора ВДФ.

Интраоперационная электронная терапия в комплексном лечении больных саркомами мягких тканей

Тюкалов Ю.И., Старцева Ж.А., Мусабаева Л.И., Лисин В.А., Бориков В.Н., Ермилов С.А.
Место работы: *Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук», г. Томск, Россия Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет», г. Томск, Россия ООО «НТЦ Амплитуда», г. Москва*
e-mail: *zhanna.alex@rambler.ru*

Актуальность. Интраоперационная лучевая терапия (ИОЛТ) – специальный, технически сложный метод лечения злокаче-

САРКОМЫ

ственных новообразований при помощи однократной высокой дозы ионизирующего излучения, когда доступ к мишени обеспечивают хирургическим способом. Интраоперационное облучение осуществляют, в основном, на ускорителях или бетатронах, генерирующих электронное излучение. В ряде случаев интраоперационное облучение дополняют дистанционной гамма-терапией (ДГТ) с использованием современных технологий – 3D CRT, IMRT (модулирование интенсивности лучевой терапии), так как, по мнению исследователей, однократная доза ИОЛТ не может обеспечить стойкого подавления опухолевого очага.

Очевидным преимуществом ИОЛТ является то, что источник излучения подводится непосредственно к ложу опухоли во время хирургического вмешательства, тем самым удается избежать негативного воздействия на кожу, подкожную клетчатку и соответственно уменьшить риск развития фиброза. При этом достигается хороший косметический результат.

В 1989 году в Томском НИМЦ впервые в России была начата ИОЛТ с применением малогабаритного бетатрона ПМБ – 6Э, установленного непосредственно в операционной. За 30-летний период проведено более 2000 сеансов ИОЛТ у больных злокачественными новообразованиями области головы и шеи, легких, тела матки, молочной железы, сарком мягких тканей. С помощью разработанных радиобиологических критериев была создана программа планирования смешанного облучения (ИОЛТ и ДГТ) в рамках модифицированной математической модели ВДФ (время – доза – фракционирование). Вместе с тем, в этом виде лучевой терапии остается много нерешенных проблем.

Целью исследования явилась изучение эффективности комбинированного метода лечения у больных саркомами мягких тканей (СМТ) различного генеза и определить в условиях оперативного вмешательства место проведения интраоперационной лучевой терапии (ИОЛТ) и дистанционной гаммтерапии (ДГТ), как составляющих курса смешанной лучевой терапии.

Материал и методы. Комбинированное лечение с ИОЛТ и ДГТ проведено 115 больным саркомами мягких тканей, с локализацией на конечностях и туловище, в возрасте от 15 до 75 лет (средний возраст – 47,6 ± 2,5 года) за период 1991–2011 гг. Количество мужчин – 44 (38%), женщин –71(62%). Первичные саркомы были у 79 (69%) больных, рецидивные – у 36 (31%). В исследование вошли пациенты с местно распространенными опухолями (II–III стадии), при этом 60 больных (52%) имели III стадию заболевания. У 29 (25%) больных диагностирована Па стадия и у 26 (23%) больных – IIb стадия. По локализации: саркомы верхних конечностей у 30 пациентов, саркомы нижних конечностей у 68, а в 17 случаях опухоль локализовалась на туловище.

Больные распределялись на три группы: I – группа 55 больных первичными и регшдивньгми СМТ, которым на первом этапе проводили предоперационную ДГТ в разовой дозе 3 Гр, 5 раз в неделю, суммарной дозой 38–44 Гр, операция с ИОЛТ в дозе 10–15 Гр, курсовая доза 60–65 Гр. II – группа из 24 больных первичными и рецидивными СМТ: на первом этапе операция с ИОЛТ в дозе 10–15 Гр и курс ДГТ СОД 38–44 Гр, курсовая доза 60–65 Гр. III – группа сравнения из 36 пациентов с первичными и рецидивными СМТ: операция с ИОЛТ 20 Гр (72 изоГр) и ДГТ 20–25 Гр, СОД (86 ± 2 Гр).. Под наблюдением находились 299 больных РМЖ T1–2N0–1M0 и 50 больных саркомами мягких тканей.

Комплексное лечение больных РМЖ осуществлялось по программе: органосохраняющая операция (радикальная или секторальная резекция с аксиллярной лимфодиссекцией), нео- и адъювантная химиотерапия с учетом факторов риска и/или гормонотерапия по показаниям. По методике лучевой терапии сформировано две группы больных: в I группе (n-181) проводилась ИОЛТ на ложе удаленной опухоли однократной дозой 10 Гр (24,8 Гр по изоэффекту) с последующей стандартной ДГТ на оставшуюся молочную железу.

Расчет необходимого числа сеансов ДГТ и курсовой дозы смешанного облучения проводился по формулам. Средняя величина очаговой дозы ДГТ составляла 46±8,1 Гр. Курсовая доза смешанного облучения в мишени (ИОЛТ и ДГТ) – 60 изоГр (100 усл.ед.ВДФ). Во II контрольной группе всем 118 пациенткам назначалась адъювантная ДГТ в стандартном режиме на оставшуюся молочную железу СОД-50–55 Гр. При наличии N1 дополнительно проводилась ДГТ СОД-40–44 Гр на зоны регионарного лимфоотока. Медиана наблюдения – 3 года.

Результаты. Острые и поздние лучевые повреждения наблюдали у больных в группе сравнения после операции и ИОЛТ, как лучевая язва с патологическими переломами кости 8,3%. В первой и второй группах, где курсовая доза была в пределах толерантности нормальных тканей (60–65 Гр), двухлетняя безрецидивная выживаемость составляла: 76,2 ± 7,5% и 76,0 ± 11,3%, в третьей (группе сравнения) – 88 ±,5,9%. Общая выживаемость: 90,9 ± 4,3%, 88, ± 7,4%, и 86,1 ± 6,7% соответственно по группам.

Выводы. Смешанная лучевая терапия в разработанном режиме с предоперационной ДГТ и ИОЛТ у больных первичными саркомами мягких тканей по характеру терапевтического патоморфоза является эффективным методом комбинированного лечения. При рецидивных саркомах мягких тканей вследствие их радиорезистентности на первом этапе необходимо проводить оперативное вмешательство с ИОЛТ в назначенных дозах 10–15 Гр, а в послеоперационном периоде – ДГТ. Разработанная технология данного метода разрешена к использованию Росздравнадзором (ФС № 2009/274 от 13 августа 2009 г.).

Значимость некоторых клеточных факторов локального иммунитета для прогноза при первичных и рецидивных саркомах мягких тканей

Златник Е.Ю., Новикова И.А., Непомнящая Е.М., Алиев Т.А., Аушева Т.В., Селютина О.Н., Дашкова И.Р., Ващенко Л.Н., Андрейко Е.А.

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

e-mail: *Iftrnioi@yandex.ru*

Цель. Изучить значимость некоторых клеточных факторов иммунологического микроокружения сарком мягких тканей (СМТ) для развития эффективного ответа на лечение при первичных опухолях и рецидивах.

Методы исследования. 36 больным с первичными (18) и рецидивными (16) саркомами мягких тканей с распространенностью от G1-G4T2BN0M0 выполняли операцию по удалению опухоли с последующим замещением постоперационного дефекта пластикой. Средний возраст впервые зарегистрированных больных с СМТ составил 56 лет, а с рецидивами СМТ – 55 лет. Среди наблюдаемых нами первичных больных с СМТ было 10 женщин и 8 мужчин; при рецидивах СМТ – 8 мужчин и 8 женщин, т. е., распределение первичных и рецидивных больных по полу и возрасту было сходным. После операции проводили курсы адъювантной химиотерапии и лучевой терапии. Фрагменты опухоли, перитуморальной области и линии резекции, взятые при проведении хирургического лечения, гомогенизировали. В гомогенатах определяли процентный состав лимфоцитов (T-, B-, NK, TNK, DP, DN, T regs на проточном цитометре FACSCantoII (BD).

САРКОМЫ

Результаты. СМТ встречаются во всех частях тела человека, но наиболее часто располагаются на конечностях и туловище. У больных с первичными СМТ опухоли локализовались следующим образом: у одного пациента на туловище, у четверых на верхних конечностях, у тринадцати – на нижних конечностях.

Распределение по гистологической структуре первичных сарком было следующее: по 4 случая липосаркомы и плеоморфной недифференцированной саркомы, 3 случая лейомиосаркомы, 2 – ангиолейомиосаркомы, по 1 – синовиальной саркомы, рабдомиосаркомы, злокачественной шванномы, злокачественной мезенхимомы и миксосаркомы. Среди рецидивных СМТ диагностировано 4 случая плеоморфной недифференцированной саркомы, по 3 – лейомиосаркомы и липосаркомы, 2 – фибросаркомы, по 1 – синовиальной саркомы, рабдомиосаркомы, злокачественной шванномы, злокачественной гиберномы, миксосаркомы.

Среди больных с первичными саркомами мягких тканей, у 4 пациентов определялась IIa стадия, у 1 пациента- IIc, у 12 – III, у 1 – IV стадия. Среди больных с рецидивами у 1 пациента наблюдалась IIв стадия, у 4-х – IIa, у 9 – III, у 2 – IV стадия.

У 17 больных из 18 с первичными СМТ, опухоли располагались глубоко в мягких тканях и имели диаметр опухоли больше 5 см. В единственном случае опухоль была размерами более 5 см в диаметре и располагалась поверхностно, имела экзофитный рост.

У 15 больных из 16 с рецидивами СМТ, опухоли имели размер более 5 см и локализовались в глубоко в мягких тканях. У одного пациента опухоль была менее 5 см и локализовалась поверхностно, без признаков прорастания кожи.

У 2 больных с первичными опухолями выявлена высокодифференцированная опухоль (G1), у 2 – умереннодифференцированная опухоль (G2), у 12 больных низкодифференцированная опухоль (G3), у 2 – недифференцированная опухоль (G4). Среди пациентов с рецидивами СМТ высокодифференцированная опухоль (G1) определялась у 2 больных, умереннодифференцированная опухоль (G2) – у 2, низкодифференцированная опухоль (G3) – у 9 больных, недифференцированная опухоль (G4) – в 3 случаях.

На основании результатов клинических наблюдений сформировали группы больных СМТ. В группу больных с условно благоприятным прогнозом отнесли пациентов, у которых отмечалась стойкая ремиссия без появления регионарных рецидивов и отдаленных метастазов в течение года и более после окончания лечения по поводу первичной (1-я подгруппа) или рецидивной (3-я подгруппа) опухоли. К группе с неблагоприятным прогнозом отнесли пациентов с прогрессированием заболевания на фоне проводимого лечения, либо рецидивом, возникшим в период времени менее 1 года после окончания лечения (2-я и 4-я подгруппы соответственно).

При ретроспективной оценке состояния локального иммунитета больных сравниваемых групп обнаружен ряд различий лимфоцитарного состава опухоли, а также перитуморальной зоны и линии резекции.

У больных с первичными СМТ обнаружена прогностическая значимость уровня CD16/56+ лимфоцитов в опухолевой ткани, который составлял 12.2±1.6% при развившемся впоследствии благоприятном эффекте и 6,1±1,2% при отсутствии эффекта ($p<0,05$). Кроме того, в перитуморальной зоне у больных 1-й подгруппы наблюдалось двукратно более высокое содержание не только NK, но и TNK-клеток по сравнению с 2-й.

При рецидивных СМТ отсутствие эффекта было ассоциировано с повышением содержания DN-клеток в ткани опухоли (9,3±2,2% в 4-й подгруппе против 5,5±0,8% в 3-й; $p<0.05$). По современным представлениям эти лимфоциты относятся к T regs, хотя и являются CD4-. Следует отметить, что процент T regs с фенотипом CD3+CD4+CD25+CD127dim был статистически достоверно выше в образцах ткани рецидивных СМТ по сравнению с первичными: 12,8±1,7 против 7,52±0,9% от CD3+CD4+ клеток в опухоли и 8,3±1,2 против 1,7±0,03% в ткани линии резекции.

Заключение. Высокий локальный уровень DN-лимфоцитов, особенно при рецидивных и снижение уровня NK-клеток при первичных опухолях могут быть расценены как факторы отрицательного прогноза последующего лечения сарком мягких тканей.

Особенности кровоснабжения сарком мягких тканей конечностей и их влияние на хирургическую тактику

Хазов А.В.

Место работы: *ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»; г. Санкт-Петербург*

e-mail: *khirurg@bk.ru*

Цель. Улучшение непосредственных и отдалённых результатов лечения пациентов с саркомами мягких тканей конечностей.

Материалы и методы. В рамках исследования по использованию методов интервенционной радиологии и криохирургии в лечении сарком мягких тканей проведена оценка рентгенэндоваскулярных особенностей сарком мягких тканей конечностей и их влияние на выбор хирургической тактики.

Основную группу составили 94 пациента с саркомами мягких тканей конечностей и их рецидивами, которым выполнялась предоперационная ангиография. Из них мужчин было 51 (54,3%), женщин – 43 (45,7%) человека. Все пациенты имели опухоли более 5см в диаметре, расположенные глубже собственной фасции конечности. У 61 пациента диаметр опухоли составлял 5–10см, а у 31 пациента имелись саркомы более 10 см в диаметре. В 57 (60,6%) случаях опухоли располагались на нижних конечностях и в 37 (39,4%) – на верхних. Гистологически преобладали липосаркомы – 34 (36,1%) случая. Также в исследование вошли пациенты с недифференцированными плеоморфными саркомами – 31 (33,0%) случай; с лейомиосаркомами – 12 (12,8%) случаев; 11 (11,7%) случаев фибросарком, и по 3 (3,2%) случая ангиосарком и злокачественных шванном. У 35 (37,2%) пациентов имелись опухоли IIa (T2bN0M0 low grade) стадии, у 32 пациентаов – III (T2bN0M0 high grade) стадии и ещё 27 пациентов имели рецидивные опухоли.

Всем пациентам выполнялось предоперационное ангиографическое исследование поражённой конечности с эмболизацией сосудов, питающих зону опухоли, и последующим хирургическим лечением.

Результаты. В результате проведённой работы установлено соотношение трёх типов кровоснабжения сарком мягких тканей конечностей. Преобладающим являлся смешанный тип кровоснабжения СМТ конечностей – 49 (52,1%) пациентов. У 32 (34,0%) – диагностирован магистральный и у 13 (13,9%) – рассыпной тип кровоснабжения опухоли.

Размер опухоли имел прямую корреляцию с количеством источников кровоснабжения. Опухоли более 10см в диаметре более чем в 80% случаев имели смешанный и рассыпной тип кровоснабжения. В то время как аналогичный показатель для пациентов с опухолями от 5 до 10см в диаметре составил менее 60%. Кроме того, отмечена связь васкуляризации с гистологическим подтипом опухоли.

Дополнительно проведена оценка внутренней ангиоархитектоники сарком мягких тканей конечностей по сравнению

с окружающими тканями. В 65 (69,1%) случаях диагностированы гиперваскулярные опухоли, в 29 (30,9%) – гиповаскулярные. Аваскулярных опухолей у пациентов, вошедших в исследование, не диагностировано.

Заключение. Среди сарком мягких тканей конечностей преобладают гиперваскулярные опухоли со смешанным и магистральным типами кровоснабжения. Особенности кровоснабжения сарком мягких тканей коррелируют с размерами, локализацией и гистологическим типом опухоли. Информация о количестве и размерах источников кровоснабжения зоны опухоли, а также их вкладе в опухолевый кровоток даёт возможность выработать оптимальный план операции, снизить объём кровопотери, минимизировать травматичность и рассмотреть возможность выполнения органосохраняющего вмешательства.

Ближние и среднесрочные результаты применения модульных эндопротезов тазобедренного и коленного суставов ЦИТО-МАТИ

Балберкин А.В., Шавырин Д.А., Колондаев А.Ф., Балберкин А.А.

Место работы: *ЦИТО им. Н.Н. Приорова, г. Москва*

e-mail: *klndff@inbox.ru*

Актуальность. Замещение обширных дефектов суставных концов костей, образующих тазобедренный и коленный суставы, является важной проблемой онкоортопедии. Использование для этих целей модульных и онкологических эндопротезов является на сегодня ведущим направлением, однако сопряжено с рядом проблем, обусловленных травматичностью оперативных вмешательств, а также высокой стоимостью зарубежных конструкций.

Цель исследования. Изучить ближние и среднесрочные результаты использования отечественных модульных эндопротезов тазобедренного и коленного суставов ЦИТО-МАТИ.

Материалы и методы. Реконструктивные операции по замещению пострезекционных дефектов суставных концов костей, образующих коленный сустав, и проксимального отдела бедренной кости, с применением отечественных эндопротезов ЦИТО-МАТИ выполнены 275 больным в возрасте от 18 до 82 лет. Эндопротез коленного сустава использовался в 176 случаях, тазобедренного – в 99. Показаниями к операциям служили первичные и метастатические опухоли у 222 пациентов, разрушение и тяжелая нестабильность ранее использованных эндопротезов – у 53. Сроки наблюдения при эндопротезировании коленного сустава составили от 1 до 8 лет (в среднем, 4,6) тазобедренного – от 1 до 11 лет (в среднем, 5,7). Оценка результатов на момент последнего осмотра проводилась по системе MSTS (MusculoSkeletal Tumor Society Score), выживаемость конструкции – по Каплану-Мейеру. Ретроспективную контрольную группу составили пациенты, у которых пострезекционные дефекты костей, образующих коленный сустав, замещались эндопротезом Beznoska (59 человек, возраст от 19 до 67 лет, сроки наблюдения от 4 до 11 лет, в среднем, 6,3).

Результаты. На момент последнего осмотра отличный результат по системе MSTS при использовании эндопротеза коленного сустава ЦИТО-МАТИ отмечен в 28,4% случаях, хороший – 55,7%, удовлетворительный – 13,1%, неудовлетворительный – 2,8%.

Аналогичные результаты в контрольной ретроспективной группе составили, соответственно, 22,3%, 42,0%, 29,3% и 6,4%. Следует отметить высокую частоту такого осложнения, как нарушение целостности конструкции, в контрольной группе (11,9%), что связано с конструктивными особенностями использованного эндопротеза (изготовлен из стали; высоки уровни нагрузки, приходящейся на тонкие полиэтиленовые втулки в полностью связанном узле трения).

Пятилетняя выживаемость в исследуемой и контрольной группах составила 88,4% и 62,75%.

В случае использования модульного эндопротеза тазобедренного сустава ЦИТО-МАТИ отличные результаты достигнуты в 28,3%, хорошие – в 66,6%, удовлетворительные – 5,1%, неудовлетворительных не отмечено.

Частота нагноений составила 4,1%, вдвое ниже, чем при операциях на коленном суставе (9,1%), риск разрушения конструкции – 2,0%. Пятилетняя выживаемость эндопротеза тазобедренного сустава – 95,2%, что существенно выше, чем для эндопротезов коленного сустава.

Большая часть нагноений после замещения пострезекционных дефектов модульными эндопротезами отмечалась у пациентов, получающих комбинированное лечение.

Заключение. Использование отечественных модульных эндопротезов ЦИТО-МАТИ для замещения пострезекционных дефектов проксимального и дистального отделов бедренной, и проксимального – большеберцовой костей, позволило добиться высокой доли положительных ближайших и среднесрочных результатов, существенно сократить расходы на проведение лечения при оказании высокотехнологичной медицинской помощи у пациентов с опухолями суставных концов костей.

Анализ результатов лечения больных раком предстательной железы в ФГБУ ЦКБ с поликлиникой УдП РФ за 35- летний период наблюдения

Чуприк-Малиновская Т.П, Виноградова Н.Н., Рузакова Т.В., Заев С.Н..

Место работы: *ФГБУ «Центральная клиническая больница с поликлиникой» УДП РФ, г. Москва*

e-mail: *ctp@cch.pmc.ru*

Цель. Оценить результаты лечения рака предстательной железы (РПЖ) в различные интервалы в течение 35 лет наблюдения за больными.

Материалы и методы. В медицинских учреждениях ГМУ УПД РФ за 35-летний период времени (1981 по 2015) проведено лечение 2613 больных РПЖ. Выделены следующие периоды наблюдения: 1981–1995; 1996–2005; и 2006–2015 годы.

Результаты. Средний возраст заболевших составил 71,4 года, основные группы 60–69 лет (32.2%), 70–79 лет (40%), старше 80 лет – 15.8%. Отмечается постоянное увеличение доли РПЖ в структуре заболевших мужчин, особенно в период 2006–2010 г. г. (с 10.5% до 27,9%). Заболеваемость на 100.00 прикрепленного контингента составила 206.8 за весь период, стандартизированный показатель (мировой стандарт) –94.2. Выявлена значительная тенденция к росту показателей заболеваемости, особенно в последнем пятилетии (258,7 на 100 тыс.). Диспансеризация больных в поликлиниках позволила своевременно выявить РПЖ 1–2 стадии в 82.7% случаев. В тоже время диагностика рак при наличии симптомов болезни составила 63.5%. Среди всего наблюдаемого контингента лиц 3 стадия выявлена при диспансеризации –10.9% случаев, при наличии жалоб – 14.8%, соответственно 4 стадия – в 6.4% и 21.7% случаев. Одногодичная летальность снизилась с 22,6 в первом пятилетии до 1,6% в последнем. В зависимости от стадии заболевания общая 5тилетняя

ОНКОУРОЛОГИЯ

наблюдаемая выживаемость составила 75–80% при 1–3 стадиях, 48% – при 4 стадии. 10-летняя выживаемость составила, соответственно 55% и 30%. В анализируемые периоды наблюдения 10 летняя выживаемость составила 70% в период 2006–2015, 50% – 1996–2005, 27% – 1981–1995.

Заключение. За 35 летний период наблюдения 2613 больных раком предстательной железы выявлен отчетливый рост заболеваемости – стандартизированный показатель составил 94.2, для сравнения в России в 2014–39.4. Наибольший рост показателей отмечен в период 2006–2015 гг. В структуре заболеваемости РПЖ занимает около 19,4% в целом за период 1981–2015 годов; наибольшая доля – 27,9% приходится на период 2006–2010 г. г.

Активное выявление рака предстательной железы при диспансеризации в поликлиниках позволяет провести терапию по радикальной программе у 79%. Среди больных с выявленным при обращении заболеванием, радикальное лечение было возможно у 43% пациентов.

Высокие результаты 5 и 10-летней наблюдаемой выживаемости, особенно в последние десятилетие, свидетельствует о значимом влиянии новых технологий лучевой, лекарственной терапии, а также хирургического вмешательства. Эта же тенденция прослеживается и при различных стадиях процесса.

Проведение исследований по безопасности и эффективности брахитерапии рака предстательной железы микроисточниками с йодом-125, производства АО «ГНЦ РФ – ФЭИ»

Бирюков В.А.[1], Иванов С.А.[1], Власова О.П.[2], Корякин А.В.[1], Поляков В.А.[1], Черниченко А.В.[1], Обухов А.А.[1], Лепилина О.Г.[1], Нерозин Н.А.[2], Ковальчук Т.И.[2]

Место работы: *[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва*

e-mail: *ovlasova@ippe.ru*

Цель. Оценка безопасности медицинского применения и эффективности медицинского изделия «Комплект микроисточников на основе радионуклида йод-125», при использовании его для проведения контактной лучевой терапии (брахитерапии) рака предстательной железы.

Материалы и методы. В период с 09 октября 2015 г. по 29 февраля 2016 г. в трех филиалах ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (МРНЦ им. А.Ф. Цыба, НИИ Урологии им. Н.А. Лопаткина, ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена») проведена оценка результатов клинического исследования в форме проведения испытаний с участием человека «Комплектов микроисточников на основе радионуклида йод-125» по ТУ 9444–027–08624390–2011.

Комплект микроисточников на основе радионуклида йод-125 (далее по тексту – КМИ) предназначен для применения в медицинских учреждениях при проведении контактной лучевой терапии («брахитерапии») рака предстательной железы. В состав КМИ входят: 1) стренд, полученный последовательным оплетением 10 микроисточников хирургической рассасывающейся нитью по ТУ 9393–001–05748513–2002. Шаг микроисточников в стренде равен 10 мм; 2) контейнер для стренда; 3) пакет для стерилизации контейнера со стрендом.

Отдельный микроисточник представляет собой капсулу из титанового сплава (титан марок ВТ 1–00, ВТ 1–0, ПТ-7М по ГОСТ 19807–91), герметизированную лазерной сваркой, внутри которой находится сердечник в виде серебряной трубки с равномерно нанесенным на его поверхность радионуклидом йод-125 без носителя в виде соединения йодида серебра. КМИ герметичен и стерилен. Радиационное загрязнение КМИ не допускается.

Всего в клинических испытаниях приняли участие 36 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом рака предстательной железы Т 1 – Т 2 стадии, без наличия метастазов (Т 1–2N0M0). Из 36 пациентов 83,3% (30 человек) составили больные низкого онкологического риска (группа благоприятного прогноза по классификации D'Amico) и 16,7% (6 человек) с умеренным онкологическим риском (группа промежуточного прогноза по классификации D'Amico). Возраст пациентов варьировал от 54 до 79 лет, в среднем – 64,6 года. Уровень простатспецифического антигена (ПСА) составил от 2,3 нг/мл до 18 нг/мл, средний – 8 нг/мл. Объем предстательной железы, измеренный перед началом испытаний, колебался от 15 $см^3$ до 60 $см^3$, в среднем 35 $см^3$. Максимальная скорость потока мочи, определяемая при урофлоуметрии до начала исследования, составила от 10 мл/с до 31 мл/с, средняя – 15,8 мл/с.

Все пациенты перед включением в исследование прошли процедуру подписания информированного согласия. Больные были подробно проинформированы относительно методики проведения брахитерапии, возможных побочных реакциях и мерах по их предупреждению.

Всем 36 пациентам выполнена контактная лучевая терапия с помощью имплантации микроисточников с радионуклидом йод-125, производства ГНЦ РФ – ФЭИ. Для проведения клинических испытаний АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» изготовило и поставило в филиалы ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России 2433 микроисточника требуемой активности в стрендах.

Контактная лучевая терапия микроисточниками на основе радионуклида йод-125 проводилась в условиях специализированной операционной под спинальной анестезией при участии операционной бригады в составе: хирурга-онколога, медицинского физика, врача-анестезиолога операционной сестры и сестры-анестезистки.

При проведении статистической обработки результатов клинического исследования рассматривалось 2 группы (выборки) пациентов: группа № 1–36 пациентов, брахитерапия которым проводилась с использованием микроисточников производства АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» и группа № 2–36 безрецидивных пациентов, брахитерапия которым проводилась с использованием микроисточников IsoCord производства Eckert&ZieglerBEBIGGmbH в 2013–2014 гг. В качестве признака, по которому исследовались обе группы, рассматривалось изменение значения уровня простатического специфического антигена (ПСА) до операции и через несколько месяцев после операции.

Время имплантации микроисточников с йодом-125, производства АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» в среднем составило 85 минут. Суммарная очаговая доза (СОД) при проведении брахитерапии составила 145 Гр. Количество имплантируемых микроисточников зависело от объема предстательной железы и используемой активности, и варьировало от 37 до 86 микроисточников (в среднем 57 МИ).

На следующий день после проведения процедуры брахитерапии всем пациентам выполняли постимплантационный дозиметрический анализ для оценки качества установки микроисточников с йодом-125. Повторный дозиметрический анализ проводили через 5 недель после процедуры брахитерапии. По данным дозиметрического анализа дефектов имплантации микроисточников выявлено не было.

Результаты. Через 3 месяца после имплантации у всех пациентов выявлено снижение уровня ПСА (в среднем на 87%

от исходного). Зарегистрированные в ходе исследования побочные реакции проявлялись в ожидаемых явлениях дизурии 1 степени по классификации RTOG/EORTC. Только у одного из 36 пациентов (2,7%) через месяц после брахитерапии возникла острая задержка мочи, потребовавшая катетеризации мочевого пузыря. В последующем консервативными методами удалось полностью восстановить акт мочеиспускания у данного больного. Проявлений гастроинтестинальной токсичности в группе пролеченных пациентов отмечено не было.

Для улучшения состояния в послеимплантационном периоде пациентам стандартно назначалась антибактериальная терапия, альфа-адреноблокаторы, местное противовоспалительное лечение. Дополнительных методов лечения в ходе проведения исследования не потребовалось.

Результаты статистической обработки измерений уровня ПСА до и через 3 месяца после проведения брахитерапии позволяют утверждать о равноэффективности для брахитерапии микроисточников производства АО «ГНЦ РФ-ФЭИ» и IsoCord производства Eckert&Ziegler BEBIG GmbH (Германия).

Заключение. Полученные в ходе исследования непосредственные результаты показывают ожидаемую клиническую эффективность, безопасность и соответствие международным стандартам отечественных микроисточников I-125 производства АО «ГНЦ РФ – ФЭИ». Отмеченные побочные реакции не превышают результаты данных отечественных и зарубежных специалистов. Недостатков конструкции и качества медицинского изделия в ходе испытаний не выявлено.

Медицинское изделие «Комплект микроисточников на основе радионуклида йод-125» по ТУ 9444–027–08624390–2011 производства АО «ГНЦ РФ-ФЭИ» может быть рекомендовано к использованию в специализированных медицинских учреждениях и клиниках для лечения рака предстательной железы на территории Российской Федерации.

В настоящее время продолжается дальнейшее наблюдение за группой пациентов для оценки отдаленных результатов проведенного лечения.

Создание отечественного программного обеспечения дозиметрического планирования брахитерапии с микроисточниками АО «ГНЦ РФ – ФЭИ»

Кураченко Ю.А.[2], Власова О.П.[1], Авдеенков А.В.[1], Лепилина О.Г.[3]

Место работы: *[1]Акционерное общество «Государственный научный центр Российской Федерации – Физико-энергетический институт им. А.И. Лейпунского», Калужская обл., г. Обнинск*

e-mail: *ovlasova@ippe.ru*

По данным российского Центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии (МНИОИ им. П.А. Герцена) в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России в 2014 году рак предстательной железы (РПЖ) стоял на втором месте (14,3%) и впервые был диагностирован у 37 186 человек, в то время как в 2004 году этот показатель составлял всего 15 238 человек. Примерно половина всех впервые диагностированных случаев РПЖ в России относятся к 1 и 2 стадии заболевания, для которых возможно проведение брахитерапии с применением микроисточников (МИ) с йодом-125.

На площадке АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» создано опытное производство отечественных микроисточников с йодом-125, мощностью 50 тыс. МИ в год, рыночная стоимость которых позволит оказывать высокотехнологичную помощь пациентам по квотам.

Актуальность. При проведении брахитерапии РПЖ, клиникам необходимо использовать соответствующее программное обеспечение (ПО) по индивидуальному дозиметрическому планированию. В мире существуют фирмы, разрабатывающие такое ПО для зарубежных микроисточников, однако, во-первых его стоимость слишком высока и каждые 2–3 года клиники должны его обновлять, и во-вторых, отечественные микроисточники, разработанные по индивидуальному проекту ФЭИ, не прописаны ни в одном их них. Таким образом, возникает потребность в разработке отечественного ПО.

Цель. Разработка отечественного программного обеспечения для индивидуального дозиметрического планирования при проведении брахитерапии рака предстательной железы микроисточниками с йодом-125.

Материалы и методы. Требования к ПО:

- Программный комплекс должен предоставлять пользователю (лечащему врачу) возможность выполнять планирование операции и осуществлять расчет дозовых нагрузок на органы и ткани пациента при брахитерапии в on-line режиме, при известных ограничениях по времени экспозиции и поглощенной дозе в близлежащих здоровых органах и тканях;
- Исходными данными для данной программы при планировании операции являются томографические снимки (УЗИ, КТ) пораженного органа, соседних с ним органов и заданные пользователем местоположения, активности и геометрические размеры источников ионизирующего излучения;
- В результате расчетов программы пользователь (медицинский физик/радиолог) получает информацию о поглощенной дозе, которую данный пациент приобретет в результате операции брахитерапии;
- ПО должно обеспечивать проведение оптимизационных расчетов для минимизации дозовых нагрузок на близлежащие к простате органы и ткани при создании лечебной дозы облучения в опухоли;
- Программное обеспечение и методика расчета доз должны обеспечить точность расчета и пользовательский интерфейс на уровне используемых систем для клинико-дозиметрического планирования PSID или VARISEED.

Обобщённая последовательность изготовления компонентов ПО, его тестирования и адаптации (создание «бета-версии» ПО) выглядит следующим образом:

1. Моделирование микроисточника ФЭИ и входного файла данных для использования в прецизионных расчётах дозных полей;
2. Изготовление базы данных (на основе прецизионных расчетов) для оперативного расчёта доз при планировании облучения на предоперационном этапе;
3. Изготовление блока ПО, обеспечивающего интерактивную подготовку к операции на основе данных визуализации, планируемой конфигурации дозных терапевтических полей и базы данных;
4. Создание компонента ПО, обеспечивающего автоматическую «сборку» блока облучения и формирование входного файла для прецизионных расчётов в соответствии с выбранной на предоперационном этапе конфигурацией источников;
5. Создание компонента ПО для прецизионных расчётов реальных терапевтических нагрузок (с использованием данных постоперационной визуализации), а также нагрузок на критические органы и ткани пациента;
6. Создание компонента ПО для определения, на основе представительной совокупности типичных сценариев,

ОНКОУРОЛОГИЯ

для определения дозовых нагрузок на персонал при операции, а также нагрузок на окружающих после операции;
7. Всестороннее тестирование ПО на представительном наборе сценариев, имеющих исчерпывающее описание и позволяющих адекватную реконструкцию;
8. Адаптация бета-версии ПО к общим требованиям радиационной безопасности и конкретным рекомендациям медицинского физика/радиолога к режимам предоперационной подготовки, номенклатуре, полноте и формату представления информации на этапах использования ПО;
9. Обеспечение возможности «отчуждения» с последующим освоением ПО посредством обучения персонала;
10. Сопровождение и модернизация ПО.

Микроисточник с йодом-125 (ФЭИ) представляет собой герметично запаянный в титановую капсулу серебряный стержень, покрытый тонким слоем радиоактивного йода-125.

Параметры МИ: длина титановой трубки – 4,5 мм, длина серебряного стержня – 3 мм, диаметр серебряного стержня – 0,5 мм, диаметр трубки – 0,8 мм, толщина – 0,05 мм.

Период полураспада йода-125 равен 59.43 дням. В процессе распада йода-125 выделяется энергия 27.202 (0.406), 27.472(0.757), 30.98(0.202), 31.71(0.0439), 35.492(0.0668) кэВ (фотон на 1 распад). Толщина слоя нанесенной активности микроисточника составила $8*10^{-3}$ мкм или 80 Å слоя материала AgI, соответствующего значению нанесенной активности в 1 мКи.

Результаты. Была создана «База данных» двумерных массивов переменных (координата микроисточника, направления на мишень) для прецизионной модели простаты и проведены пробные расчеты с фактическим положением микроисточников для пациента, которому была проведена брахитерапия в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, в рамках клинических испытаний.

Была создана математическая модель микроисточников производства АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» для расчетов с помощью программного комплекса MCNP и получены подробные распределения радиальной функции и функции анизотропии для микроисточника, в сравнение с данными NIST (tg43).

Для расчетов по коду MCNP была создана математическая модель решетки микроисточников для планирования брахитерапии РПЖ.

Заключение. Разрабатываемое отечественное ПО для дозиметрического планирования брахитерапии РПЖ обеспечит возможность проведения широкому кругу больных доступных операций с применением отечественных микроисточников с йодом-125.

Разработка отечественных радиофармпрепаратов с изотопом иттрий-90

Власова О.П.[1], Петриев. В.М.[2,3], Шаповалов В.В.[1], Тогаева Н.Р.[1], Рыжикова Т.П.[2], Болонкин А.С.[1], Мурашин К.А.[1], Эпштейн Н.Б.[3]

Место работы: *[1]Акционерное общество «Государственный научный центр Российской Федерации – Физико-энергетический институт им. А.И. Лейпунского»; [2]Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; [3]ФГАОУ ВО Национальный исследовательский ядерный университет «МИФИ»*

e-mail: *ovlasova@ippe.ru*

Онкологические заболевания продолжают оставаться в списке лидеров в структуре причин смертности населения промышленно развитых стран, в том числе и России. Ежегодно от злокачественных новообразований умирает более 280 тыс. человек. В структуре смертности населения России злокачественные новообразования занимают второе место (15,3% в 2014 году) после болезней системы кровообращения (50,1% в 2014 году), опередив травмы и отравления (8,0% в 2014 году). Среди умерших в трудоспособном возрасте (15–59 лет) доля умерших от злокачественных новообразований составила 15,4% (80 641 случай).

Из статистики МНИОИ имени П.А. Герцена: в 2014 г. в России было выявлено 566 970 новых случаев онкологических больных, что на 21,1% больше по сравнению с 2004 г. На конец 2014 г. в территориальных онкологических учреждениях России состояли на учете 3 291 035 больных по сравнению с 3 098 855 больных в 2013 г.

Актуальность. В связи неуклонным ежегодным ростом числа онкологических заболеваний, разработка новых радиофармацевтических препаратов (РФП) для радионуклидной терапии злокачественных опухолей является актуальной проблемой ядерной медицины. Одним из наиболее перспективных радионуклидов для этой цели является иттрий-90, обладающий оптимальными ядерно-физическими характеристиками: является чистым β-излучателем с максимальной энергией β-частиц 2,27 МэВ и периодом полураспада 64,2 часа. В Европе и США уже разработаны РФП с иттрием-90 для ядерной медицины, которые проходят доклинические и клинические исследования.

Цель. Разработка РФП на основе микросфер альбумина крови человека (МСА) и радионуклида иттрий-90 и предварительное исследование его терапевтической эффективности.

Материалы и методы. Одной из первоочередных задач при разработке радиофармпрепаратов с иттрием-90 являлось получение высокочистого раствора хлорида иттрия-90. Основной проблемой при получении иттрия-90 для медицинских целей являлась необходимость его максимальной очистки от долгоживущего гамма-излучающего радионуклида – стронция-90, который накапливается в костной ткани и повреждает костный мозг. Кроме того, необходимо было очистить иттрий-90 от неактивных примесных катионов, которые конкурируют с ним в реакции комплексообразования при получении препарата.

Для получения раствора хлорида иттрия-90 высокой чистоты, очищенного от примесей стронция-90 и неактивных примесных катионов, использовали хроматографический метод с последовательным применением двух колонок. Одна из них была заполнена сорбентом полиакрилатной структуры, покрытым слоем ди-2-этилгексилфосфорной кислоты (Ln Resin, фирма Triskem International (Франция). Другая колонка была заполнена сорбентом RE Resin (той же фирмы) полиакрилатной структуры, покрытым слоем октил(фенил)-N-N-диизобутилкарбамоилметилфосфиноксид в трибутилфосфате.

Контроль качества полученного раствора проводили с использованием тонкослойной хроматографии и сцинтилляционной β-спектрометрии (радионуклидная чистота).

Содержание неактивных примесей устанавливали методом атомно-абсорбционной спектрометрии с индуктивно-связанной плазмой и масс-спектрометрическим детектированием.

Были выполнены экспериментальные исследования по связыванию иттрия-90 с МСА и изучены условия проведения реакции связывания иттрия-90 высокой объемной активности.

Была изучена терапевтическая активность полученного РФП на опухоли, привитой мышам. Исследование проводили на беспородных мышах – самках. Всего было использовано 30 мышей, которые были поделены на три группы, по 10 животных в каждой. Всем мышам была перевита саркома-37. Для получения солидного варианта опухоли мышам перевивали асцитную жидкость, полученную от мышей-доноров на 8–10 сутки роста опухоли. Полученную взвесь клеток опухоли, вводили мышам под кожу бедра. Работу, по изучению терапевтической эффективности полученного РФП начи-

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

нали на 7 сутки, когда объем опухоли достигал 0,8–1,0 см^3.
Результаты. Радионуклидная чистота проб раствора хлорида иттрия-90 по наличию стронция-90 составила < 1,7*10–5%, что сравнимо с зарубежными препаратами.
Содержание неактивных примесей Na, Al, Cd, Zn, Ca, Pb, Cu было сравнимо с качеством зарубежных растворов иттрия-90 из США; содержание Fe в 1,5 раза превышало показатели препарата из США.
В результате исследования впервые был получен «горячий» РФП с радиохимическим выходом, равным около 82%. Был получен образец РФП, объемная активность которого составила 126 мКи/мл.
Максимальное торможение роста опухоли, по сравнению с контрольной группой животных, достигалось на 14 сутки после перевивки опухолевых клеток. Торможение роста опухоли у мышей, которым вводили 500 мкКи препарата, составляло 43,2%, у мышей, которым вводили препарат с активностью в 2 раза меньше (250 мкКи), торможение роста опухоли 31,0%.
Заключение. Получены экспериментальные образцы РФП на основе микросфер альбумина и иттрия-90, перспективные для лечения злокачественных опухолей, например, неоперабельного рака печени.
Литература:

1. Г. В. Петрова, А. Д. Каприн, О. П. Грецова, В. В. Старинский Злокачественные новообразования в России. Обзор статистической информации за 1993–2013 гг., под общей редакцией чл.– корр. РАН, проф. А. Д. Каприна, проф. В. В. Старинского, Г. В. Петровой, МНИИОИ им. П. А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Российский Центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии (125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3), Москва, 2015, 511 с.
2. Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность), под редакцией А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой, МНИИОИ им. П. А. Герцена, филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Российский Центр информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии (125284 Москва, 2-й Боткинский проезд, д. 3), Москва, 2016, 250 с.
3. Rebecca A. Dumont, Daniela Seiler, Nicolas Marincek, Philippe Brunner, Piotr Radojewski, Christoph Rochlitz, Jan Müller-Brand, Helmut R Maecke, Matthias Briel, Martin A Walter Original Article Survival after somatostatin based radiopeptide therapy with 90Y-DOTATOC vs. 90Y-DOTATOC plus 177Lu-DOTATOC in metastasized gastrinoma, Am. J. Nucl. Med. Mol. Imaging 2015;5(1):46–55, www.ajnmmi.us.

Рак ротовой полости и ВПЧ-ассоциированный рак ротовой полости на территории Дальнего Востока и Сибири

Дворянинова О.Ю.[1], Бычков В.А.[1], Никитина Е.Г.[1,2], Одинцова И.Н.[1], Ананина О.А.[1], Мухамедов М.Р.[1], Кульбакин Д.Е.[1], Черемисина О.В.[1], Литвяков Н.В.[1], Чойнзонов Е.Л.[1].
Место работы: *[1]Томский научно-исследовательский институт онкологии, 634050, Россия, г. Томск, пер. Кооперативный, 5; [2]Национальный исследовательский Томский государственный университет, 634050, Россия, г. Томск*
e-mail: *tomsk1980@mail.ru*

Цель. Детекция высокоонкогенных типов ВПЧ (16,18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 56, 58, 59) в опухолевой и прилежащей морфологически неизмененной ткани больных плоскоклеточным раком ротовой полости, проходивших лечение в Томском НИИ онкологии в 2010–2012 гг.
Материалы и методы. Больные плоскоклеточным раком ротовой полости и верхнечелюстной пазухи (n=20). Средний возраст пациентов составил 65,1+1,9 лет. Количество лиц мужского и женского пола – 14 (66,7%) и 7 (33,3%), соответственно. Процедура биопсии была проведена перед началом лечения. Опухолевая и прилежащая морфологически неизмененная ткань больных плоскоклеточным раком Из свежезамороженных образцов ткани выделена тотальная ДНК. Качество ДНК верифицировано амплификацией ß-глобинового гена. Генотип ВПЧ определен коммерческими наборами «AmpliSens HPV HCR genotype-titre-FL» на парате «Rotor-Gene 6000»(«Corbett Research»; Australia).
Результаты. Общий уровень инфицированности ВПЧ опухолевой и прилежащей ткани составил 38,1%. Частота детекции вируса в опухолевой и прилежащей ткани определена в 19,1% и 38,1% случаев, соответственно (p=0,153). Среди всех ВПЧ-позитивных случаев, только в четырех – оба типа ткани содержали ВПЧ (16,51,56 типы). Тогда как оставшиеся четыре случая содержали вирус исключительно в прилежащей ткани. Необходимо отметить, что среди вирус-позитивных случаев наиболее широкий спектр ВПЧ-моно-инфекции (16/5'1/56) был представлен в прилежащей ткани больных плоскоклеточным раком ротовой полости по сравнению с пациентами раком верхнечелюстного синуса (ВПЧ 56).
Тогда как в опухолевой ткани больных раком ротовой полости обнаружена и моно- (16 тип) и микст-инфекция (16+51, 51+56) ВПЧ. Среди двух больных раком верхней челюстной пазухи лишь у одного в прилежащей ткани выявлен 56 тип вируса, тогда как у второго пациента оба типа ткани были инфицированы 56 типов ВПЧ. Среди 12 пациентов раком языка ВПЧ обнаружен в трех случаях: в двух случаях только в прилежащей ткани – 51 и 56 типы и одном – в обеих типах ткани – ВПЧ 16 и 51. Лишь один больной раком губы (n=4) был инфицирован ВПЧ. Следует отметить, что именно в данном случае был представлен наиболее широкий спектр типов ВПЧ (16, 51, 56), обнаруженных и в опухолевой, и в прилежащей ткани у больных раком указанных локализаций. Вирус папилломы человека (51, 16) обнаружен у двух из четырех пациентов раком дна полости рта. Причем в первом случае и опухолевая, и прилежащая ткань инфицированы 16 типом, тогда как во втором -лВПЧ 51 обнаружен лишь в прилежащей ткани.
Заключение. Несмотря на малый размер выборки, получены интересные результаты. С одной стороны, инфицирование высокоонкогенными вирусами папилломы человека эпителиальной ткани языка – типичное событие для ротовой полости, поскольку именно данный орган с высокой частотой инфицируется ВПЧ. С другой стороны, примечательно, что в двух из трех ВПЧ-позитивных случаев, ВПЧ был обнаружен только в прилежащей ткани, что, в свою очередь, может свидетельствовать об инфицировании, как случайном явлении, и не принимать участия в инициации трансформации эпителия.
Неожиданно явилось и обнаружение трех типов ВПЧ в опухолевой и прилежащей ткани больного раком губы, поскольку, согласно литературным данным, инфицирование ВПЧ данной локализации – редкое событие. Полученные в представленном исследовании результаты, возможно, объяснить как органоспецифичностью, или локализацией опухолевого процесса, и, как следствие, – определенным спектром обнаруженных типов, так и эндемичностью, или территориальной специфичностью инфицирования ВПЧ. Таким образом, для детализации и верификации вклада и инициации вируса папилломы человека в канцерогенез рака ротовой полости, необходимы дальнейшие исследования с включением большего количества больных.

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Современные возможности и перспективные направления использования

Новожилова Е.Н., Федотов А.П., Чумаков И.Ф., Хотеев А.Ж., Соколов С.Н.
Место работы: *Московская городская онкологическая больница № 62, г. Москва*
e-mail: *E-Novozhilova@yandex.ru*

Цель. В 1960 Ч. Таунс, Н. Басов и А. Прохоров удостоены Нобелевской премии за создание генераторов и усилителей на лазерном принципе. С тех пор появилось большое количество лазеров (Nd: YAG, Argon, CO2 и др), работающих с различной мощностью, как в видимой, так и не в видимой части спектра (инфракрасной и ультрафиолетовой). Так же произошел и значительный прогресс в развитии эндоскопической техники. Все это дало мощный толчок к развитию методики TLM – (transoral laser microsurgery), которая развивается и в нашей стране.

Материалы и методы. С 2013 г в МГОБ № 62 используется роботизированный лазерный комплекс Lumenis со сканирующим микроманипулятором AcuBlade. При TLM операции проводятся в условиях общей анестезией. Нами применялась как оротрахеальная интубация, так и ВЧ-ИВЛ. Перспективным направлением является использование установки TwinStream (Carl Reiner, Австрия) адаптированной к роботизированному лазерному комплексу. Использование методики TLM требует безупречного взаимопонимания и слаженности в работе хирурга и анестезиолога.

Результаты. С 2013 г с использованием роботизированного лазера Lumenis нами прооперировано 123 больных с новообразованиями гортани, глотки и полости рта. Мы постепенно расширили показания для применения TLM.

Среди оперированных больных: доброкачественные опухоли гортани – 31, папилломатоз – 25, дисплазия эпителия II–III ст на фоне хр.гиперпластического ларингита – 23, ларингоцеле – 2, Киста гортани –3, Солитарная плазмоцитома надгоратнника –1, Ca in situ гортани – 7, доброкачественные опухоли глотки (кисты грушевидного синуса и боковой стенки глотки) – 3, удаление небных миндалин –6.

3 пациента с рубцовыми стриктурами гортани. 2 больным была выполнена хордэктомия на фоне стеноза гортани (двусторонний паралич гортани после операции на щитовидной железе). У 7 больных были удалены опухоли полости рта и языка.

У 1 больного с опухолевым стенозом трахеи TLM использовалась для реканалиации с последующей установкой стента. У 9 больных раком гортани 3 ст (T 3N0M0) были удалены остаточные опухоли после химиолучевого лечения по радикальной программе (ДГТ с СОД 66–68 Гр).

Привентивное наложение трахеостомы потребовалось у 4 больных, кровотечение во время операции – 3, подкожная эмфизема –1, ожог дыхательных путей –1. Повторные вмешательства (этапного характера) потребовались 4 больным.

Заключение. Методика TLM позволяет проводить лечение больных с различными заболеваниями гортани, глотки и полости рта. Ее отличают малая травматичность, низкий процент осложнений, прецизионность хирургической техники. На сегодняшний день она относится к высокотехнологичным сложным хирургическим вмешательствам, и ни в коем случае TLM не может рассматриваться, как «более простая хирургия» по сравнению с открытыми операциями.

Оптимизация комбинированного лечения и реконструкции у больных плоскоклеточным раком полости рта и ротоглотки

Сукорцева Н.С.[1], Решетов И.В.[1], Варламова С.Е.[2].
Место работы: *[1]ГБОУ ВПО «Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-образовательный клинический центр пластической хирургии, г. Москва, ул. Большая Пироговская, д. 6, с1; [2]ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России, г. Москва*
e-mail: *sukorceva.nataly@mail.ru*

Введение. Основным методом лечения больных плоскоклеточным раком полости рта и глотки остается комбинированный метод, включающий лучевую терапию и оперативное вмешательство. Поиск эффективного лечения этих больных привел к использования новых противоопухолевых препаратов – таксанов. Применение таксанов в монорежиме и в сочетании с 5-ФУ и цисплатином показали высокую эффективность. Схему TPF рекомендовано в основном применять у пациентов с местнораспространенным опухолевым процессом, чаще в паллиативных целях в сочтании с лучевой терапией одновременно или последовательно. Однако отрицательные эффекты от лучевой терапии в виде тяжелых остеорадионекрозов костей лицевого скелета, нестабильности ортопедических стоматологических конструкций, ограничение использования реконструктивно-пластических вмешательств в зоне лучевой терапии послужило поиском для новой комбинации этих методов лечения.

Материалы и методы. Такой комбинацией было выбрано применение ПХТ по схеме TPF в неоадьювантном режиме с последующим оперативным вмешательством.

Дизайн протокола: 2-х центровое рандомизированное открытое исследование. Старт исследования начат в 2014 г. Вся когорта пациентов больных с плоскоклеточным раком полости рта и глотки была разделена на 2 группы. Первая контрольная группа больных получала неоадъювантную химиолучевую терапию в стандартном режиме – 40–45 Грей и 5-ФУ с платиной, вторая основная получала неоадьювантную ПХТ по схеме TPF в предоперационном периоде 2–4 курса с оценкой в динамике.

После операции при показателях патоморфоза 2 степени и выше пациенты основной группы получали еще 4 курса ПХТ. Подвергнуты анализу следующие показатели лечения: степень морфологического патоморфоза опухолевой ткани, возможность сохранного оперативного вмешательства, частота осложнений, завершенность реконструкции, общая и безрецидивная выживаемость, локальный контроль.

Результаты. В исследовании 46 пациентов. В группе пациентов получавших только ПХТ по схеме TPF количество сохранных операций оказалось выше, чем в группе химиолучевого лечения 13 из 20 в основной и 10 из 26 в контрольной. Количество осложнений при этом меньше во второй группе. Частота лечебного патоморфоза 3–4 степени в опухоли была гораздо выше в группе пациентов с неоадьювантной ПХТ, чем в группе химиолучевого лечения – 13 из 20 в основной группе и 12 из 26 в контрольной.

Это было подтверждено морфологически при исследовании операционного материала. В послеоперационном периоде пациентам из группы неоадьювантной химиотерапии также было проведено продолжение TPF до 4–5 курсов. После окончания лечения данная группа пациентов нами наблюдается в течение 1 года без прогрессирования. Пациенты успешно проходят ряд реконструктивных оперативных и ортопедических вмешательств.

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Заключение. Полученные предварительные результаты говорят о перспективе применения комбинированного лечения с применением схемы TPF и хирургии. Необходим дальнейший набор материала.

Применение 3D КТ моделирование при функционально-реконструктивных хирургических операциях рака гортани

Трофимов Е.И., Сивкович О.О.
Место работы: *ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России», г. Москва*
e-mail: *sivkovich@mail.ru*

Современное понимание реконструктивной хирургии, как компонента комбинированного лечения опухолей ЛОР – органов сформировалось в 60–х годах прошлого века. Необходимость реконструкции задней стенки гортани с воссозданием полноценной разделительной и дыхательной функций гортани побудило к поиску новых решений данной проблемы. Так, для замещения резецированного черпаловидного хряща нами были предложены трансплантаты из сохраненного верхнего рожка щитовидного хряща, а при невозможности – из фрагмента большого рожка подъязычной кости.

При этом во время укладки трансплантата в ложе удаленного черпала, отчетливо обозначилась проблема создания конгруэнтности соединяющихся поверхностей. Анатомические и физиологические особенности задней стенки гортани создают значительные трудности для восстановления ее изначальной структуры, что в свою очередь, имеет первостепенное значение для функциональной и эстетической реабилитации пациентов.

Появление спиральной компьютерной томографии с возможностью воссоздания объемного трехмерного изображения так же не оказало существенной помощи в реконструкции. Решению этой задачи значительно способствует внедрению в практику лазерных информационных технологий (Абрамов С.С. и соавт., 1998; Деавогн М.У., 1995). Стереолитография, являясь одним из бурно развивающихся направлений оперативного изготовления прототипов, макетов и даже функциональных объектов по их трехмерным компьютерным моделям, реализует принцип прямого формообразования трехмерных объектов путем последовательного, в частности, послойного, наращивания материала.

Физической основой стереолитографии является локальное изменение агрегатного состояния однородной среды (перехода жидкости в твердое тело) в результате фотоинициированной в заданном объеме полимеризации. На сегодняшний день эта технология позволяет решать задачи как изготовления пластиковых моделей с габаритным объемом до 1 м3 с точностью не менее 0,1 мм, так и микрообъектов и микроструктур с разрешеным порядком 0,1 мкм (Evseev A.V. et at., 2004; Arver J.F. et al.,1994).

В отделении ЛОР – онкологии ФГБУ НКЦО так же применена технология бесконтактного моделирования задней стенки гортани при реконструктивно – пластических операциях.

Использование на этапе предоперационного планирования стереолитографической модели гортани позволило от виртуального моделирования по 3D КТ перейти к моделированию в режиме реального времени, поскольку созданная стереолитографическая модель полностью идентична размерам реальной гортани и имеющемуся дефекту задней стенки гортани. Это позволяет избежать излишней травматизации донорской раны правильно рассчитывать объем возмещаемых тканей и получить удовлетворительный функциональный и эстетический результат.

Применение лазерного стереолитографического моделирования позволило успешно завершить реконструктивные операции у всех пациентов. Функционально реабилитировано 60% пациентов. К труду вернулись 30% пациентов допенсионерного возраста.

Выполнение спиральной компьютерной томографии, создание трехмерной компьютерной модели является технологически обработанными стандартными действиями, не требующих значительных временных затрат и личного участия хирурга.

Таким образом, применение технологии планирования операции с созданием спиральной 3D КТ и использования индивидуальной стереолитографической модели позволяет существенно улучшить результат хирургического лечения за счет повышения качества реконструктивно – пластических операций, а в ряде случаев, выявить продолженный рост опухоли гортани на доклиническом уровне и значительно расширяет возможности функциональной и социальной реабилитации онкологических больных.

Микроскопическая визуализация и электрофизиологический мониторинг в профилактике травм гортанных нервов при операциях на щитовидной железе

Сивкович О.О., Трофимов Е.И.
Место работы: *ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России», г. Москва*
e-mail: *sivkovich@mail.ru*

Парезы и параличи гортани до настоящего времени остаются актуальной проблемой, как оториноларингологии, так и других специальностей. Основной причиной нарушений иннервации гортани являются травмы возвратного гортанного нерва и наружной ветви верхнего гортанного нерва при операциях на щитовидной железе (Овчинников Ю.М., 2007; Меланьин В.Д., 2010; Sulica L., 2006).

Цель. Повышение эффективности профилактики травм возвратного и наружной ветви верхнего гортанного нервов при экстрафасциальных операциях на щитовидной железе с применением методов микроскопической визуализации и электрофизиологического нейромониторинга.

Материалы и методы. Для выполнения поставленной цели нами в ФГБУ «Научно-клиническом центре оториноларингологии ФМБА России» было проведено обследование и лечение 42 больных, с дифференцированным раком щитовидной железы (Т 1–3N1a-bM0). По гистологической структуре злокачественные опухоли были представлены папиллярным раком у 37 (86,4%) и фолликулярным у 5 (13,6%) больных.

В зависимости от метода интраоперационной идентификации гортанных нервов все пациенты были разделены на 2 группы: основную группу составили пациенты, которым проводилась визуализация нервов с помощью операционного микроскопа, группа сравнения которым проводили электрофизиологический нейромониторинг.

Всем больным проводилось общеклиническое, оториноларинго-логическое и лабораторное обследования; УЗИ щитовидной железы с тонкоигольной аспирационной биопсией, Исследовали концентрацию тиреоидных гормонов в крови, функцию внешнего дыхания, по показаниям проводили рентгенографию шейного и грудного отделов трахеи и пищевода, КТ шеи и средостения.

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Чрескожную игольчатую электромиографию перстнещитовидной мышцы выполняли для оценки состояния наружной ветви верхнего гортанного нерва с помощью диагностического комплекса Нейро-МВП-4 (Нейрософт). Определяли наличие рекруитмента, морфологию потенциала двигательной единицы, спонтанную активность, характеризуя выраженность патологических признаков в баллах (от 0 до 3).

Операции на щитовидной железе выполняли под эндотрахеальным наркозом в объеме от гемитироидэктомии до тироидэктомии. При необходимости выполняли центральную лимфодиссекцию шеи, по показаниям – боковую лимфодиссекцию шеи. При выделении верхнего полюса железы с помощью операционного микроскопа или аппарата Neurosign 100 верифицировали наружную ветвь верхнего гортанного нерва. Если нерв не был идентифицирован, то производили последовательную раздельную перевязку сосудов у капсулы щитовидной железы.

При выделении нижне-боковых отделов железы придавливали мягкие ткани указательным пальцем к трахее, пальпаторно определяя наличие возвратного нерва в виде «перекатывающейся струны». Поиск нерва проводили в треугольнике, верхней границей которого был уровень нижнего полюса щитовидной железы, медиальной – трахея, латеральной – общая сонная артерия. Нерв в этой области не прикрыт сосудами, что обеспечивает удобство для визуализации и нейромониторинга. Прослеживали нерв по направлению к гортани, что позволяло выполнить пересечение сосудов щитовидной железы под контролем его целостности.

Результаты. Ларингостробоскопия у всех больных исследуемых групп до операции показала нормальное отведение и приведение голосовых складок, отсутствие их различий по уровню при фонации, что указывало на состояние целостности возвратного и наружной ветви верхнего гортанного нервов.

На 3 сутки после операции у больных основной группы частота парезов возвратного нерва составила 2,4%. Парез наружной ветви верхнего гортанного нерва (провисание складки ниже уровня края противоположной) наблюдали у 5 (11,9%) больных, из них у 3 (7,1%) длительностью свыше 3 месяцев, а у 1 (2,4%) более года – паралич наружной ветви верхнего гортанного нерва.

В группе сравнения парезов возвратного нерва не было. Парез наружной ветви верхнего гортанного нерва – у 3 (7,5%) больных, из них длительностью более 3 месяцев, но менее 1 года у 1 (2,5%) больной, оперированной по поводу рецидива рака щитовидной железы.

Заключение. Разработанные методы микроскопической визуализации и электрофизиологического нейромониторинга гортанных нервов позволяют облегчить поиск и идентификацию нервов в операционном поле и предупредить их повреждение.

Суперселективная внутриартериальная химиоинфузия и химиоэмболизация опухолевых сосудов прихимиолучевом лечении неоперабельного рака ротоглотки

Ольшанский М.С.[1], Знаткова Н.А.[1], Стикина С.А.[2], Редькин А.Н.[2], Сухочев Е.Н.[1], Здобников В.Б.[1], Константинова Ю.С.[2]

Место работы: *[1]БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»; [2]ГБОУ ВПО Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко», г. Воронеж*

e-mail: *stickina.svetlana@yandex.ru*

Цель. Целью настоящего сообщения является анализ непосредственных и ближайших результатов применения селективных эндоваскулярных вмешательств – внутриартериальной химиотерапии и селективной химиоэмболизации опухолевых сосудов в комплексном химиолучевом лечении местно-распространенного неоперабельного рака ротоглотки.

Материалы и методы. С 2013 г. по июнь 2016 г.было пролечено с использованием метода суперселективной внутриартериальной химиотерапии и химиоэмболизации опухолевых сосудов 20 пациентов с первично диагностированным местно-распространенным, неоперабельным раком ротоглотки III(T2–3N0–1M0) и IV (T2–4N2M0) стадии. У всех больных морфологически был верифицирован плоскоклеточный рак. Во всех случаях проводилась селективная ангиография ветвей обеих наружных сонных артерий из правого феморального доступа с использованием катетеров JR-4F и гидрофильных проводников.

После выявления доминантной артерии, кровоснабжающей опухоль, с использованием коаксиальной микрокатетерной техники проводилась её суперселективная катетеризация и осуществлялась локо-регионарная химиотерапия, включающая последовательную химиоинфузию цисплатина 75 мг/м^2 в течение 35–50 минут со скоростью инфузии равной скорости кровотока в перфузируемом сосуде, а также внутриартериальную инфузию5-фторурацила 750мг в течение 45–60 минут. После чего проводили химиоэмболизацию опухолевых сосудов посредством введения в целевой сосуд концентрата цисплатины в объёме 5мл. В случае выявления множественных источников кровоснабжения опухоли расчётную дозу химиопрепарата распределяли соответственно числу афферентных артерий и химиоинфузию проводили в каждую из них.

Дополнительно после эндоваскулярного вмешательства проводили системную инфузию 5-фторурацила 750мг. В ближайшие 24–48ч., после рентгенэндоваскулярного вмешательства начинали 3-D конформную лучевую терапию в режиме 2Гр х 5раз в неделю до достижения планируемой дозы 68–70Гр. Схема лечения включала проведение ещё 2–3 внутриартериальных вмешательств одновременно с лучевой терапией, повторяемых в среднем через 21 день.

Во всех случаях процедуру завершали химиоэмболизацией опухолевых сосудов концентратом платины. Финальная процедура химиоэмболизации проводилась с использованием частиц поливинилалкоголя. Средний срок наблюдения за пациентами после окончания лечения составил 25 месяцев. Оценка результатов лечения проводилась каждые 3 месяца с использованием лабораторных методов, УЗИ и/или КТ с контрастированием.

Результаты. Осложнений селективных эндоваскулярных вмешательств не наблюдали. У всех пациентов уже через сутки отмечалось положительная динамика, выражавшаяся в снижении интенсивности болей и отказе от наркотических анальгетиков, улучшении функции глотания. Умеренно выраженная гастроинтестинальной токсичности (тошнота, рвота) наблюдалась у 35% больных в первые двое суток. Она купировались дополни-тельным введением Осетрона 16мг. Токсических реакций 3–4 ст. не отмечалось. Лучевые реакции (эпителииты, стоматиты) 2–3 степени наблюдали у всех больных. Во всех случаях отмечали полный ответ на лечение (регресс опухоли более 60%).

Один год пережили 19 из 20 пациентов (95%). Одна пациентка с IV стадией T2N2M0 с полным регрессом первичного очага, подтвержденного ПЭТ-КТ через 1 месяц по завершении химиолучевого лечения, но оставшимся метастатическим очагом на шее – была направлена на хирургическое лечение. После операции она прожила 4 месяца. Причина смерти не связана с онкопатологией.

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Другая пациентка также с полным регрессом первичного очага, но оставшимся метастазом на шее в лимфатических узлах была успешно оперирована и в настоящее время жива. До настоящего времени признаков рецидива у неё не выявлено. Среди пациентов выдержавших полностью протокол лечения общая одногодичная выживаемость составила 95%, а двухлетняя общая выживаемость составила 90%. Двое больных, считавшихся исходно неоперабельными, были после данного варианта химиолучевого лечения успешно прооперированы.

Заключение. Целевая доставка химиопрепарата к опухоли, благодаря суперселективной катетеризации афферентного доминантного сосуда и объёмно-контролируемой внутриартериальной химиоинфузии с последующей химиоэмболизацией, обеспечила у всех больных, выдержавших протокол лечения, полный ответ первичного очага в 100% случаев. Побочные эффекты были умеренно выражены.

Такая терапия дала шанс на проведение в 17,6% случаев хирургического вмешательства у больных, считавшихся исходно неоперабельными. Селективная внутриартериальная химиотерапия в сочетании с химиоэмболизацией опухолевых сосудов и лучевой терапией является перспективным методом лечения больных местно-распространенным неоперабельным плоскоклеточным раком ротоглотки.

Голосовая реабилитация больных раком гортани после органосохраняющих операций

Балацкая Л.Н., Чойнзонов Е. Лх., Чижевская С.Ю., Кульбакин Д.Е.

Место работы: *НИИ онкологии Томского НИМЦ РАН, Томск*

e-mail: *balatskaya@oncology.tomsk.ru*

Цель. Целью настоящего исследования является повышение эффективности голосовой реабилитации и улучшение качества жизни больных раком гортани после органосохраняющих операций в плане комбинированного лечения.

Материал и методы исследования. В исследование включено 98 больных раком гортани II–III стадии опухолевого процесса, после органосохраняющего лечения. Оперативное вмешательство в плане комбинированного лечения выполнено в объеме хордэктомии 6 (6,1%) пациентам, передне-боковой резекции – 88 (89,8%), горизонтальной резекции – 4 (4,1%).

Из общего числа больных сформирована основная группа – 78 человек, которым проводилось восстановление голосовой функции с применением биологической обратной связи и математического моделирования голосообразования на основе условно-рефлекторной деятельности человека и компенсаторных возможностей организма. Контрольную группу составили 20 пациентов, где голосовая реабилитация проводилась по традиционной методике. По клинической картине, половому и возрастному составу контрольная и основная группы сопоставимы.

Возраст пациентов варьировал от 40 до 70 лет. Наибольшее число больных – 67 человек (68,3 ±7,4%), составили лица в возрасте от 41 до 60 лет.

В НИИ онкологии Томского НИМЦ разработан и внедрен в клиническую практику комплексный подход к восстановлению голосовой функции, включающий рациональную психотерапию, дыхательную гимнастику для коррекции физиологического и фонационного дыхания, активизацию нервно-мышечного аппарата наружных и оставшихся внутренних мышц гортани и шеи, координацию голосового аппарата за счет компенсации оставшейся части гортани. Голосовые тренировки проводятся с помощью реабилитационного комплекса с применением биологической обратной связи.

Новизна разработанной методики подтверждена патентом РФ № 2367485 от 20.09.2009 г. «Способ восстановления голосовой функции у больных раком гортани после органосохраняющих операций».

Эффективность голосовой реабилитации оценивалась по результатам клинико-инструментальных методов исследования в соответствии с критериями оценки эффективности (акустическими, рентгенологическими, спирографическими, эндоскопическими, ларингоскопическими методами исследованиями и оценкой качества жизни).

Результаты и обсуждение. При первичном осмотре у всех больных, поступивших для голосовой реабилитации, отмечалось нарушение голосовой функции различной степени: от дисфонии 46 (46,9%) пациентов, до афонии 52 (53,1%). Нарушения голоса проявлялись осиплостью, слабостью голоса, его быстрой утомляемостью, или полным отсутствием звучной речи. Дыхание было поверхностным, отмечалась повышенная экскурсия плечевого пояса, выдох слабый, короткий, прерывающийся. Больные предъявляют жалобы на ощущение инородного тела в горле, попёрхивание жидкой пищей, рефлекторный кашель.

Когда превентивная трахеостома на начало занятий не была полностью закрыта, во время голосовых тренировок трахеосвищ плотно закрывался пластырем. К голосовой реабилитации приступали через 1,5 месяца после хирургического этапа комбинированного лечения.

При акустическом исследовании нарушение голосовой функции отмечалось на дооперационном этапе и проявлялось снижением средней частоты основного тона (ЧОТ), уменьшением времени максимальной фонации, увеличением длительности пауз во фразе. После оперативного лечения, в начале реабилитации, было выявлено ухудшение всех исследуемых показателей. Данные изменения выражались в снижении средней ЧОТ до 70±5,1 Гц, уменьшении времени максимальной фонации 0,3±0,01 сек., увеличении длительности пауз во фразе 0,7±0,03сек. После проведения восстановительной терапии, отмечается повышение средней ЧОТ до 150±6,6 Гц, увеличение времени максимальной фонации до 2,45±0,16сек., уменьшение длительности пауз во фразе до 0,3±0,01 сек, что достигает нижней границы диапазона нормального голоса. В отдаленные сроки исследования через 6 и 12 месяцев после голосовой реабилитации указанные показатели оставались стабильными.

При эндоскопическом осмотре до начала голосовой реабилитации во всех случаях было выявлено, что голосовая щель несколько деформирована на стороне оперативного вмешательства, при этом она может быть, как умеренно сужена, так и иметь достаточный просвет. Обычно над голосовой щелью несколько нависает черпало-надгортанная складка со стороны операции. При фонации голосовая щель, либо в полном объеме, либо частично (в одном из сегментов) полностью не смыкалась, воспалительные явления слизистых оболочек отсутствовали. После окончания восстановительного лечения при эндоскопическом контроле отмечается, что просвет голосовой щели свободный, достаточный для дыхания. При фонации голосовая складка здоровой части гортани равномерно заходит за срединную линию и плотно смыкается с рубцовой тканью удаленной половины органа, что соответствует механизму голосообразования при органосохраняющей операции в объеме передне-боковой резекции гортани.

Положительный результат восстановления голосовой функции был получен в 93% случаев. Продолжительность курса восстановительной терапии составляла в среднем от 14 до 30 дней и зависела от тяжести нарушения голоса и индивидуальных особенностей больного.

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Таким образом, разработанная методика голосовой реабилитации после органосохраняющих операций основана на условно-рефлекторной деятельности человека и компенсаторных возможностях организма. Применение данной методики в клинической практике позволяет повысить эффективность голосовой реабилитации, уменьшить удельный вес числа больных, признанных инвалидами по основному заболеванию, возвратить к трудовой деятельности пациентов наиболее трудоспособного возраста, значительно улучшить социальную адаптацию и качество жизни.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного Фонда (проект № 16–15–00038).

Использование индивидуальных имплантатов из никелида титана в реконструктивной хирургии у больных раком гортани

Кульбакин Д.Е.[1,4], Мухамедов М.Р.[1,2], Чойнзонов Е.Л.[1,2], Гюнтер В.Э.[3]

Место работы: *[1]Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский Национальный Исследовательский Медицинский Центр Российской Академии Наук», г. Томск; [2]ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск; [3]НИИ медицинских имплантатов и материалов с памятью формы, г. Томск; [4]Национальный исследовательский Томский Государственный университет, г. Томск*

e-mail: *kulbakin_d@mail.ru*

Цель. Несмотря на возрастающую роль неадьювантной лучевой и/или химиотерапии в лечении рака гортани, хирургический метод остается основным. В то же время, ларингэктомия уже не может рассматриваться в качестве основного метода лечения. Цель лечения должна быть не только в излечении, но и в обеспечении лучшего функционального исхода для пациента. Целью нашего исследования стала разработка и клиническая апробация методики реконструкции гортани с использованием индивидуальных имплантатов из никелида титана.

Материалы и методы. Всего в исследование было включено 120 больных раком гортани T2–3 N0–1M0, из них 118 (98,3%) мужчин и 2 (1,7%) женщины. Возраст больных варьировал от 32 до 70 лет. Максимальное число пациентов (78%), находилось в возрастном интервале 40–60 лет.

Органосохраняющее хирургическое лечение с эндопротезированием гортани включало в себя удаление опухоли гортани вместе с фрагментом щитовидного хряща с последующим замещением образовавшегося дефекта хряща имплантатом из пористого никелида титана и ушиванием операционной раны наглухо. Объем хирургического вмешательства зависел от локализации и распространенности опухолевого процесса. В основном выполнялись резекции стандартного объема, расширенные резекции, комбинированные резекции, субтотальные резекции.

Накопив определенный опыт использования пористых эндопротезов, мы модифицировали наши подходы к технике операции, и в том числе, усовершенствовали используемый для реконструкции имплантат. В основу усовершенствованной методики комбинированной реконструкции гортани положено создание каркасной основы гортани (при помощи имплантата на основе сверхэластичной ткани из никелида титана) и создание внутренней выстилки реконструируемой гортани.

Разработанный дизайн модифицированного имплантата обеспечивал обратимую деформацию конструкции (при физиологических движениях гортани во время глотания и речи) без нарушения ее каркасности. В формировании внутренней выстилки нами использовались местные мышечные ткани (подкожная мышца шеи – в 9 случаях) или метод префабрикации мышечного лоскута (лоскут из прямой мышцы живота – в 6 случаях). Создание внутренней выстилки (при помощи местных тканей или методом префабрикации), своей целью преследовало воссоздание исходной слоистости реконструируемой стенки гортани и предотвращение контакта никелид титановой конструкции с просветом гортани. Таким образом, созданный внутренний слой выполнял защитную функцию для никелид титановой конструкции.

По разрабатываемым методикам пролечено 15 больных раком гортани T 2-T 3 стадиями. Всем больным выполнялись различные виды органосохраняющих операций (от переднебоковой до субтотальной резекции) с одномоментной реконструкцией эндопротезами на основе ткани из никелида титана. В плане комбинированного лечения (с предоперационной лучевой терапией в СОД 40 Гр) данные операции выполнены 5 больным (T 2–2 больных, T 3–3 больной). С рецидивами рака гортани после радикального курса лучевой терапии было 10 больных (rT2–3 больных, rT3–7 больных).

Результаты. Голосовая функция была сохранена полностью у 112 (93,3%) больных и частично у 8 больных (6,7%). Дыхательная функция восстановлена полностью у 106 (88,3%) больных, в 14 случаях (11,7%) в связи с рубцовыми изменениями больные остались канюленосителями. Защитная функция гортани сохранена у 116 (96,6%) больных, и у четверых больных (3,4%) отмечалось временное частичное нарушение защитной функции гортани. Во всех случаях, по данным СКТ гортани, отмечено отмечено точное соответствие конструкции из никелида титана объему и конфигурации возникшему дефекту гортани и правильное стояние конструкции, без смещения. Внутренняя выстилка гортани во всех случаях была состоятельна. Средний срок деканюляции – 30 дней после операции. Самостоятельное питание полностью восстанавливалось к 5–7 суткам после операции.

При анализе полученных осложнений было установлено, что в 16 случаях (13,3%) в послеоперационном периоде отмечались осложнения в виде развития местных воспалительных реакций в области протезирования (явления перихондрита хрящей гортани, отека слизистой гортани), потребовавшие проведения дополнительного консервативного лечения (применение антибиотиков, лазеротерапия и т. д.). В наших наблюдениях в 14 случаях (11,7%) в связи с продолженным ростом опухоли, в течение первого года, было выполнено удаление гортани. В трех случаях (2,5%) больные умерли от прогрессирования опухолевого процесса.

Заключение. Имплантаты на основе ткани из никелида титана способны адекватно восстановить каркасную функцию гортани, без утяжеления послеоперационного периода. В создании внутренней выстилки реконструируемой гортани возможно применение, как местных, так и перемещенных (метод префабрикации) тканей. Разработанные методики реконструкции с использованием имплантатов из никелид титана способны восстанавливать структуры гортани даже при субтотальных резекциях, с получением удовлетворительных функциональных результатов. Данное обстоятельство позволяет расширить показания для выполнения органосохраняющих операций у больных с местно-распространенными стадиями рака гортани, которым ранее выполнялись органоуносящие операции.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного Фонда (проект № 16–15–00038).

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Рак щитовидной железы в Донецкой области за первое десятилетие 21 века – сравнительная динамика основных показателей

Седаков И.Е., Семикоз Н.Г., Богданов Б.А., Крюков Н.В., Кравцова В.Н., Гончар А.Г., Ползиков Г.Н., Крюков А.Н., Дмуховская Е.А.
Место работы: *Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря, г. Донецк*
e-mail: *crawl333@e-mail.ua*

Цель. Изучить динамику заболеваемости, смертности от рака щитовидной железы (далее РЩЖ), динамику ранней диагностики и одногодичную летальность в Донецкой области за 10 лет первого десятилетия 21 века в сравнении с аналогичными показателями в Украине и Российской Федерации (далее РФ).

Материалы и методы. Нами использованы материалы Донецкого областного противоопухолевого центра за 10 лет с 2001 года по 2010 год указанных параметров.

Результаты. За изученные 10 лет темп прироста заболеваемости РЩЖ по Донецкой области составил 70,8%, в среднем по Украине – 29,1%, по РФ – 16,3%. Уровень заболеваемости по Донецкой области составил в среднем 6,15 случаев на 100 тыс. населения, по Украине в среднем – 5,58 случаев на 100 тыс. населения, по РФ – 6,3 случая на 100 тыс. населения. Следует отметить, что резкий скачок заболеваемости по Донецкой области отмечен в 2007 году. Прирост смертности за изучаемый период времени по Донецкой области в среднем составил 35%, по Украине – 166,7%, по РФ – не известно. Следует отметить, что резкий скачок смертности по Украине отмечен с 2002 года. Показатели ранней диагностики за изученный период по Донецкой области улучшились на 33,5% (т. е. больные с I и II стадиями заболевания).

Сократилось количество запущенных случаев РЩЖ. Процент больных без стадии в начале первого года десятилетия составил 41,7%, а к окончанию десятилетия – 5,1%, т. е. значительно уменьшился на 36,6%. Уменьшились процентные показатели запущенных случаев РЩЖ по Донецкой области на 2,4%, по Украине – на 0,8%, по РФ – на 0,5%. Больные с I и II стадией заболевания составили 76,4% по Донецкой области, по Украине – 73,1%, по РФ – 73,8%. С III стадией заболевания составили: по Донецкой области – 3,1%, по Украине – 5,6%, по РФ – 16,5%. С IV стадией заболевания составили: по Донецкой области – 9,8%, по Украине – 10,4%, по РФ – 25,1%. В Донецкой области из общего числа больных с I–$5II стадиями прожили 5 и более лет 69,8% больных.

Заключение. Улучшение результатов ранней диагностики РЩЖ мы объясняем тем, что имеется высокий уровень настороженности врачей общей лечебной сети, активной пропагандой по радио и телевидению, периодическим проведением скрининговых недель, когда оповещается население о проведении бесплатных углублённых обследований в Донецком областном противоопухолевом центре. Высокий рост заболеваемости в Донецкой области и Украине связываем с аварией на Чернобыльской АЭС. Следует отметить за изученный период отмечается резкое снижение одногодичной летальности в Донецкой области с 21,6% до 7,5% на 14,1%.

Эти показатели мы связываем с улучшением результатов ранней диагностики, ранней выявляемостью РЩЖ, использованием во время хирургического вмешательства сварочного комплекса академика Б.Е. Патона, который обеспечивает надёжный гемостаз и лимфостаз, профилактику дессеминирования опухоли в окружающие ткани и кровь, наблюдается минимальная кровопотеря и травматичность тканей; своеобразная технология выполнения операций (без предварительного наложения кровеостанавливающих зажимов на сосуды мелкого и среднего калибра, последние накладываются только на сосуды крупного калибра, сокращается длительность оперативного вмешательства).

Новый метод пролонгированной блокады для улучшения качества жизни больных с неоперабельными опухолями челюстно-лицевой области

Шакиров М.Н.[1], Столяренко П.Ю.[2], Байриков И.М.[2], Гафаров Х.О.[1], Гафаров О.Г.[1]
Место работы: *[1]Кафедра челюстно-лицевой хирургии с детской стоматологией государственного образовательного учреждения «Институт последипломного образования в сфере здравоохранения Республики Таджикистан», г. Душанбе; [2]Кафедра челюстно-лицевой хирургии и стоматологии государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Самарский государственный медицинский университет», г. Самара*
e-mail: *kh_81@bk.ru*

Цель. Видоизменить методику проведения пролонгированной регионарной блокады ветвей тройничного нерва и применить в качестве альтернативного способа купирования хронического болевого синдрома у больных с неоперабельными опухолями челюстно-лицевой области.

Материал и методы. Сущность пролонгированной регионарной блокады (ПРБ) заключается во фракционном введении болюсных доз местного анестетика через катетер, подведённый к месту выхода 2-й или 3-й ветвей тройничного нерва из полости черепа – к овальному или круглому отверстиям. Более 25 лет с большим успехом метод используется в челюстно-лицевой хирургии, в качестве метода обезболивания при оперативных вмешательствах и в послеоперационном периоде (Столяренко П.Ю., 1987; 2012). В отличие от прежнего опыта, при использовании метода у больных с неоперабельными злокачественными опухолями челюстно-лицевой области (ЧЛО), учитывая тяжесть состояния этой группы больных, характер и длительность у них болевого синдрома, возникла необходимость в упрощении техники проведения манипуляции, в надёжной фиксации катетера на длительный срок, и по возможности, в повышении эффекта блокады. Это стало возможным благодаря последним достижениям медицинского материаловедения, в том числе усовершенствованию микрокатетерной техники, появлению нового вида шовных материалов и анестетиков IV–V поколений. Таким образом, при проведении ПРБ по видоизменённой методике использовали следующие медицинские изделия:

- одноразовый комплект шприца, объёмом 5,0 мл, и иглы для внутримышечных инъекций;
- «катетер на игле» производства фирмы Provein (Индия) различного размера (17G, 18G, 20G), выбор которого осуществляется с учётом местных конституциональных особенностей больного;
- 4% раствор артикаина с адреналином (1:200 000) или без него, 3% раствор мепивакаина – как для обезболивания самой манипуляции, так и для дальнейшего купирования хронического болевого синдрома (ХБС);
- шовный материал из никелида титана – нить марки ТН-20 (диаметром 0,12–0,15 мм) с атравматичной иглой для фиксации катетера.

При этом для подведения катетера к овальному отверстию за основу нами взята методика анестезии В.М. Уварова,

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

а к круглому – подскулокрыловидный метод обезболивания С.Н. Вайсблата (для предупреждения образования гематомы, технику проводили без манёвров иглы и катетера). Техника подведения катетера к месту выхода нервных стволов слагается из следующих этапов: проводим обезболивание области введения катетера, устанавливаем «катетера на игле» у одного из указанных отверстий; извлекаем «иглу-интродуктор» и производим блокаду непосредственно нервного ствола; закрываем катетер и, ушивая, фиксируем его у основания.

С целью купирования ХБС видоизменённый метод ПРБ применён у 48 (мужчин – 22, женщин – 26, средний возраст – 57,6) больных с неоперабельными злокачественными опухолями ЧЛО. Учитывая расположение злокачественной опухоли, для осуществления ПРБ, 32 (66,7%) больным катетер установлен у места выхода 3-й ветви тройничного нерва – у овального отверстия, а 16 (33,3%) больным – вблизи места выхода 2-й ветви тройничного нерва – у круглого отверстия в крыловидно-нёбной ямке.

Результаты. Использование «катетера на игле» позволило сократить число используемых средств и максимально упростить технику проведения ПРБ ветвей тройничного нерва. В том числе, отпала необходимость в использовании иглы для центральной проводниковой анестезии, гемотрансфузионной иглы и иглы для подкожных инъекций. Подшивание катетера никелид титановой нитью марки ТН-20, в отличие от заклеивания лейкопластырем, обеспечило надёжную фиксацию и долговременное функционирование катетера.

В процессе купирования ХБС у больных с неоперабельными опухолями ЧЛО методом ПРБ у 8 (16,6%) больных были отмечены осложнения, только 4 из которых относились к неудачам проведения манипуляции, и не отразившиеся на состояние больных. Так, у 1 больного отмечено выпадение катетера во время сна, в связи с чем, была проведена повторная катетеризация. Нарушение проходимости катетера наблюдалось у 2 больных. У одного из них отмечался его перегиб, на 2-е сутки после его установки, что также потребовало повторной установки катетера. А у другой больной катетер оказался непроходимым вследствие закупорки сгустком крови, в результате кровотечения. При незначительном надавливании на поршень шприца проходимость катетера была восстановлена. У 1 больного в течение первых суток отмечалось ретроградное вытекание анестетика, что не требовало никаких действий, и которое самостоятельно прекратилось. Оставшиеся 4 (8,3%) осложнения были связаны с возникновением реакции на местный анестетик в виде потливости, беспокойства, тошноты и тахикардии. Побочные явления прошли в течение 15–20 мин. от начала введения анестетика. Длительность функционирования установленных катетеров составила от 2,5±0,5 мес. Только у одной больной катетер функционировал более 4 мес. Воспалительных осложнений в связи с длительным его пребыванием не наблюдалось.

На момент установки катетера интенсивность боли в группе в среднем составляла 82,1±6,9 мм по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). При этом 33,4% больных оценивали интенсивность своей боли как «средней интенсивности» (5–7 баллов), и 66,6% – как «выраженной интенсивности» (8–10 баллов). На 10-е сутки от начала применения ПРБ хороший клинический результат – полное или почти полное снятие болевых ощущений (0–1 балла по ВАШ) – наблюдался у 46 (95,8%) больных. У 2 (4,2%) больных выраженность болевого симптома по ВАШ оценивалась в 2 балла, что было связано с распространённостью опухоли. Продолжительность анальгезии на этот период составила 5,9±0,3 ч (от 4,5 до 7,5 ч). Приходилось вводить анестетик 2–4 раза в течение суток, в остальное время боль была терпимой. При этом самочувствие больных заметно улучшалось, они становились активными, свободно могли себя обслуживать, поднималось настроение, они охотно входили в контакт, общение с ними, приём пищи становились свободными (Гафаров Х.О., 2015).

Заключение. Таким образом, видоизменённый метод ПРБ с большим успехом можно применить в качестве альтернативного способа купирования ХБС у больных с неоперабельными опухолями ЧЛО. Методика проста, проводиться доступными средствами, позволяет эффективно купировать ХБС при отсутствии каких-либо выраженных побочных эффектов.

Профилактическая тиреоидэктомия при синдромемножественной эндокринной неоплазии 2А типа

Гостимский А.В., Матвеева З.С.
Место работы: *ФГБОУ ВО СПбГПМУ, г. Санкт-Петербург*
e-mail: *gostimsky@mail.ru*

Цель. Доказать необходимость профилактической тиреоидэктомии (ТЭ) при лечении больных генетически обусловленным медуллярным раком щитовидной железы (МРЩЖ) в составе синдрома Сиппла.

Материалы и методы. Оперированы 11 больных синдромом множественной эндокринной неоплазии 2 а типа (МЭН-2а), из них – 5 детей в возрасте 4, 5, 6, 12 и 18 лет. Все дети выявлены в семьях с больным синдромом Сиппла родителем, заболевание подтверждено молекулярно-генетическим исследованием (мутация в С634 (Т1900С) в 11 экзоне гена RET).

Результаты. Двое детей были из одной семьи, у 5 членов которой выявлен синдром МЭН-2а.

№ 1. Ребенок С., 5 лет, мальчик из пары дизиготных близнецов. У его отца в возрасте 25 лет выявлен синдром Сиппла, включавший МРЩЖ, феохромоцитому (ТЭ, центральная (1998) и боковая (2004) шейная лимфаденэктомия, адреналэктомия (2000); рецидив МРЩЖ, резекция трахеи, пищевода, возвратного гортанного нерва в 2014). Мальчику выполнена ТЭ, центральная лимфаденэктомия (ЦЛАЭ) (2007). В ходе операции выявлен фокус МРЩЖ. Диагноз подтвержден при гистологическом исследовании.

№ 2. Мальчик М, 4 лет, двоюродный брат ребенка № 1. У отца – синдром МЭН-2а, в возрасте 16 лет выполнена ТЭ по поводу МРЩЖ (1998), в 2003 г – правосторонняя, в 2013 г – левосторонняя адреналэктомия (феохромоцитомы). Ребёнку произведена профилактическая ТЭ, двусторонняя ЦЛАЭ. При гистологическом исследовании рака ЩЖ не выявлено.

Дед детей №№ 1–2 по мужской линии оперирован по поводу карциномы ЩЖ, умер внезапно (2000) от кровоизлияния в опухоль надпочечника (отказывался от лечения).

№ 3. Мальчик Т., 6 лет. В 2014 отец перенес двустороннюю адреналэктомию (феохромоцитомы) и ТЭ по поводу МРЩЖ. Ребенок оперирован в 2015 г. после получения генетического подтверждения диагноза МЭН-2а у отца и сына. Гистологическое заключение – С-клеточная гиперплазия. Аденома околощитовидной железы.

№ 4. Девочка, 18 л. В 2014 г матери выполнена ТЭ по поводу МРЩЖ T1N0/T1N0M0. У матери и дочери получено генетическое подтверждение мутации. Пациентке произведена ТЭ, ЦЛАЭ (2014), гистологическое заключение – МРЩЖ T1N0/T1N0M0.

№ 5. Девочка, 12 лет. Мать (2011) и бабушка (2008) оперированы по поводу МРЩЖ, обследованы генетически. Девочке

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

выполнена ТЭ, ЦЛАЭ (2015), гистологическое заключение – МРЩЖ T1N0/T1N0M0, интратимическая аденома околощитовидной железы.

Заключение. Таким образом, у 2 детей ТЭ была профилактической, еще у троих выявлен МРЩЖ, у двоих – аденомы околощитовидных желез. При выявлении мутации гена RET детям показана профилактическая ТЭ в возрасте до 5 лет. Своевременно выполненная операция позволяет добиться выздоровления.

Локальная и системная экспрессия гипоксия-индуцибельного фактора-1а при развитии послеоперационных гнойных осложнений у больных раком слизистой оболочки полости рта

Кононенко В.И.2, Кит О.И.1, Комарова Е.Ф.1, Демидова А.А.2, Позднякова В.В.1, Новикова И.А.1, Максимов А.Ю.1.

Место работы: *[1]ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону; [2]ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону*

e-mail: *katitako@gmail.com*

Цель. Цель исследования оценить взаимосвязь развития послеоперационных гнойных осложнений и экспрессии HIF-1a в ткани опухоли, ротовой жидкости и сыворотке крови у больных раком СОПР.

Материалы и методы. Больные раком слизистой оболочки полости рта T1–3N0–2M0 стадии процесса (n=141), были разделены на две группы: основную группу (n=96) – наличие послеоперационных гнойных осложнений и группу сравнения (n=45)-без осложнений. В качестве контрольной группы были выбраны практически здоровые доноры (n=25). Экспрессию HIF-1a в ткани опухоли определяли методом ИФА и иммуногистохимическим методом, в ротовой жидкости и сыворотке крови больных методом ИФА.

Результаты. У пациентов при развитии гнойно-воспалительных осложнений в ткани опухоли содержание HIF-1a (на 38,7%) повышалось относительно показателя в группе сравнения ($p<0,05$). При Т 1 содержание HIF-1a в ткани опухоли в группах было сходным, при Т 2 – в основной группе был выше по сравнению с группой сравнения на 34%, а при Т 3 – на 39,8%. При Т 1 у больных основной группы преобладал средний уровень опухолевой экспрессии (2++) (63,6%), а у пациентов группы сравнения – слабый уровень опухолевой экспрессии (1+) (83,3%). Та же самая закономерность прослеживалась и при Т 2: средний уровень опухолевой экспрессии (2++) встречался в 67,6%, а у пациентов группы сравнения – слабый уровень опухолевой экспрессии (1+) (66,7%) преобладал по частоте. При T2N0–2M0 сильная экспрессия фактора (3+++) в основной группе встречалась в 13,5%, а в группе сравнения – в 11,1%. При T3N0–2M0 в основной группе средний уровень опухолевой экспрессии (2++), по-прежнему, преобладал (75%), возросло число опухолевых препаратов, где выраженность экспрессии была сильной (20,8%). В группе сравнения при T3N0–2M0 слабый уровень экспрессии HIF-1a был в 57,1%, а 42,9% – средний и сильный уровень. В основной группе ядерно-цитоплазматический тип окрашивания опухолевых клеток при T1N0M0 наблюдался приблизительно в половине случаев, при T2N0–2M0 – резко повышался до 91,9% и при T3N0–2M0 достигал 100%. В группе сравнения при T1N0M0 ядерно-цитоплазматический тип окрашивания опухолевых клеток имел место в 33,3%, при T2N0–2M0 – в 50% и при T3N0–2M0 в 76,2%.

Уровень транскрипционного фактора в ротовой жидкости пациентов основной группы и группы сравнения статистически не различался. Уровень HIF-1a в сыворотке крови был на 82,1% выше у больных основной группы по сравнению с группой сравнения, а по сравнению со здоровыми донорами – на 150,6%.

Заключение. При изучении экспрессии гипоксия-индуцибельного фактора-1 и его локализация в клетке в ткани опухоли, ротовой жидкости и сыворотке крови больных раком СОПР показано, что развитие гнойных воспалительных послеоперационных осложнений сопряжено с более выраженной, по сравнению с группой без осложнений, транскрипционной активностью опухолевых клеток и транслокацией HIF-1a из цитоплазмы в ядро, а также повышением уровня изучаемого фактора в сыворотке крови.

Факторы транскрипции, неоангиогенеза и апоптоза при гнойных послеоперационных осложнениях у больных с различным течением рака слизистой оболочки полости рта

Кит О.И.[1], Кононенко В.И.[2], Комарова Е.Ф.[1], Демидова А.А.[2], Позднякова В.В.[1], Новикова И.А.[1], Коробейникова Е.П.[1], Максимов А.Ю.[1].

Место работы: *[1]ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону; [2]ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону*

e-mail: *katitako@gmail.com*

Цель. Изучить взаимовлияние содержания транскрипционных, ангиогенных и апоптотических факторов в опухолевой ткани, ротовой жидкости и характера течения злокачественного процесса больных раком СОПР при развитии гнойных послеоперационных осложнений.

Материалы и методы. В исследование были включены 141 больной раком слизистой оболочки полости рта T1–3N0–2M0 стадии процесса. Средний возраст больных составил 50,5±4,4 лет. Больные были разделены на 2 группы, у которых в послеоперационном периоде развивались гнойные осложнения – основная группа (n=96) и послеоперационный период протекал без гнойно-септических осложнений – группа сравнения (n=45). У больных основной группы частота прогрессирования основного заболевания (рецидивы опухоли, регионарные и отдаленные метастазы) наблюдалась у 39 (40,6%), а в группе сравнения – у 4 (8,9%)

Уровень экспрессии гипоксия-индуцибельного фактора-1а и ядерных факторов транскрипции семейства каппа-В (NF-kBp50 и NF-kBp65) исследовали методом ИФА в ткани опухоли. Содержание HIF-1a в ротовой жидкости больных раком СОПР, а также уровень VEGF-A в ткани опухоли и ротовой жидкости определяли методом ИФА. Для выявления белка HIF-1a был применен иммунопероксидазный метод, а для оценки экспрессии HIF-1a количество позитивных клеток подсчитывали на 1000 клеток. При оценке экспрессии маркера апоптоза bax использовали поликлональные антитела («DAKO Corp.»).

Результаты. и их обсуждение. При прогрессии заболевания в двух изучаемых группах содержание HIF-1a, NF-kB p50, NF-kB p65 и VEGF-A в ткани опухоли было выше по сравнению с больными со стабильным течением заболевания. Однако, амплитуда прироста транскрипционных и ростовых факторов при прогрессировании заболевания была выше в основной группе по сравнению с группой сравнения. Так, в основной группе у пациентов с прогрессированием заболевания по сравнению

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

с больными при стабильном течении болезни HIF-1a, NF-kB p50, NF-kB p65 и VEGF-A возросли, соответственно, на 26,3% ($p<0,05$), 16,2% ($p<0,05$), 39,5% ($p<0,05$) и 17,5% ($p<0,05$), а в группе сравнения на 18,9% ($p<0,05$), 17,6% ($p<0,05$), 15,2% ($p<0,05$) и 10,8% ($p<0,05$). Экспрессия HIF-1a в опухолевой ткани в основной группе при прогрессировании заболевания была выше по сравнению с пациентами этой же группы, но без прогрессии болезни. Сильная выраженность экспрессии HIF-1a в опухолевой ткани в основной группе при прогрессировании заболевания встречалась в 38,5%, а при отсутствии прогрессии – в 1,8%, средняя выраженность экспрессии при прогрессии болезни – в 53,8%, а при отсутствии прогрессии – в 82,5%. Слабая выраженность экспрессии встречалась при прогрессии болезни – в 7,7%, а при отсутствии прогрессии – в 15,8% и не различалась по частоте ($p>0,05$).

В группе сравнения при прогрессии заболевания преобладала по частоте (75%) сильная выраженность экспрессии HIF-1a (3+++), а при отсутствии прогрессирования достоверно чаще всего (70,7%) встречалась слабая выраженность экспрессии (1+). У больных основной группы как при прогрессировании (94,9%), так и при стабильном течении заболевания (84,9%) транслокация HIF-1a в ядро опухолевых клеток, сопровождающаяся ядерно-цитоплазматическим типом окрашивания при ИГХ исследовании была высокой по частоте. У пациентов группы сравнения при прогрессировании заболевания (100%) ядерно-цитоплазматический тип окрашивания опухолевых клеток встречался чаще по сравнению со стабильным течением болезни (56,1%).

Как в основной группе, так и в группе сравнения, прослеживалась тенденция снижения экспрессии проапоптического белка bax у пациентов с прогрессией заболевания. Полученные результаты позволяют предполагать, что активация апоптоза являлась сдерживающим механизмом для прогрессирования рака СОПР.

Показано, что содержание HIF-1a в ротовой жидкости при прогрессировании заболевания по сравнению с пациентами со стабильным течением обеих изученных групп было сходным. Уровень VEGF и прогрессирование рака СОПР коррелировало только в основной группе больных: в ротовой жидкости уровень фактора был повышен на 19,9% ($p<0,05$). При этом, у пациентов в группе сравнения значимых связей с прогрессией заболевания выявлено не было, и экспрессия VEGF была одинаковой у всех больных этой группы.

Заключение. У больных раком СОПР с гнойными послеоперационными осложнениями выявлены закономерности, имеющие достоверно большую выраженность при прогрессировании основного заболевания относительно больных без прогрессирования. Такие факторы как прогрессирование рака СОПР и гнойные воспалительные осложнения после операции были ассоциированы с высоким уровнем транскрипционных факторов, усиленной транслокацией гипоксия-индуцибельного фактора-1a в ядро, высокой экспрессией васкуло-эндотелиального фактора роста и активацией апоптоза в опухолевой ткани.

Комплексный интраоперационный нейромониторинг двигательных черепно-мозговых нервов во время шейной лимфодиссекции

Виноградов В.В., Решульский С.С.
Место работы: *ФГБУ НКЦО ФМБА России, г. Москва*
e-mail: *Rss05@mail.ru*

Цель исследования. Повышение эффективности хирургического лечения пациентов с метастатическим раком гортани и гортаноглотки.

Материалы и методы. В группу исследования включен 21 пациент мужского пола, в возрасте от 49 до 75 лет, с распространенным регионарным метастазированием рака гортани и гортаноглотки III-б и IV-б стадии, что соответствует T3–4N1–3M0. Всем пациентам было проведено комбинированное лечение, включавшее хирургическое вмешательство в виде одномоментной операции ларингэктомии и шейной лимфодиссекции с дистанционной гамма-терапией.

После предоперационного обследования выявлено, что в большинстве случаев (91%) опухолевое поражение локализовалось в вестибулярном и среднем отделах гортани. При раке гортаноглотки поражение имело место либо в области одного из грушевидных синусов (49%), либо с переходом на противоположную сторону. По гистологической структуре преобладал плоскоклеточный ороговевающий (высокодифференцированный) рак.

Метастатическое поражение лимфатических узлов шеи диагностировали на основании пункционной биопсии поражённого узла под контролем УЗИ с дальнейшим цитологическим исследованием полученного материала.

Пациенты разделены на две группы различные по методу визуализации и контроля повреждений двигательных черепно-мозговых нервов во время выполнения хирургического этапа лечения. Исследованию подвергались добавочный, блуждающий, лицевой, подъязычный и диафрагмальный нервы. В основную группу включено 11 пациентов, при лечении использовали методику комплексного интраоперационного нейромониторинга черепно-мозговых нервов, в группу сравнения 10 пациентов которым производился визуальный контроль целостности указанных нервов.

В основной группы первичный очаг соответствовал индексу T 3, и выявлен у 3 больных (27,3%), T 4 у 8 (72,7%). В группе сравнения 5 (50%) и 5 (50%), соответственно. В основной группе N1 определялось у 4 больных (36,4%), N2 так же у 4 пациентов (36,4%), N3 выявлено у 3 (27,2%). В группе сравнения N1 встречался у 6 больных (60%), N2 у 4 пациентов (40%), N3 не включен.

Результаты. В послеоперационном периоде производился осмотр врачом неврологом для выявления травмы черепно-мозговых нервов, выполнялось рентгенологическое обследования органов грудной клетки, для диагностирования паралича купола диафрагмы.

В сроки до 6 месяцев нарушение функции черепно-мозгового нерва нами интерпретировалось как парез в сроки более 6 месяцев как паралич. Для оценки сохранения функции лицевого, добавочного, блуждающего, языкоглоточного и диафрагмального нерва использовались стандартные методики неврологического осмотра, которые прилагаются к истории болезни, нами использовалось только заключение специалиста о наличие или отсутствии поражения всех или одной из ветвей изучаемого нерва.

В основной группе пациентов парез добавочного нерва наблюдался в 27,2% (3 пациента), лицевого нерва в 27,2% (3 пациента), диафрагмального и языкоглоточного нерва в 9% (1 пациент). В сроки наблюдения от 6 месяцев и более нарушения функции добавочного и нижней ветки лицевого нерва сохранялось у 1 пациента (9%). У остальных пациентов наблюдалось восстановление функций нервов.

В группе сравнения парез добавочного нерва имело место в 40% (4 пациента), нижних веток лицевого и диафрагмального нерва в 50% (5 пациентов), а языкоглоточного нерва в 20% (2 пациента) случаев. В сроки наблюдения более 6 месяцев нарушение функций добавочного нерва сохранилось у 20% (2 пациента), лицевого нерва в 40% (4 пациента), языкоглоточного в 10% (1 пациент), а диафрагмального нерва в 30% (3 пациента).

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

В обеих группах несмотря на проводимое лечение восстановление функций нервов в сроки наблюдения более 1 года не наблюдалось.

Оценить функцию блуждающего нерва в отдаленном послеоперационном периоде не представляется возможным. Определить наличие его повреждения возможно только интраоперационно на этапе выполнения шейной диссекции, до удаления основного препарата (гортань/гортаноглотка) посредством установленных в перстне-щитовидную мышцу регистрирующих электродов.

Так же в раннем послеоперационном периоде можно косвенно судить о нарушении целостности левого блуждающего нерва по наличию или отсутствию у пациента тахикардии.

После выявления парезов указанных нервов применяли медикаментозное лечение по существующим стандартам, включающее в себя препараты улучшающие кровоснабжение тканей, ноотропные средства, витаминотерапию.

Учитывая ограниченные возможности применения физиотерапевтического лечения при онкопатологии нами применялись специально разработанные упражнения, направленные на восстановление функции пораженных мышц. Что позволило повысить эффективность проводимого лечения.

Выводы.

1. Целесообразно использование комплексного интраоперационного нейромониторинга (КИОН) черепно-мозговых нервов при выполнении шейной лимфодиссекции, а именно – нижней ветки лицевого, добавочного, блуждающего, подъязычного и диафрагмального нервов.
2. КИОН по сравнению с визуальным контролем позволяет достоверно снизить частоту необратимого поражения добавочного нерва на 11%, а нижней ветки лицевого на 31%.
3. Разработанный треннинговый комплекс в сочетании с консервативной терапией позволяет уменьшить частоту параличей указанных нервов, в среднем 13.6%, по истечении 1 года наблюдения.

Инновационные технологии лечения опухолей головы и шеи в Томском НИИ онкологии

Е.Л. Чойнзонов, В.А. Новиков, Д.Е. Кульбакин

Место работы: *НИИ онкологии Томского научного исследовательского медицинского центра, г. Томск*

e-mail: *iptt176@mail.ru*

Введение. В 2014 году в нашей стране выявлено 28465 новых случаев злокачественных новообразований головы и шеи. Комбинированное лечение получили только 5090 больных (17,8%). В течение первого года наблюдения от прогрессирования болезни погибли 6645 человек (23,3%). Эти данные свидетельствуют о серьезности проблемы своевременного выявления и эффективного лечения больных опухолями головы и шеи. Эффективное оказание медицинской помощи в онкологии в настоящее время невозможно без использования высокотехнологичных методов лечения и диагностики.

Цель. Разработка и применение новых типов органосохраняющих и функционально-щадящих оперативных вмешательств с использованием новой медицинской техники, биосовместимых имплантатов, микрохирургической аутотрансплантации комплексов тканей у онкологических больных в сочетании с интраоперационной электронной терапией – наш подход к решению проблемы лечения злокачественных опухолей головы и шеи.

Материалы и методы. В НИИ онкологии г. Томска разработаны и внедрены методы комбинированного лечения с применением интраоперационной лучевой терапии пучком быстрых электронов с энергией 6 Мэв и послеоперационной фотодинамической терапии, позволяющие осуществить мощное дополнительное воздействие на труднодоступные зоны послеоперационной полости, с возможностью контролировать глубину и площадь воздействия. Современные требования к хирургическому этапу предполагают наряду с выполнением радикальной операции восстановление утраченных структур с достижением полноценных функциональных и эстетических результатов. Выполнено более 50 реконструктивных операций после радикального удаления злокачественных опухолей полости рта. В качестве реконструктивного материала использовались свободные реваскуляризированный лоскуты: костно-кожный малоберцовый лоскут; кожно-фасциальный лоскут с передне-боковой поверхности бедра; лучевой лоскут; кожно-мышечный торакодорзальный лоскут; мышечный лоскут из прямой мышцы живота; лоскут из большого сальника; костный лоскут из гребня подвздошной кости; кожно-костный лопаточный лоскут; медиальный суральный перфорантный лоскут. Для замещения дефектов гортани, стенок глазницы, дефектов основания черепа применялись имплантаты на основе сверхэластичной ткани и тонкопрофильных элементов из никелида титана.

Результаты. Применение комбинированных методов лечения злокачественных новообразований субкраниальной локализации с применением интраоперационной лучевой терапии позволило повысить эффективность лечения и обеспечить показатели 5-летней общей и безрецидивной выживаемости до 61 ± 8,1% и 66,2 ± 8,8% соответственно (123 больных). Выявлены определенные закономерности течения раневых процессов после операции и ФДТ. В первые сутки было выявлено развитие отека тканей и очагов кровоизлияния. Далее формировался струп, который замещался грануляционной тканью с последующим ростом эпителия и полной эпителизацией раневой поверхности. При чем заживление после ФДТ проходило без воспаления и в более короткие сроки нежели без ФДТ. Отдаленные результаты изучаются.

Использование префабрицированных лоскутов предпочтительно в случае реконструкции обширных дефектов гортани при органосохраняющем хирургическом лечении у больных с местно-распространенными стадиями рака гортани и в случае рецидива после радикального курса лучевой терапии. Внутренняя выстилка гортани во всех случаях была состоятельна. Во всех случаях (100%) отмечено правильное стояние имплантата, без смещения. Средний срок деканюляции – 30 дней после операции. У 8 пациентов (89%) отмечено восстановление достаточного просвета гортани. Самостоятельное питание полностью восстанавливалось к 5–7 суткам после операции. Голосовая функция сохранена у 8 больных (89%). У двух пациентов (22%) возник местный рецидив. Данным больным была выполнена тотальная ларингэктомия. Имплантаты на основе сверхэластичной ткани из никелида титана способны адекватно восстановить каркасную форму гортани.

Заключение. Полученные результаты позволяют в значительной степени решить проблему полноценного комбинированного лечения больных злокачественными новообразованиями головы и шеи, могут влиять на выбор терапевтической стратегии, оптимально отвечающей индивидуальным особенностям пациента. Реконструктивные операции улучшают функциональные результаты, качество жизни и способствуют полноценной социальной реабилитации пациентов с опухолями головы и шеи.

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Применение комплексной ультразвуковой диагностики в сочетании с пункционной аспирационной биопсией узловых образований щитовидной железы у пациентов на этапах скрининга

Максимова Н.А., Арзамасцева М.А., Ильченко М.Г., Акопян Л.Г.
Место работы: *ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт», г. Ростов-на-Дону*
e-mail: *maria_ilchenko80@mail.ru*

Цель. Определение диагностической эффективности ультразвукового исследования (УЗИ) и пункционной аспирационной биопсии (ПАБ) в выявляемости узловых образований отделения РНИОИ для определения узловых образований в щитовидной железе. Для уточнения характера патологии всем пациентам была проведена АПБ под УЗ- контролем, диагноз подтвержден цитологически. Возраст пациентов варьировал от 33 щитовидной железы на этапах скрининга в амбулаторном режиме.

Методы исследования. В основу работы положены данные о 181 пациентах, направленных на УЗИ из поликлинического до 77 лет. Среди обследованных пациентов мужчины и женщины составили 24 (13,3%) и 157 (86,7%) соответственно. Размеры узловых образований варьировали от 0,9 до 3,5 см в диаметре. УЗИ выполняли по стандартной методике с проведением серошкального исследования, цветового и энергетического картирования (В–режим, ЦДК, ЭДК), а также с использованием режима эластографии на аппарате «Logiq E 9», с использованием мультичастотного линейного датчика, работающего в диапазоне 6–15 МГц. Так же всем пациентам проводили исследование путей регионарного лимфооттока. При наличии лимфатических узлов, устанавливалась их связь с магистральными сосудами.

Полученные результаты. При комплексном УЗИ у 102 (56,4%) обследуемых из 181 определялись единичные, у 79 (43,6%) – множественные узловые образования ЩЖ. Рак щитовидной железы (РЩЖ) обнаружен у 20 человек (11%), из них папиллярный и фолликулярный рак в равных количествах по 9 человек (45%), по 1 случаю (5%) железистого рака и аденокарциномы метастатического характера. Для РЩЖ ультразвуковыми критериями являлись гипоэхогенная, солидно-кистозная структура с неровными, нечеткими контурами, с мелкими гиперэхогенными включениями – микрокальцинатами. В 4 случаях (20%) были диагностированы регионарные метастатически измененные лимфатические узлы до 1,5 до 2,5 см. У 14 (70%) пациентов РЩЖ развивался на фоне доброкачественных заболеваний щитовидной железы (тиреоидиты, узловой зоб, аденомы), у 6 (30%) – были солитарные новообразования.

Выводы. Комплексное УЗИ включающее режим ЭДК, ЦДК, эластографии в сочетании ПАБ под УЗ- контролем с последующим цитологическим исследованием является высокоинформативным методом диагностики в выявлении РЩЖ.

Тактика лечения больных раком слизистой оболочки полости рта стадий cT 1–2N0M0

Гельфанд И.М. Романов И.С. Удинцов Д.Б.
Место работы: *РОНЦ им Н.Н. Блохина МЗ РФ, г. Москва*
e-mail: *Igorgelf@yandex.ru*

Цель. В настоящее время проблема выбора тактики лечения локализованных опухолей полости рта остается актуальной. Отечественные авторы рекомендуют начинать лечение с лучевого воздействия на опухоль в комбинации с дистанционной и внутритканевой гамма-терапией, приводя результаты пятилетней безрецидивной выживаемости от 40 до 80%. Рекомендации Общенациональной клинической сети США (NCCN) и Европейского Общества Медицинской Онкологии (ESMO) предлагают возможность выбора между радикальной лучевой терапией и хирургическим лечением. При оперативном лечении на первом этапе рекомендуется выполнение лимфодиссекции и при наличии неблагоприятных факторов прогноза проводить адъювантную терапию.

Задачи работы: Определение тактики и объема лечения ранних стадий рака слизистой оболочки полости рта.

Материалы и методы. Настоящая работа основана на анализе ретроспективных лечения 302 больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта в стадии cT1–2N0-M0, наблюдавшихся и получавших лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» с 1981 по 2014 гг. У 85 (28,2%) пациентов с морфологически верифицированным плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта диагностирована стадия T 1, у 217 (71,8%)– T 2. Во всех случаях была установлена cN0 стадия заболевания. Толщина опухоли была оценена у 120 больных раком слизистой оболочки полости рта стадий cT 1–2N0M0. Значения показателя колебались от 1 до 25 мм.

Полученные результаты и выводы. Проанализировав результаты, мы пришли к выводу, что комбинированное лечение в группах T 1–2N0M0 достоверно улучшает показатели выживаемости и частоту прогрессирования. Так в группе T 1 наилучшие показатели общей и безрецидивной пятилетней выживаемости продемонстрировала группа комбинированного лечения и составили 96,6% и 92,3% соответственно по сравнению с группой хирургического лечения, где данные показатели оказались ниже и составили 79,2% и 68,7% (p=0,024 и p=0.06). По сравнению с группой консервативной терапии данные так-же оказались хуже чем при комбинированном лечении 81,8% и 45,5%. (p=0,0008 и p=0,000018).

Различия по общей выживаемости между группами лечения при T 2 не достигают статистически значимого уровня, для групп комбинированного 55,4% и консервативного лечения 44,3% – носят характер тенденции (p=0,07). Различия по выживаемости без признаков прогрессирования при T 2 между группами комбинированного 52,8% и консервативного лечения 18,2% статистически значимы (p=0,007), для групп комплексного 42,4% и консервативного лечения 18,2% – носят характер тенденции (p=0,08).

У 18 пациентов получивших только хирургическое лечение толщина опухоли составила менее 4 мм, у этих пациентов не было выявлено скрытое метастазирование и за период наблюдения не реализовались метастазы на шее. Таким образом можно объединить группу в стадии T1 и T2, рекомендовать для них хирургическое лечение на первом этапе, с оценкой патоморфологических параметров таких как толщина опухоли и наличие скрытого метастазирования. С рекомендациями лучевой или химиолучевой терапии при опухолях более 4 мм толщиной или при наличии скрытого метастазирвоания. При толщине опухоли менее 4 мм и отсутствии «скрытых» метастазов, можно ограничиться только хирургическим лечением первичного очага и зон регионарного метастазирования.

Методика планирования контактной лучевой терапии образований губы с использованием индивидуальных аппликаторов

Семикоз Н.Г.1,2, Горовенко Р.Е.1,2, Селивра Ю.Н.2, Грабовский О.А.2, Куква Н.Г.2
Место работы: *[1]Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького; [2]Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря, г. Донецк*
e-mail: *balaban-med2@mail.ru*

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Цель. Рак губы составляет около 3% всех злокачественных опухолей. Рак верхней губы распространён значительно меньше, чем рак нижней губы, (он встречается в 2–5% случаев рака губы), но при этом отличается более агрессивным течением. Хирургическое лечение данной патологии зачастую приводит к формированию косметических дефектов и стойкому нарушению функции. В связи с этим лучевая терапия злокачественных новообразований губы является актуальным направлением.

Материалы и методы. Одним из наиболее перспективных методов органосохраняющего лечения опухолей головы и шеи является брахитерапия. Обоснованным при контактной лучевой терапии рака губы является применение индивидуальных моулдов (mould).

По данной методике в нашем центре были пролечены пациенты с раком нижней губы. Больным с I–$5I стадии заболевания был проведен самостоятельный курс аппликационной брахитерапии – разовая доза 3Гр, суммарная доза 54–60Гр, 3 раза в неделю. Больные с III стадией получили курс сочетанной лучевой терапии: I этап в объеме дистанционной лучевой терапии на опухоль и пути лимфооттока разовая доза 2Гр, суммарная 40 Гр, 5 раз в неделю. После перерыва в 3 недели II этап в объеме аппликационной брахитерапии – разовая доза 3Гр, суммарная доза 21–24Гр, 3 раза в неделю.

Результаты. Данный метод позволил нам подвести большие дозы облучения, точечно воздействуя на опухоль, при этом не повреждая окружающие здоровые ткани. Это условие достигается благодаря применению трехмерного планирования, основанного на индивидуальном создании аппликатора.

В качестве индивидуальных аппликаторов использовался восковой моулд. Используемый материал (термоформирующийся стоматологический воск) довольно пластичный, что позволяло создавать любую форму аппликатора и не травмировать поверхность кожи. Исходя из анатомических особенностей конкретного больного, формировался моулд, который располагался непосредственно над опухолевой тканью и плотно фиксировался на поверхности губы. Индивидуальность аппликатора также заключалась в подборе расположения и количества проводников в зависимости от размеров и особенностей опухоли.

Основой для планирования служила трехмерная модель области пациента, созданная по снимкам, полученным с помощью компьютерного томографа (КТ). Для опухолей губы применение компьютерной томографии является оптимальным, т. к. на КТ мы можем получить необходимую точность позиционирования проводников для последующего компьютерного моделирования. Для получения информации на снимках о границах опухолевой ткани и формирования планируемого объема облучения на краях опухолевой ткани расставлялись рентгенконтрастные метки.

Создание плана заключалось в определении позиции остановок источника в проводниках и времени воздействия на каждом участке. Это можно сделать как в автоматическом, так и в ручном режиме. При проведении расчета в автоматическом режиме контролировалась разница временных интервалов остановок источника, которая не должна была превышать 30%. Это условие необходимо было соблюдать для создания равномерного дозного распределения во всем облучаемом объеме.

При контрольном осмотре через 1 месяц после окончания лечения во всех случаях была отмечена полная регрессия опухоли.

Заключение. Применяемая нами методика планирования контактной лучевой терапии опухолей губы с использованием индивидуальных аппликаторов позволяет подводить максимум дозы на опухоль и при этом минимизировать лучевую нагрузку на окружающие здоровые ткани.

Опыт применения ПЭТ-КТ при метастазах рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага

Савенок Э.В.[1], Мануковская О.В.[2], Минакова Е.С.[1]
Место работы: *[1]Воронежский областной клинический онкологический диспансер, г. Воронеж; [2]Кафедра онкологии, лучевой терапии и лучевой диагностики ВГМУ им. Н.Н. Бурденко, г. Воронеж*
e-mail: *ryzhix04@yandex.ru*

Цель исследования. Определить диагностические возможности ПЭТ-КТ исследования при метастазах рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага.

Задача – оценить оценить диагностические возможности ПЭТ-КТ исследования в выявлении первичного очага заболевания у больных с метастазами в лимфатические узлы шеи.

Материалы и методы. На базе, межрегионального медицинского центра ранней диагностики и лечения онкологических заболеваний в г. Воронеже, было выполнено ПЭТ-КТ 30 пациентам с метастазами рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага за период с 2014 по 2015 гг.

Результаты. Проведен анализ результатов обследования 30 пациентов с метастазами в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага. Возраст больных колебался от 51 до 77 лет, один пациент был в возрасте 28 лет. Из них 9 (30%) женщин, 21 (70%) мужчина. Всем пациентам было выполнено патолого-гистологическое исследование биопсийного материала опухоли лимфатического узла шеи, по результатам которого: у 11 пациентов обнаружен низкодифференцированный рак; у 2-х – высокодифференцированный; 4 пациента были с умеренно дифференцированным раком. Из группы обследуемых больных 13 пациентам было выполнено иммуногистохимическое исследование биопсийного материала.

По данным результатам у 6 больных (46%) при биопсии были обнаружены признаки органопринадлежности; из них 1 – бронхогенный плоскоклеточный рак, 1 – аденокарцинома легкого, 1 – назофарингеальная карцинома, 1- карцинома из апокриновых желез (предположительно молочных), 1 – аденокарцинома с гепатоидной дифференцировкой из ЖКТ, возможно луковицы ДПК, 1 – метастаз злокачественной меланомы. Так же всем пациентам проводился специальный комплекс исследования, включающий в себя КТ и МРТ.

Заключение. По результатам исследования совмещенной позитронно- эмиссионной и компьютерной томографии у 16 (53,3%) пациентов был выявлен первичный очаг. При этом у 5 пациентов первичный очаг выявлен в гортаноглотке, у 4 – в легком, у 3 – ротоглотке, у 2 – носоглотке, у 1 – пищеводе, у одной больной – в шейке матки. При сравнительном анализе исследовании первичный очаг был выявлен по данным «слепой» биопсии гортаноглотки и ротоглотки у 5 пациентов, у которых при ПЭТ-КТ исследовании первичный очаг не обнаружен. Таким образом, ПЭТ-КТ достаточно повлияло на тактику лечения больных с метастазами рака в лимфатические узлы шеи без выявленного первичного очага, а в в 20% случаев существенно изменило.

Оценка эффективности двух режимов индукционной химиотерапии в рамках органо-сохранного лечения местно-распространенного рака гортаноглотки

Болотина Л.В.[1], Кравцов С.А.[2], Корниецкая А.Л.[1], Дешкина Т.И.[1].
[1]«МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России»,г. Москва; [2]ГБУЗ «ОКД № 1 ДЗМ», г. Москва
e-mail: *kornietskaya@mail.ru*

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Цель. Органо-сохранное лечение местно-распространенного рака гортаноглотки с проведением в 1 этапе индукционной химиотерапии (ХТ). Оценка эффективности двух альтернативных схем индукционной ХТ по показателям непосредственного эффекта – частичная и полная резорбция опухоли (ЧР, ПР).

Материалы и методы. В исследование включено 23 пациента (2 женщины и 21 мужчина), от 31 до 69 лет (средний возраст 59 лет) с гистологически подтвержденным плоскоклеточным раком гортаноглотки. Распределение больных по стадиям заболевания было следующим: III ст. T3N1M0–5 пациентов, IV ст. – 18 больных (T1–3N2–3M0 и T4N0–3M0–7 и 11 человек, соответственно). В зависимости от схемы ХТ больные распределены на две группы. Группа А – 9 человек, получивших лечение по схеме цисплатин 80 мг/м^2 1 день; гемцитабин 1250 мг/м^2 1 и 8 дни (GC). Группа В – 14 человек, лечение по схеме цисплатин 75–100 мг/м^2 1 день, доцетаксел 75 мг/м^2 1 день, 5-фторурацил 1000 мг/м^2 непрерывная инфузия 1–4 дни (TPF). В обеих группах интервал между курсами составил 3 недели. Эффективность терапии оценивалась после 3 курсов ХТ по результатам комплексного обследования. Если резорбция опухоли составляла 50% и более, лечение продолжалось до 6 курсов с последующей лучевой терапией. Лимфаденэктомия выполнялась 3 этапом у пациентов с исходным метастатическим поражением лимфатических узлов.

Результаты. В группе А – ПР опухоли отмечена в 1 случае, ЧР – у 4 человек. Длительность безрецидивного периода в этой подгруппе составила от 10 до 37 мес.; 1 больной умер от сопутствующей патологии через 11 мес.; 2 пациентов живы более 50 мес. Стабилизация заболевания зафиксирована у 3 больных, прогрессирование у 1. В группе В – ПР опухоли зарегистрирована у 7 пациентов, в том числе у 2 больных с распространенностью первичной опухоли Т 4; ЧР – у 5 пациентов; прогрессирование – у 1 больного. Один пациент умер от декомпенсации сердечно-сосудистой патологии. Среди больных с ПР опухоли живы без признаков прогрессирования 4 пациента в сроки от 6 до 41 мес.; генерализация опухолевого процесса диагностирована у 1 больного; 2 человека умерли в процессе лечения от конкурирующей патологии. В подгруппе больных с ЧР опухоли медиана безрецидивного периода составила 8,5 мес., а медиана продолжительности жизни 11 мес.

Заключение. Проведение индукционной ХТ при местно-распространенном раке гортаноглотки, в том числе и при массивной распространенности опухоли (Т 4), позволяет реализовать план органно-сохранного лечения. Отмечается тенденция к увеличению общего ответа при использовании режима TPF.

Микрохирургическая реконструкция полости рта у пациентов со злокачественными новообразованиями орофарингеальной области

Поляков А.П.

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

e-mail: *appolyakov@mail.ru*

Цель исследования. Улучшить результаты хирургического лечения и послеоперационной реабилитации у пациентов с злокачественными новообразованиями орофарингеальной области.

Материалы и методы. В отделении микрохирургии МНИОИ имени П.А. Герцена было прооперировано 16 пациентов по поводу рака языка в возрасте от 18 до 63 лет. У всех пациентов, отобранных для данного обзора, наблюдались первичные опухоли языка. Индекс распространенности опухоли у 5 пациентов соответствовал Т 3, а у 7 пациентов Т 2. Во время операции одномоментно с резекционным этапом была выполнена микрохирургическая реконструкция языка. В качестве пластического материала были использованы свободные аутотрансплантаты: толстокишечно-сальниковый лоскут (4), лучевой лоскут (6) и торакодорзальный лоскут (3), TRAM – лоскут (2), химерный лоскут с включением передней зубчатой мышцы (1). Реваскуляризация лоскутов производилась с ветвями наружной сонной артерии и внутренней яремной вены. У 4 пациентов одномоментно с сосудистой реваскуляризацией лоскута была произведена реинервация лоскута путем формирования микроневральных анастомозов между нервом лоскута и язычным нервом.

Результаты. В послеоперационном периоде существенных осложнений со стороны донорских рани некрозов аутотрансплантатав исследуемых случаях не отмечалось. Хорошие функциональные возможности пластического материала способствовали полному самостоятельному закрытию слюнных свищей у 1 больного. Питание через рот пациенты возобновляли через 2 недели после операции. Естественное питание было восстановлено у всех больных. Деканулирование было произведено в сроки от 1 до 4 недель после операции. У всех пациентов отмечены удовлетворительные результаты речевой функции.

Выводы. Результаты проведенного анализа данных пациентов, перенесших полную или субтотальную глоссэктомию с последующей микрохирургической реконструкцией свободными лоскутами, подтверждают эффективность реконструктивных операций в качестве метода лечения при распространенных стадиях злокачественных новообразований языка. Применение аутотрансплантации тканей способствуют улучшению качества жизни пациентов, перенесших резекцию функционально значимого органа, и способствует скорейшей трудовой и социальной реабилитации

Мультидисциплинарный подход к челюстно-лицевой реабилитации пациентов с опухолями средней зоны лица

Поляков А.П.

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

e-mail: *appolyakov@mail.ru*

Цель исследования. Улучшение функциональной и социальной реабилитации пациентов после радикального удаления местно-распространенных злокачественных опухолей сопровождающихся резекцией лицевого скелета.

Материалы и методы. с 1992г по 2015 г. проведено лечение 214 пациентов. Первичные опухоли были у33% пациентов, рецидивные опухоли у 56,2%. IIIи IV стадия опухолевого процесса установлена в70%. Дефекты нижней челюсти устранены у 43% больных, верхней челюсти – у 28% и сочетанные дефекты верхней и нижней челюсти в 15% наблюдений. Краниофациальные дефекты устранены у 14% пациентов. Использовано 200 костных аутотрансплантатов: 8 лучевых, 19 подвздошных, 30 малоберцовых, 124 реберно-мышечных, 2 лопаточных, 3 реберно-лопаточных. У 29 пациентов выполнена комплексная микрохирургическая реконструк-

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

ция с использованием дополнительного висцерального или кожно-мышечного лоскута. Реконструкции выполнялись одномоментно (62%)и в отсроченном порядке (38,%). В качестве комплексной реабилитации выполнялось отсроченное эндопротезирование ВНЧС у 8 пациентов для ликвидации анкилозов ВНЧС и различные варианты челюстно-лицевой ортопедической реабилитации, эндопротезированияи эпитезирования средней зоны лица у 35 пациентов.

Результаты. Общая частота некрозов костных аутотрансплантатов составила –5,7%. Функционально реабилитированы 83% больных в общей группе больных. Наименьший показатель реабилитации – 69% в группе больных с комбинированными дефектами нижней челюсти, полости рта, ротоглотки и мягких тканей.Разработан алгоритм выбора костного реваскуляризированного аутотрансплантата в зависимости от варианта дефекта лицевого скелета. Имплантация и зубное протезирование выполнено в 16% наблюдений.

Дефекты средней зоны лица требуют мультидисциплинарного подхода и комбинации методов микрохирургии, стоматологической ортопедии и экзопротезирования. Размер, локализация, функциональная значимость, а так же объем дефекта мягких тканей и наличие дефекта основания черепа являются основными критериями для выбора варианта костного аутотрансплантата при реконструкции лицевого скелета у онкологических больных. Наиболее сложная для реабилитации группа больных с комбинированными дефектами средней зоны лица, нижней челюсти, дна полости рта, мягких тканей лица.

Выводы. Комбинация метода микрохирургической аутотрансплантации тканей с инновационными технологиями челюстно лицевой реабилитации позволяет полноценно реализовывать задачи комплексной функциональной и социальной реабилитации пациентов.

Сравнительный анализ клинико-морфологических вариантов высокодифференцированного рака щитовидной железы с различным статусом гена BRAF

Никифорович П.А.

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

e-mail: *nikiforovichdoc@gmail.com*

Цель исследования. Выявить значение наличия положительной BRAF мутации для определения дальнейшего объема хирургического лечения пациентов с ВДРЩЖ. Оценить особенности проявления BRAF мутации в популяции РФ.

Материалы и методы. В проспективное исследование было включено 45 пациентов с ВДРЩЖ, лечившихся в МНИОИ имени П.А. Герцена в период с 2014–2015 год. Пациенты отбирались по результатам пункционной тонкоигольной аспирационной биопсии. В дальнейшем выполнялось определение наличия BRAF мутации. Было выявлено 2 группы. Группа I (BRAF +) 35 пациентов, группа II (BRAF-) 10 пациентов.

В послеоперационном периоде проводилась оценка следующих параметров: гистологический тип и подтип рака щитовидной железы, инвазия/прорастание опухоли в капсулу щитовидной железы, мультицентричность, тип выполненной операции, наличие метастазирования в отдаленные узлы и отдаленных метастазов.

Результаты. Папиллярный подтип – 40%, папиллярно-фолликулярный – 60% в обоих когортах. Инвазия опухоли в капсулу щитовидной железы: группа I –88%, группа II – 40%; прорастание капсулы щитовидной железы: I – 26%, II – 10%, мультицетричность: I – 20%, II – 10%. Микрокарциномы (0,3–1 см): I – 57%, II – 60%, метастазирование в региональные лимфоузлы – I – 40%, II – 30%. В I группе в 51% с pT1 синвазией в капсулу без выхода за ее пределы. У 9% в группе I после оперативного лечения было отмечено изменение символа T после планового гистологического исследования с cT1-T2 до pT3. Отдаленные метастазы: I – 5%, II – 10%.

Выявлена связь мутации с инвазией в капсулу щитовидной железы ($p<0,05$), тогда как мультицентричность и наличие метастазов в региональные лимфоузлы данной корреляции не продемонстрировали. ($p>0,05$).

Выводы. Инвазия в капсулу щитовидной железы обладает более сильной корреляцией с наличием BRAF мутации ($p<0,05$) по сравнению с другими параметрами, что позволяет при наличии данной мутации применять более агрессивную тактику хирургического лечения, не взирая на размер узла.

Устранение комбинированных дефектов при хирургическом лечении местно-распространенных опухолей челюстно-лицевой зоны

Поляков А.П.

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

e-mail: *appolyakov@mail.ru*

Цель исследования. Улучшение функциональной и социальной реабилитации пациентов после радикального хирургического лечения местно-распространенных злокачественных опухолей челюстно-лицевой зоны.

Материалы и методы. С 1992 по 2015 г. в МНИОИ им П.А. Герцена выполнена реконструкция челюстно-лицевой зоны после радикального удаления злокачественных опухолей с использованием метода аутотрансплантации морфо-функционально тканей 275 пациентам. После хирургического лечения были сформированы орофациальные, краниоорофациальные, ороорбитофациальные и изолированные дефекты нижней челюсти. Первичные опухоли были у 37% пациентов. III-я стадия опухолевого процесса установлена в 35,0%, IV-я в 60,0% случаев, рецидивные опухоли у 52,2%. 76,8% пациентов имели эпителиальные опухоли, из них с символом T 3–38,7% и T 4–58,1%. Резекция основания черепа произведена в 14% наблюдениях. Реконструкции выполнялись одномоментно в 62%, в отсроченном порядке в 38% случаев.

Для устранения дефектов использовано 328 аутотрансплантатов: висцеральных: 38 желудочно-сальниковых, 13 толстокишечно-сальниковых, 32 сальниковых; кожно-мышечно-костных: – 14 лучевых, 19 подвздошных, 30 малоберцовых, 124 реберно-мышечных, 2 лопаточных, 3 реберно-лопаточных, 23 различных кожно-мышечных лоскутов и 30 кожно-фасциальных лучевых.

Выполнялось отсроченное эндопротезирование ВНЧС у 8 пациентов для ликвидации анкилозов ВНЧС и различные варианты челюстно-лицевой ортопедической реабилитации, эндопротезирования и эпитетезирования средней зоны лица у 41 пациента.

Результаты. Послеоперационные осложнения возникли у 25% больных. Летальность составила (2,8%). Тотальный некроз лоскута отмечен у 5,1% пациентов. Некроз лоскута в группе костных аутотрансплантатов отмечен в 5,7% наблюдений.

ОНКОГЕНЕТИКА И ПАТАНАТОМИЯ

Функционально реабилитированы 83% пациентов в общей группе больных. Наименьший показатель реабилитации 69% в группе больных с комбинированными дефектами нижней челюсти, полости рта, ротоглотки и мягких тканей. Имплантация и зубное протезирование выполнено в 16% наблюдений.

Выводы. Устранение комбинированных дефектов при хирургическом лечении местно-распространенных опухолей челюстно-лицевой зоны с использованием микрохирургической аутотрансплантации тканей и применением челюстно-лицевой ортопедической реабилитации позволяет наиболее полноценно реализовывать задачи функциональной и социальной реабилитации пациентов.

Использование модификаторов при лечении опухолей головы и шеи

Енгибарян М.А.

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

e-mail: *mar457@yandex.ru*

Цель исследования. Улучшение результатов лечения больных со злокачественными опухолями органов головы и шеи путем применения разработанного способа лечения, предусматривающего повышение избирательности действия локальной гипертермии за счет использования модификаторов кровотока.

Материалы и методы. Нами разработаны и примененены в клинической практике способы термохимиотерапии с перитуморальным введением растворов мезатона и окситоцина. Эффективность лечения по разработанным способам изучалась на основании анализа историй болезни у 45 пациентов с раком полости рта и ротоглотки и 115 больных с местно-распространенными регионарными метастазами злокачественных опухолей органов головы и шеи. В зависимости от применяемого метода лечения больные были разделены на основные и контрольные группы.

Результаты. У пациентов с нерезектабельными метастазами органов головы и шеи в лимфоузлы шеи средняя продолжительность жизни в контрольной группе составила 4,0 мес. Среди той части больных, у которых после завершения первого курса модифицированной термохимиотерапии метастазы не были признаны резектабельными – 9,0 мес. Продолжительность жизни больных, у которых удалось достичь резектабельности метастатической опухоли и осуществить ее удаление, составила 18,5 мес. У больных раком полости рта и ротоглотки средняя продолжительность жизни в основной группе составила 25,6, в контрольной – 14,0 месяцев.

Выводы. Таким образом, проведение локальной термохимиотерапии в условиях модификации перитуморального кровотока позволяет достоверно улучшить результаты комплексного лечения больных со злокачественными опухолями полости рта и ротоглотки, а также при метастатическом поражении лимфатического аппарата шеи.

Алгоритм ускоренной реабилитации пациентов после операций по поводу заболеваний щитовидной железы

Пашаева Д.Р. кызы

Место работы: *ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, г. Москва*

e-mail: *pashayeva.jamilia@gmail.com*

Цель исследования. Разработать и оценить эффективность внедрения в практику протокола ускоренной реабилитации пациентов после операций на щитовидной железе.

Материалы и методы. В исследовании проанализированы результаты оперативного лечения 162 пациентов, прооперированных в ФГАУ ЛРЦ с января 2014 года по январь 2016 года (таблица 1). У 22 (13,5%) пациенток операция выполнена эндоскопическим способом по методике BABA (Bilateral Axillo-Brest Approach – билатеральный подмышечно-грудной доступ). Нами разработан протокол ускоренной реабилитации после операций на щитовидной железе. Критериями выписки, соответственно которому, считаем отсутствие гипокальциемии, выраженного отека мягких тканей шеи, достаточность пероральных нестероидных противовоспалительных средств для адекватного обезболивания, обычная физическая активность, отсутствие лихорадки и стабильность гемодинамики, а также согласие пациента на выписку.

Результаты. Летальных исходов не было. Интраоперационные осложнения возникли у 2 пациентов. Средняя продолжительность операции в исследуемой группе составила 69,5±15,7 минут. Послеоперационные осложнения отмечены у 5 (3%) больных: подкожная эмфизема после эндоскопической операции – 1, ларингоспазм – 2, транзиторная гипокальциемия – 2. Средняя продолжительность госпитализации составила 2,1±0,5 суток.

Выводы. Таким образом, на основании данных анализа литературы и собственных результатов, можно заключить, что, использование современных технологий в хирургическом лечении заболеваний щитовидной железы (применение ультразвуковых ножниц, видеоэндоскопического доступа, гемостатических материалов, косметического шва) снижает риск развития осложнений, что соответствует критерию более ранней выписки пациентов из стационара.

Повреждение ДНК у больных раком шейки матки с наличием и отсутствием хламидийной инфекции

Гуськова Н.К., Горошинская И.А., Сурикова Е.И., Тарнопольская О.В.

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

e-mail: *guskova.nailya@mail.ru*

Роль Chlamydia trachomatic (Ch. tr.) как фактора риска развития цервикальной неоплазии широко обсуждается. Однако молекулярные механизмы, с помощью которых Ch. tr. может внести свой вклад в канцерогенез, до конца не установлены. Известно, что Ch. tr. инициирует активацию компонентов онкоген проводящих путей Ras-Raf-MEK-ERK [Gurumurthy R.K. et al., 2010; Vignola M.J. et al., 2010] и производство активных форм кислорода для поддержания своего развития [Abdul-Sater A.A. et al., 2010].

Цель. Целью данной работы явилась сравнительная оценка уровня поврежденности ДНК в лейкоцитах крови у больных раком шейки матки (РШМ) с сопутствующей хламидийной инфекцией и у неинфицированных женщин, как больных РШМ, так и без онкопатологии.

Материалы и методы. Одним из методов, позволяющих оценить повреждение ДНК, является клеточный щелочной гель-электрофорез (метод ДНК-комет). С использованием этого метода показана в частности роль вируса папилломы человека в вирус-индуцированном мутагенезе, приводящем к клеточной трансформации [Williams V.M., 2014]. Данный метод позволяет судить о модификации оснований ДНК, приводящих к образованию щелочелабильных сайтов. После проведения электрофореза (20 мин., 300мА, 20В, 2В/

см, 4°С) препараты окрашивали в растворе этидиум бромида и микроскопировали на люминесцентном микроскопе Axio Imager M2, Zeiss при длине волны возбуждения 520 нм, волны эмиссии – 640 нм. На каждом микропрепарате анализировали не менее 200 клеток. В качестве показателя поврежденности ДНК использовали процентное содержание ДНК в «хвосте» кометы (T%DNA). Оценка уровня повреждения ДНК была проведена у 12 больных РШМ и 13 женщин без онкопатологии. Данные анализировали с помощью приложений Exsel и Statistika 6.0 с использованием U-критерия Манна-Уитни и t-критерия Стьюдента.

Результаты. Согласно полученным данным у обследованных 8 больных РШМ, не инфицированных хламидиями, среднее значение T%DNA составило 4,35±0,63, значимо (p=0,012580) превышая на 53,7% величину данного показателя у женщин без онкологической патологии (2,83±0,20). У больных РШМ, инфицированных Ch. tr., T%DNA составил 10,44±0,11, что было статистически значимо выше, чем у больных РШМ без хламидийной инфекции – в 2,4 раза (p=0,000056) и здоровых женщин – в 3,7 раза (p=0,000000).

Таким образом, наличие хламидийной инфекции способствует более чем двукратному увеличению уровня поврежденности ДНК у онкогинекологических больных. Представленные результаты согласуются с данными, полученными ранее при исследованиях, проведенных на культурах клеток, согласно которым хламидии вызывают модификацию гистонов и двунитевые разрывы ДНК [Chumduri C. et al., 2013]. Повреждение ДНК может быть вызвано индуцируемым Ch. tr. снижением антиоксидантного потенциала, приводящим к образованию свободных радикалов (Yau Belinda et al., 2016). Данные, полученные нами при исследовании клеток крови больных РШМ, являются подтверждением роли хламидийной инфекции в повреждении ДНК, способствующем развитию злокачественного повреждения органов женской половой системы.

Экспрессия белкаP16INK4a в гастроинтестинальных стромальных опухолях с различными клинико-морфологическими характеристиками

Должиков А.А.[1], Хижняков К.О.[2], Чурносов М.И[1]

Место работы: *[1]Белгородский государственный национальный исследовательский университет, г. Белгород; [2]ОГБУЗ Онкологический диспансер, г. Белгород*

e-mail: *ihcdaa@mail.ru*

Цель. Определение особенностей экспрессии регулятора клеточного цикла – белка p16INK4a, как возможного маркера биологического потенциала гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО).

Материалы и методы. Биопсийный и операционный материал 62 архивных случаев гастроинтестинальных стромальных опухолей (ГИСО) органов брюшной полости и забрюшинного пространства. СПроведено стандартное патогистологисеское исследование.Иммуногистохимическое выявлениедиагностических марекеров (гладкомышечный актин, CD34, CD117, S100, Djg1, Ki67)и белка p 16 проведено с использованием технологии Tissue microarrays. Всего исследовано 269 участков опухолей с компьютерным анализом изображений со статистичекой обработкой данных с использованием параметрических и непараметрических (Фишера, Пирсона) критериев.

Результаты. Из общего числа случаев злокачественные ГИСО выявлены в 27 наблюдениях (43,5%), чаще у женщин (51,9%). Большинство в исследованном материале(37,0%) составили опухоли желудочной локализации, Преобладающим (59,3%) среди злокачественных ГИСО был веретеноклеточный вариант, 40,7% составили опухоли смешанного строения. Соответственно при веретеноклеточном цитологическом варианте строения достоверно (p<0,05) чаще (в 57,9%) диагностированы опухоли с высоким риском злокачественности и злокачественные.

В опухолях веретеноклеточного строения и веретеноклеточных участках при смешанной структуре достоверно (p=0,002) чаще экспрессия p16 была низкой или отсутствовала, тогда как для эпителиоидных структур, напротив, характерна гиперэкспрессия данного белка.

Заключение. Злокачественные ГИСО чаще имеют веретеноклеточное строение и характеризуются снижением уровня экспрессии супрессорного регулятора клеточного цикла – белка p16. Опухоли эпителиоидноклеточного строения характеризуются гиперэкспрессией данного белка Иммуногистохимическое определение экспрессии белка p16 может быть дополнительным меодом для верификации типа ГИСО и их биологического потенциала, а дальнейшее исследование других регуляторов клеточного цикла может быть перспективным для выработки диагностических и прогностических критериев при ГИСО.

ДНК-цитометрические характеристики опухоли и уровни некоторых сывороточных белков при наследственном и спорадическом раке молочной железы

Шатова Ю.С., Златник Е.Ю., Новикова И.А., Закора Г.И., Водолажский Д.И., Чеботарева Е.А., Токмаков В.В., Хугаева А.Н., Черникова Е.Н., Гранкина А.О., Селютина О.Н., Бондаренко Е.С., Золотарева Е.И.

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

e-mail: *Iftrnioi@yandex.ru*

Цель. Дать сравнительную оценку содержания ДНК в опухолевых клетках молочной железы и уровней белков СА 15–3 и sHER2/neu в сыворотке больных наследственным BRCA-положительным, клинически наследственным BRCA-отрицательным и спорадическим раком молочной железы.

Методы исследования. Обследовано 90 больных раком молочной железы (РМЖ) в возрасте от 28 до 84 лет. На основании результатов клинических и молекулярно-генетических исследований были выделены 3 группы. 1-я группа состояла из 30 больных, не имеющих клинико-генетической предрасположенности к РМЖ; самый ранний возраст манифестации заболевания составил 44–49 лет (3 человека), самый поздний возраст 84 года (1 человек); основной пик заболевания пришелся на возраст от 51 до 68 лет (26 человек). 2-я группа – наследственный РМЖ – была представлена двумя подгруппами. BRCA+ подгруппа – 27 пациенток с сочетанием двух признаков наследственного РМЖ; в 13-ти случаях присутствовали мутации в гене BRCA1, у 12 из них имелось сочетание таких признаков как ранний возраст и отягощенный наследственный анамнез, а у двух пациенток – сочетание раннего возраста с метахронным РМЖ. Из всех больных, имеющих герминальные мутации в гене BRCA1, в 20 случаях возраст был моложе, а в 7 случаях старше 50-ти лет. BRCA-подгруппа состояла из 33 больных; наличие метахронного РМЖ было выявлено в 4 случаях, первично-множественного РМЖ в 2 случаях, ранний возраст манифестации заболевания отмечался у 13 человек, 14 человек имели отягощенный семейный анамнез.

ОНКОГЕНЕТИКА И ПАТАНАТОМИЯ

Для анализа ДНК в тканях опухоли использовали CycleTESTTMPLUS DNA ReagentKit (Becton Dickinson). Клетки после окрашивания анализировали на проточномцитофлуориметре BD FacsCantooII, полученные данные обрабатывали с помощью компьютерной программы ModFit LT. Сывороточное содержание CA 15–3 и sHER2/neu определяли в ИФА, дискриминантные уровни составляли 35 Ед/мл и 7 нг/мл соответственно.

Результаты. Среди биологических подтипов РМЖ больных 1-й группы выявлено 9 случаев люминального А, 11 – люминального В, 9 – HER2/neu+ и 1 – ТНР. Среди больных 2-й группы соответствующие показатели составили 9, 32, 9 и 10 случаев, причем при BRCA+ статусе количество случаев ТНР достигло 1/3.

Выявлена значительная доля анеуплоидных опухолей в каждой из исследуемых групп, с тенденцией к увеличению их при BRCA+ и спорадическом РМЖ. Так, при BRCA+ доля анеуплоидных опухолей составила 63%, при BRCA- 48,5%, при спорадическом РМЖ – 60%.

При анализе ИДНК анеуплоидных опухолей молочной железы в исследуемых группах отмечено следующее: ни в одной из исследуемых групп не встретились опухоли молочной железы с ИДНК менее 1,0. У больных BRCA+ подгруппы наблюдались опухоли с ИДНК от 1,07 до 1,76, где средний показатель составил 1,5±0,2, в подгруппе BRCA- от 1,2 до 2, где средний показатель ИДНК был несколько выше, составив 1,7±0,07, при спорадическом РМЖ встречались многоклоновые опухоли с ИДНК от 1,06 до 3,14, со средним значением в группе 1,8±0,1. При этом ни в одной из исследуемых групп разница показателей ИДНК не достигла достоверных различий. Проведенный анализ выявил преобладание во всех исследуемых группах опухолей с ИНДК свыше 1,5, где их доля в BRCA+ подгруппе составила 64,7%, в BRCA- 75%, при спорадическом РМЖ – 66,6%. Анализ среднего содержания анеуплоидных клеток в опухолях исследуемых групп выявил увеличение доли анеуплоидных клеток в 1-й группе в 1,7 и 1,8 раза в сравнении с обеими подгруппами 2-й группы ($p \leq 0,05$).

Превышение дискриминантного уровня CA 15–3 наблюдалось у 8 больных, а sHER2/neu у 11 больных 1-й группы; высокое содержание обоих маркеров обнаружено только у 3-х больных. Во 2-й группе высокие показатели выявлены в 9 случаях для CA 15–3, в 30 для sHER2/neu, в 5 случаях – для обоих; из 27 больных с выявленной мутацией BRCA в 10, 17 и 3 случаях соответственно. Суммарный уровень CA 15–3 составлял у больных 1-й группы 28,24±4,21 Ед/мл, во 2-й группе он был статистически достоверно ниже только у больных с BRCA- статусом (19,52±2,2 Ед/мл), а при наличии BRCA мутации составлял 26,94±5,23 Ед/мл. Найдено более высокое содержание sHER2/neu у BRCA+, чем у BRCA- больных с наследственным РМЖ (18,6±5,3 против 9,7±0,99 нг/мл; различия статистически значимы по критерию Уилкоксона); при спорадическом РМЖ его уровень был 12,9±2,78 нг/мл.

Заключение. Обнаружены различия по ДНК-цитометрическим характеристикам опухоли и частоте выявления и количественному содержанию CA 15–3 и sHER2/neu в крови больных спорадическим и наследственным раком молочной железы, гетерогенность которого по BRCA статусу, возможно, находит отражение в различном уровне sHER2/neu.

Выявленные различия могут являться дополнительными факторы прогноза течения заболевания.

Взаимосвязь однонуклеотидного полиморфизма гена рецептора меланокортина 1 и клинических особенностей течения меланомы кожи

Еремина Е.Н.[1], Зуков Р.А.[1,2], Слепов Е.В.[1], Башмакова Е.Е.[3], Франк Л.А.[3]

Место работы: *[1]КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского»; [2]ФГБОУ ВО «КрасГМУ имени проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого» Минздрава России; [3]Федеральный исследовательский центр «Красноярский научный центр Сибирского отделения Российской академии наук, Институт биофизики СО РАН, г. Красноярск*

e-mail: *eremina.catia2010@yandex.ru*

В последние десятилетия идет активное изучение генетических маркеров, способных предсказать вероятность развития того или иного заболевания, агрессивность его течения, выраженность различных проявлений и характер ответа на терапию. Для меланомы кожи одним из таких маркеров стал ген рецептора меланокортина 1 (MC1R), который экспрессируется на поверхности эпидермальных меланоцитов. Данный ген ответственен за определенный фенотип европейского населения, главным образом у людей с рыжим цветом волос, светлой кожей, веснушками и плохой способностью к загару. Генетические вариации (однонуклеотидные полиморфизмы, SNIP) R160W (rs1805007), R151C (rs1805008) и D294H (rs1805009) локуса MC1R являются фактором риска развития меланомы.

Цель исследования. Оценить влияние полиморфизма R160W (rs1805007), R151C (rs1805008) и D294H (rs1805009) в гене MC1R на характер клинического течения меланомы кожи.

Материалы и методы. Проведен анализ полиморфизма гена меланокортина-1 R160W, R151C и D294H как фактора генетической предрасположенности к развитию меланомы кожи. Нами было обследовано 38 пациентов с меланомой кожи (28 женщин, 10 мужчин) в возрасте 30–77 лет (средний возраст 57,1±6,3 лет). Диагноз меланомы кожи во всех случаях подтвержден морфологически. Исследование данных генов проводили методом РЕХ-Биолюм, результаты генотипирования подтверждались секвенированием по Сэнгеру.

Результаты. Из 38 случаев аллельные полиморфизмы были обнаружены у 12 пациентов (31,5%). Ген R151C – в 4 случаях (2 мутантные гомозиготы и 2 гетерозиготы по 5,25% соответственно) и ген R160W – в 8 случаях (все аллели гетерозиготы – 21,05%). Полиморфизма гена D294H в исследовании выявлено не было. Перекрестных случаев полиморфизма также не выявлено.

При анализе клинического течения заболевания у больных с полиморфизмом R151C гена MC1R было установлено:

1. в обоих случаях IIA стадия опухолевого процесса;
2. наличие 2 фенотипа кожи (светлая кожа, волосы, веснушки);
3. прогрессирование заболевания / метастазирование в регионарные лимфатические узлы наступило в короткий период времени (6–8 мес);
4. резистентность к иммуно- и химиотерапии, непрерывно прогрессирующие течение. Кроме того, у данных пациентов выявлено большое количество пигментных невусов – более 100 (общее количество невусов у больных меланомой кожи составило 10–50); более 6 невусов в диаметре свыше 5 мм, также отмечено наличие 1–3 врожденных пигментных невусов.

У гетерозигот R151C гена MC1R во всех случаях отмечались:

1. I стадия опухолевого процесса;
2. 3 фенотип кожи;

ОНКОГЕНЕТИКА И ПАТАНАТОМИЯ

3. количество невусов на коже составляло 10–50;
4. более 4 невусов имели диаметр свыше 5 мм;
5. выявлены врожденные пигментные невусы,
6. наличие в анамнезе базалиом кожи.

Гетерозиготы R160W также имели отличительные особенности: 1) I стадия установлена в 6 случаях (75%), II стадия – в 2 случаях (25%), 2) фенотип кожи 2 и 3 – соотношение 1:1, 3) количество пигментных невусов – около 50, 4) более 6 невусов имели диаметр свыше 5 мм, 5) 100% больных имели врожденные пигментные невусы, 6) в 2 случаях (25%) отмечались в анамнезе базалиомы кожи, 7) в 30% случаев наблюдалось прогрессирование заболевания в течение 2-х лет после оперативного лечения, 8) постоянное прогрессирующее течение, резистентность к иммуно- и химиотерапии.

Заключение. Полиморфизм R160W (rs1805007), R151C (rs1805008) гена MC1R выявлен в 31,5% случаев меланомы кожи, в то время как случаев полиморфизма D294H (rs1805009) не выявлено. Отмечается зависимость между наличием аллельного полиморфизма и большим количеством пигментных невусов, наличием врожденных невусов и диаметром пигментных новообразований. Выявлена прямая связь полиморфизма гена MC1R со 2 и 3 фенотипом кожи. В 30% случаев полиморфизм генов ассоциирован с наличием базалиом кожи в анамнезе. В 30% случаев отмечалось прогрессирование заболевания у больных с наличием аллельного полиморфизма и резистентность к проводимому лечению.

Таким образом, представленные данные свидетельствуют о принципиальной возможности использования данного гена в качестве предиктора клинического течения меланомы кожи, а также для формирования групп повышенного онкологического риска.

Контроль за развитием злокачественного роста по содержанию антиапоптозных белков и морфологии эритроцитов

Миль Е.М., Ерохин В.Н., Бинюков В.И., Семёнов В.А., Албантова А.А., Блохина С.В.

Место работы: *Институт биохимической физики РАН, г. Москва*

e-mail: *Elenamil2004@mail.ru*

Удобным методом контроля за состоянием организма онкологических больных могут служить изменения некоторых характеристик крови пациентов. Одними из таких показателей, может быть изменение содержания антиапоптозных белков (белок Bcl –2) и морфологические изменения эритроцитов (объем АСМ имиджа эритроцитов). Известно, что высокий уровень белка Bcl –2 препятствует апоптозу и является ответственным за контроль и выживаемость гемопоэтических клеток, что в то же время защищает клетки от озлокачествления, например при старении. Кроме того есть предположение, что содержание белка Bcl –2, регулятора апоптоза митохондрий, вероятно, связано с его ролью как антиоксиданта и противовоспалительного белка.

Цель исследования. Так как при опухолевом процессе, а также при старении организма наблюдается усиление процессов апоптоза над процессами репарации, то целесообразно изучать изменение содержания этих белков.

Материалы и методы. Исследования проводились на мышах–гибридах C57Bl × DBA (возраст 3–4 месяца, масса 25 г) с опухолью Льюиса, которая трансплантировалась реципиентам внутримышечно в бедро, 7×106 клеток на мышь. Содержание белка Bcl-2 в препаратах определяли методом иммуноблотинга. В качестве первого антитела использовали моноклональные антитела «Monoclonal Anti-BCL-2 clone10C4», второго антитела – меченный пероксидазой хрена иммуноглобулин anti-rabbit IgG («Sigma»).

Метод АСМ был использован нами для количественной оценки индивидуальных размерных параметров эритроцитов мышей с последующей статистической обработкой.

Работу проводили на приборе SOLVER P47 SMENA, на частоте 150 кГц в полуконтактном режиме, с использованием кантилевера NSG 11. Анализ АСМ имиджей и статистическая обработка результатов проводилась с помощью программ Image Analyzis и Statistica 6.

Результаты. Обнаружено, что через 14 суток после трансплантации опухолевых клеток начинается снижение содержание антиапоптозного белка Bcl-2, а через 30 суток этот параметр падает приблизительно вдвое и вскоре происходит гибель животных. Методом АСМ обнаружено, что на последней стадии процесса роста опухоли происходит снижение среднего объема эритроцитов (нормоцитов). В то же время появляется большое количество других форм эритроцитов (эхиноциты).

Заключение. Предложенные методы контроля за развитием опухоли могут быть использованы при анализе течения болезни и оценки эффективности противоопухолевых препаратов.

Возможная роль полиморфизмов генов MDM2 и IL-10 в патогенезе хронического миелолейкоза

Овсепян В.А., Габдулхакова А.Х., Лучинин А.С., Докшина И.А.

Место работы: *ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови ФМБА», г. Киров*

e-mail: *vovsepyan@mail.ru*

Цель исследования. Хронический миелолейкоз (ХМЛ) – 3-фазное клональное миелопролиферативное заболевание, пусковым механизмом развития которого является специфическая транслокация t(9;22)(q34; q11). В последние годы накапливается все больше данных, свидетельствующих о том, что определенный вклад в патогенез злокачественных неоплазий могут вносить конституциональные особенности генома, в частности, полиморфизм генов MDM2 (murine double minute 2) и IL-10 (интерлейкин 10). Ген MDM2 кодирует белок, являющийся природным ингибитором онкосупрессора p53, который, как известно, играет ключевую роль в регуляции экспрессии генов клеточного цикла и апоптоза, а также в обеспечении генетической стабильности клетки. IL-10 – ключевой иммунорегуляторный и противовоспалительный ци-токин, продуцируемый клетками разных типов, включая Th2-клетки, моноциты и цитоток-сические Т-клетки, а также нормальные и непластические В-лимфоциты. Играя важную роль в поддержании баланса между клеточным и гуморальным иммунитетом, данный цито-кин способен потенциально проявлять как опухоль-промотирующие свойства, так и опухоль-ингибирующие. Функционально значимые однонуклеотидные полиморфизмы соответ-ственно T-309G и G-1082A в промоторных областях генов MDM2 и IL-10 способны влиять на развитие ряда злокачественных новообразований. В то же время известны лишь единичные противоречивые сообщения о связи указанных полиморфизмов с патогенезом ХМЛ.

Материалы и методы. В исследование была включена геномная ДНК 119 больных ХМЛ в возрасте от 12 до 83 лет (медиана возраста – 51 год). Геномную ДНК выделяли из цельной венозной крови больных посредством стандарт-

ОНКОГЕНЕТИКА И ПАТАНАТОМИЯ

ной фенольно-хлороформной экстракции. Исследование однонуклеотидного полиморфизма гена MDM2 и IL-10 проводили методом аллель-специфической ПЦР. Продукты ПЦР анализировали с помощью электрофореза в 7% полиакриламидном геле с последующей их окраской бромидом этидия и визуализацией в проходящем УФ-свете. Контрольную группу составили образцы ДНК крови 314 здоровых неродственных представителей – жителей г. Кирова и Кировской области, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемой группой. Тесты на соблюдение равновесия Харди-Вайнберга и выявление ассоциаций индивидуальных аллелей или генотипов с риском развития заболевания проводили методом $\chi 2$ с помощью программы, доступной на сайте gen-exp.ru. Ассоциацию изучаемых аллелей и генотипов с риском развития заболевания оценива-ли по соотношению шансов (OR) с доверительным интервалом (CI) при уровне доверия 95%. Межгрупповые различия считались статистически достоверным при достигнутом уровне значимости $p<0,05$.

Цель исследования. Выявить возможную ассоциацию полиморфизмов –309T>G и –1082G>A соответственно генов MDM2 и IL-10 с риском развития ХМЛ.

Результаты. Частоты исследуемых генотипов соответствовали равновесию Харди-Вайнберга ($p>0,05$) как в контрольной, так и исследуемой группах. Сравнительный монолокусный анализ не выявил достоверных статистически значимых различий между больными и контрольной группой по распределению полиморфных вариантов изучаемых генов. Наря-ду с монолокусным, или раздельным, анализом нами было проведено также исследование частот совместного носительства различных генотипов изучаемых генов в основной и контрольной группах. Билокусный анализ показал, что совместное носительство генотипов IL10*1082AA и MDM2*309GG статистически значимо повышает риск развития ХМЛ по сравнению с носителями комбинаций генотипов IL10*1082GG и MDM2*309AA (OR=6,31, 95% CI=1,83–21,85; $\chi 2$ =9,33, $p=0,002$). Однонуклеотидные замены –309T>G и –1082G>A соответственно генов MDM2 и IL-10, по-видимому, ухудшают элиминацию возникающих опухолевых клеток вследствие подавлению их апоптоза и/или снижения Т-клеточной цитотоксичности.

Заключение. Таким образом, полученные нами данные указывают на то, что совместное носительство генотипов IL10*1082AA и MDM2*309GG является возможным генетическим фактором риска развития ХМЛ. Несомненно, необходимы дальнейшие исследования на более представительных выборках для подтверждения наших результатов.

Перспективы использования количественного определение уровня матриксных металлопротеиназ 2 и 9 типов и ингибитора матриксной металлопротеазы 2 в сыворотке крови при воспалительных и опухолевых заболеваниях поджелудочной железы

Варванина Г.Г.[1], Смирнова А.В.[1,2], Трубицына И.Е.[1], Винокурова Л.В.[1], Агафонов М.А.[1], Гуляев А.С.[1,3]

Место работы: *[1]ГБУЗ МКНЦ ДЗМ г. Москва; [2]ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России, г. Москва; [3]ИБГ РАН, г. Москва*

e-mail: *varvaninag@mail.ru*

Цель. Установить диагностическую целесообразность количественного определения матриксных металлопротеаз 2 и 9 типа, а также ингибитора TIMP2 при хронических воспалительных заболеваниях поджелудочной железы.

Материалы и методы. Использованы образцы крови, полученные от пациентов ГБУЗ МКНЦ ДЗМ. Группой контроля (1) служили лица без заболеваний поджелудочной железы, а исследуемой группой – с заболеваниями поджелудочной железы (ПЖ) (всего 71). В группе исследования были выделены 5 групп: (2) рак головки поджелудочной железы – 15; (3) хронический кальцефицирующий ХП – 16; (4) хронический билиарный панкреатит с холицистоктомией в анамнезе – 11; (5) группа больных с кистами ПЖ – 23; (6) хронический панкреатит (идиопатический) – 8. Методом количественного ИФА определяли содержание матриксных MMP2 и MMP9, а также TIMP2, единицы измерения нг/мл. Статистический анализ проводили методом Манна-Уитни для малых выборок.

Результаты. Установлено, что в группе контроля уровень MMP2 составил – 223±16,7, MMP9–326,7±83,5 и TIMP2–125±5,1 нг/мл сыворотки крови. В группе заболеваний ПЖ в целом эти показатели были 248,5±8,1, 761,5±58,5 и 120±3,7 соответственно. При анализе группы ПЖ было показано, что эти показатели различаются: в группе (2) MMP2 37±14,9, MMP9 1111,4±155,4 TIMP2 115±9,6. В группе (3) – MMP2 251,2±13,1, MMP9 766,9±115,2 TIMP2 126,5±7,0. Для группы (4) – MMP2 220±35,3, MMP9 751±157,4 TIMP2 140±16,1. В то время как в группе (5) MMP2 274±16,7, MMP9 764,5±106,9 TIMP2 107,5±5,8, а для группы (6) показатели составили – MMP2–229,7±19,6, MMP9 822,7±225,2 TIMP2 141,5±9,3 нг/мл.

Заключение. Было показано, что для больных хроническим панкреатитом, без рака головки ПЖ характерно изменение показателя MMP9. При раке головки ПЖ этот показатель был выше, и статистически значимо отличался от группы контроля.

Как сдвиги в микроРНКоме опухолевых клеток предопределяют их субстрат-независимый рост

Галицкий В.А.

Место работы: *Институт биохимии имени А.В. Палладина НАН Украины, г. Киев, Украина*

e-mail: *volha@biochem.kiev.ua*

Цель. Критически важным этапом канцерогенеза является приобретение опухолевыми клетками способности к субстрат-независимому росту. Для данного явления необходимы утрата межклеточных контактов и дезорганизация связанных с ними молекулярных механизмов, отвечающих за контактное торможение пролиферации и миграции, аноикис, клеточную полярность и восприятие позиционной информации. Известно, что опухолевая трансформация сопровождается закономерным изменением уровней экспрессии большого числа некодирующих клеточных РНК, в т. ч. микроРНК, что, в частности, необходимо для несанкционированной пролиферации и выживания опухолевых клеток. Так как микроРНК способны влиять на экспрессию множества генов, целью данного исследования является выяснение того, как сдвиги в клеточном микроРНКоме предопределяют распад межклеточных взаимодействий и вызывают комплексное нарушение функционирования всех базирующихся на их основе молекулярных механизмов, перечисленных выше.

Материалы и методы. Мишени микроРНК в транскриптах генов были определены in silico при помощи программного пакета TargetScan.

Результаты. Многочисленные мишени гиперэкспрессируемых в опухолевых клетках микроРНК miR-18, miR-19, miR-21, miR-23, miR-29, miR-155, miR-181, miR-206, miR-210 и miR-221/222 были выявлены в 3'-UTR-участках транскриптов подавляющего большинства генов молекул межкле-

ОНКОГЕНЕТИКА И ПАТАНАТОМИЯ

точной адгезии – элементов тесных замыкающих контактов (клаудины, окклюдин, ZO1/2, JAM-A/C), адгезивных контактов (Е-кадгерин, нектин 1 и 3), щелевых контактов (коннексин 43), а также генов связанных с ними компонентов цитоскелета (цингулин, винкулин, тропомиозин 1, α-актинины) и генов элементов сигнальных каскадов, отвечающих за контактное торможение пролиферации и подвижности клеток (а именно, генов WWC1 (KIBRA), LATS1/2, SAV1, STK4 (MST1), STK3 (MST2), PTK2 (FAK), SPRY2, ARHGEF7 (PIXB), кодирующих компоненты Hippo- и FAK/Src-каскадов).

Эти же микроРНК имеют возможность вызывать сайленсинг и генов белков, участвующих в установлении апикально-базальной полярности клеток и ориентации веретена деления (а именно генов CRB1, PALS1, PATJ, DLGL1, PARD3, кодирующих элементы CRB-, SCRIB- и PAR-комплексов).

Гиперэкспрессируемые микроРНК способны предопределить сайленсинг проапоптозных генов Bax, Bak1, BCL2L11 (Bim), Fas, а также антипролиферативных генов CDKN1A (p21), CDKN1B (p27), CDKN1C (p57). МикроРНК miR-19, вызывая сайленсинг гена PTEN, нивелирует опосредствованное последним подавление PI-3K/Akt-зависимого антиапоптозного сигнального каскада. Одновременно, благодаря снижению уровня экспрессии микроРНК miR-15/16, miR-125 и miR-143, которое обычно имеет место в опухолевых клетках, нивелируется репрессивное влияние данных микроРНК на экспрессию антиапоптозных генов, в частности Bcl2. А подавление экспрессии микроРНК miR-15/16, miR-205, miR-31 и miR-145 снимает ограничения на активность генов YAP1 и WWTR1 (TAZ), а также генов фокальной киназы Src и талина.

Заключение. МикроРНК-зависимый сайленсинг генов белков адгезии и межклеточных контактов создает комплекс взаимодополняющих и взаимообуславливающих изменений в виде дезорганизации межклеточных контактов, из-за чего возрастает мобильность клеток (следовательно, и способность к метастазированию). При этом перестают функционировать механизмы, отвечающие за контактное торможение, а также за полярность клеток и правильную ориентацию веретена деления (утрата белков межклеточной адгезии этому дополнительно содействует). Несмотря на потерю межклеточных контактов, благодаря несанкционированной гиперактивности антиапоптозных сигнальных каскадов и блокированию сигнальных каскадов аноикиса, клетки избегают гибели. Эти изменения могут быть ранними событиями канцерогенеза, создавая условия для эпителиально-мезенхимального перехода клеток, а также приводя к нарушению микроархитектоники эпителия, возникновению в нем аномальных многослойных структур из незрелых клеток, в дальнейшем формирующих опухоль.

Особенности локального иммунитета при раке пищевода разной степени дифференцировки

Кит О.И., Златник Е.Ю., Базаев А.Л., Новикова И.А., Закора Г.И., Селютина О.Н., Максимов А.Ю., Колесников Е.Н., Снежко А.В., Трифанов В.С., Харин Л.В., Бондаренко Е.С., Золотарева Е.И.

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

e-mail: *lftrnioi@yandex.ru*

Цель работы. Оценить параметры локального лимфоцитарного и цитокинового микроокружения у больных раком пищевода с различной степенью дифференцировки опухоли, распространенностью процесса, течением заболевания.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 25 больных первично выявленным раком пищевода (6 женщин и 19 мужчин в возрасте от 40 до 77 лет). После предварительной подготовки всем больным по показаниям было выполнено оперативное вмешательство на органах брюшной полости и грудной клетки. Выбор объема операции определялся локализацией и размерами опухоли; распространенностью – стадией опухолевого процесса; наличием отдаленных метастазов; морфологическими характеристиками новообразования; возрастом и общем состоянием больных. В зависимости от локализации и формы роста опухоли и объема поражения были выполнены следующие объемы операций: больным с локализацией рака среднегрудного, нижнегрудного и абдоминального отдела пищевода выполнено оперативное вмешательство в объеме – субтотальная резекция пищевода, проксимальная резекция желудка с одномоментной внутриплевральной пластикой пищевода желудком. Одному больному с диагнозом рак верхнегрудного отдела пищевода выполнена экстирпация пищевода с формированием эзофаго- и гастростомии (операция типа Добромыслова-Торека). Всем больным стандартно выполняли двухзональную лимфодиссекцию. При гистологическом исследовании был выявлен плоскоклеточный рак: у 7 больных без ороговения, у 18 с ороговением.

Срок наблюдения составил от 8 до18 месяцев. Прогрессирование процесса, преимущественно метастазы в отдалённых лимфатических узлах, отмечено у 10 больных, 5 из них умерли. У 15 пациентов за время наблюдения признаков прогрессирования не выявлено.

Результаты. Обнаружен ряд статистически достоверных различий по содержанию исследованных субпопуляций лимфоцитов в тканях опухоли и немалигнизированных образцах. В опухолевой ткани выше, чем в ткани линии резекции, оказалось содержание CD3+CD4+ (47,8±6,06 против 23,6±4,26%) и T-regs (19,1±2,8 против 3,8±1,1%); для обоих показателей различия статистически достоверны ($p<0,05$). Уровни остальных лимфоцитарных субпопуляций между образцами тканей не различались.

При раздельном анализе исследуемых показателей в зависимости от степени дифференцировки обнаружено, что в опухолях G1 содержится статистически достоверно больше по сравнению с опухолями G2 и G3 зрелых Т-лимфоцитов (CD3+), преимущественно за счет CD3+CD4+ (51,0±2,7% для G1, 46,9±5,8% для G2 и 25,8±6,8% для G3; $p<0,05$). Уровни T-regs в опухолевой ткани не имели столь выраженных различий и были высоки при любой степени дифференцировки опухоли. Процент CD3+CD8+, NK- и B-клеток в опухолях с различной степенью дифференцировки был аналогичен.

Обнаружен ряд статистически достоверных различий по содержанию исследованных цитокинов в тканях опухоли и немалигнизированных образцах. В опухолевой ткани выше, чем в ткани линии резекции, оказалось содержание IL-1ß (70,8±9,8 против 22,5±5,1 пг/мл/г), IL-6 (43,5±8,4 против 24,0±3,1 пг/мл/г) и IL-8 (92,9±11,1 против 29,5±5,2 пг/мл/г), для всех показателей $p<0,05$; уровни TNF-α и IL-10 между образцами тканей не различались.

В перитуморальной зоне высоко- и умеренно-дифференцированных опухолей (G1 и G2) содержится больше TNF-α, чем в низкодифференцированных (G3); в них также найдено более высокое содержание IL-6, чем в опухолевой ткани. В низкодифференцированных опухолях уровни IL-1ß, IL-6, IL-8 превышают показатели как перитуморальной зоны, так и линии резекции. При проведении анализа показателей между различными стадиями опухолей по TNM наибольшие уровни IL-6 и IL-8 найдены в опухолях III стадии, однако, перитуморальная зона опухолей I и II стадий содержала более высокие количества TNF-α и IL-6, чем опухолевая ткань.

ОНКОГЕНЕТИКА И ПАТАНАТОМИЯ

При ретроспективной оценке цитокинового состава исследованных тканей в зависимости от клинического течения заболевания, у больных, у которых в течение срока наблюдения на фоне проводимого лечения было выявлено прогрессирование процесса, обнаружен ряд особенностей. В частности, уровень IL-1ß в образцах тканей таких опухолях был выше, чем в целом по группе, и составлял 116,1±24,7 пг/мл/г; количество IL-10 в перитуморальной зоне статистически достоверно превышало показатель в опухоли (6,08±1,07 и 3,29±0,54 пг/мл/г; $p<0,05$), не отличаясь при этом от значений, найденных в ткани линии резекции (5,28±1,19 пг/мл/г). Выявить различия показателей клеточного иммунитета у больных с прогрессированием процесса и без него в течение срока наблюдения позволило вычисление некоторых коэффициентов. Коэффициент, рассчитанный нами для уровня T-regs в виде отношения процента этих клеток в перитуморальной зоне к их проценту в опухолевой ткани, составил у больных с последующим прогрессированием 0,64±0,3, а без прогрессирования 0,15±0,033. Коэффициент, рассчитанный для уровня CD3+CD8+ лимфоцитов в виде отношения процента этих клеток в линии резекции к их проценту в опухолевой ткани, составил у больных с последующим прогрессированием 0,91±0,153, а без прогрессирования 1,33±0,132; для обоих показателей различия статистически достоверны, $p<0,05$.

Заключение. Опухоль пищевода отличается от прилежащих к ней немалигнизированных тканей более высоким локальным содержанием CD3+CD4+ лимфоцитов и T-regs; уровень первых был выше в высокодифференцированных опухолях, последних – не зависел от степени дифференцировки. Опухоли пищевода вне зависимости от распространенности и степени дифференцировки продуцируют или рекрутируют в свое микроокружение цитокины, обладающие проонкогенным потенциалом, что, по-видимому, находит выражение в развитии прогрессирования заболевания. В целом, полученные данные соответствуют полученным ранее на опухолях других локализаций, что предполагает общность механизмов взаимодействия опухоли и иммунной системы организма опухоленосителя при различных злокачественных новообразованиях. Установлен ряд различий исходных показателей локального иммунитета больных в зависимости от развития в дальнейшем (в сроки 8–18 мес. после операции) прогрессирования заболевания.

Особенности локального иммунитета при анеуплоидном и диплоидном раке пищевода

Кит О.И., Златник Е.Ю., Базаев А.Л., Новикова И.А., Селютина О.Н., Максимов А.Ю., Колесников Е.Н., Снежко А.В., Трифанов В.С., Харин Л.В.

Место работы: *Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава РФ, г. Ростов-на-Дону*

e-mail: *Iftrnioi@yandex.ru*

Цель работы. Оценить параметры локального лимфоцитарного микроокружения у больных анеуплоидным и диплоидным раком пищевода.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 25 больных первично выявленным раком пищевода (6 женщин и 19 мужчин в возрасте от 40 до 77 лет). После предварительной подготовки всем больным по показаниям было выполнено оперативное вмешательство на органах брюшной полости и грудной клетки. Выбор объема операции определялся локализацией и размерами опухоли; распространенностью – стадией опухолевого процесса; наличием отдаленных метастазов; морфологическими характеристиками новообразования; возрастом и общем состоянием больных. В зависимости от локализации и формы роста опухоли и объема поражения были выполнены следующие объемы операций: больным с локализацией рака среднегрудного, нижнегрудного и абдоминального отдела пищевода выполнено оперативное вмешательство в объеме – субтотальная резекция пищевода, проксимальная резекция желудка с одномоментной внутриплевральной пластикой пищевода желудком. Одному больному с диагнозом рак верхнегрудного отдела пищевода выполнена экстирпация пищевода с формированием эзофаго- и гастростомии (операция типа Добромыслова-Торека). Всем больным стандартно выполняли двухзональную лимфодиссекцию. При гистологическом исследовании был выявлен плоскоклеточный рак: у 7 больных без ороговения, у 18 с ороговением. У 8 больных определялась низкодифференцированная опухоль (G3), у 12 – умереннодифференцированная (G2), у 5 – высокодифференцированная (G1). Объектом изучения были фрагменты ткани опухоли, перитуморальной области (визуально неизмененной ткани, прилежащей к опухоли) и линии резекции (ткани, отстоящей от опухоли на 2–4 см дистально и проксимально). В гомогенатах тканевых образцов, полученных с помощью дезагрегирующего устройства BD Medimachine, изучали плоидность опухолей и их пролиферативные характеристики методом ДНК-цитометрии на проточном цитометре FACSCantoII (BD). В тех же образцах изучали субпопуляционный состав лимфоцитов с панелью антител T-, B-, NK (CD45, CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56), а также содержание T-регуляторных (T-regs) клеток (CD4+CD25+CD127dim). **Результаты.** выражали в процентах от общего количества лимфоцитов, а T-regs в процентах от CD3+CD4+ клеток.

Результаты. Из 30 опухолей диплоидных было 10, анеуплоидных – 20; среди последних выделяли опухоли с процентом анеуплоидных клеток до 25, от 25 до 50% и свыше 50%.

Изучение лимфоцитарного состава диплоидных опухолей и образцов неопухолевых тканей показало, что статистически достоверные различия выявлены только по уровню T regs, составлявшему в опухоли 16,6±3,7% против 6,8±1,6% в линии резекции и по уровню DN-клеток, который в опухоли был ниже, чем в перитуморальной зоне (7,7±1,1 и 12,1±2,0% соответственно); в обоих случаях $p<0,05$.

При анализе лимфоцитарного состава анеуплоидных опухолей с различным процентом анеуплоидных клеток статистически значимых различий не выявлено, кроме более низкого уровня B-лимфоцитов в опухолях с максимальным количеством анеуплоидных клеток. В опухолевой ткани вне зависимости от процента анеуплоидных клеток присутствует высокое количество T regs (23–29%). В перитуморальной зоне опухолей с различным количеством анеуплоидных клеток оказалось больше различий, чем в опухолевой ткани. Так, при среднем содержании анеуплоидных клеток (25–50%) в ней наблюдался более высокий, чем при минимальном (ниже 25%), процент CD3+CD4+ (43,4±6,6 против 23,8±4,8%) и CD16/56+ лимфоцитов (7,1±1,8 против 2,3±0,7%), а уровень DN T-клеток в этих образцах был ниже. Содержание T regs, напротив, было выше в образцах перитуморальной зоны опухолей с количеством анеуплоидных клеток 25–50% и более (13,6±4,3 против 3±1,1%). Перитуморальная зона опухоли с максимальным содержанием анеуплоидных клеток отличается от перитуморальной зоны опухоли с минимальным их содержанием более низким уровнем CD4+CD8+ лимфоцитов (14±5,3 против

ОНКОГЕНЕТИКА И ПАТАНАТОМИЯ

33,7±6,4%). Все указанные различия статистически достоверны; ($p \leq 0,05$).

В ткани линии резекции после удаления опухолей, содержащих разное количество анеуплоидных клеток, также найдены различия содержания лимфоцитов исследуемых субпопуляций. Так, в линии резекции опухолей, содержащих более 50% анеуплоидных клеток, присутствует минимальное количество NK-лимфоцитов (5,2±2,7 против 19,4±6,7 и 12,4±6,2% при более низком уровне анеуплоидных клеток) и максимальное – DN Т-клеток (20,1±3,4, 10±2,4 и 5,5±1,5% соответственно). Процентное содержание В-лимфоцитов оказалось минимальным в ткани линии резекции опухолей, содержащих до 25% анеуплоидных клеток (8,9±2,5 против 18,5±9,3 и 19,9±4,5% при более высоком проценте анеуплоидных клеток).

Сопоставление состава лимфоцитов в образцах ткани диплоидных и анеуплоидных опухолей показало, что по мере нарастания процента анеуплоидных клеток возрастали и отличия исследованных показателей от показателей диплоидных опухолей. Так, процент NK-клеток был в 1,5–2 раза ниже в ткани всех вариантов анеуплоидных опухолей по сравнению с диплоидными. При увеличении количества анеуплоидных клеток свыше 25% отмечено снижение процента CD3+CD8+ лимфоцитов в опухоли в 1,8 раза. При этом в ткани анеуплоидных опухолей уровень T regs был выше, чем в диплоидных, статистически значимые различия регистрировались при содержании анеуплоидных клеток свыше 25%.

Сходные различия лимфоцитарного состава отмечены и в перитуморальной области, где по мере увеличения процента анеуплоидных клеток выявлялось более высокое содержание CD3+CD4+ и более низкое CD3+CD8+ лимфоцитов. Отмеченные для опухолевой ткани различия по содержанию NK-лимфоцитов сохранялись и для перитуморальной зоны. В ней же уровень T regs был в 2,6 раз выше при содержании анеуплоидных клеток 25–50% по сравнению с диплоидными опухолями.

Интересно, что и в линии резекции диплоидных и анеуплоидных опухолей с различным содержанием анеуплоидных клеток обнаружен ряд различий. Так, при проценте анеуплоидных клеток свыше 50 уровни DN-клеток был выше, а NK-клеток – ниже, чем при диплоидных опухолях. При сравнении анеуплоидных опухолей с различным содержанием анеуплоидных клеток отмечены различия в уровне T regs: их количество, рассчитанное от CD3+CD4+, максимально в линии резекции опухолей, содержащих среднее количество (25–50%) анеуплоидных клеток, однако, в этих образцах ткани обнаружен и максимальный, хотя и статистически недостоверно, уровень CD3+CD4+ лимфоцитов.

Наблюдаемое высокое содержание DN Т-лимфоцитов в линии резекции опухолей с наибольшим количеством анеуплоидных клеток, может говорить о присутствии разновидности CD4- T regs с наличием TCRγΔ. Низкий уровень CD3+CD4+ и NK-клеток наряду с высоким – В-лимфоцитов и DN Т-клеток, по-видимому, указывает на иммунологическую скомпрометированность немалигнизированной ткани линии резекции, особенно выраженной при высоком содержании анеуплоидных клеток в удаленной опухоли пищевода.

Заключение. Обнаруженные различия лимфоцитарного состава диплоидного и анеуплоидного рака пищевода и прилежащих тканей говорят о более значительном нарушении локального иммунитета в опухолях с высоким содержанием анеуплоидных клеток.

Особенности метастазирования колоректального рака в виде опухолевых депозитов

Сидорова Л.В., Федоров Д.Н., Тулина И.А., Ефетов С.К.
Место работы: *ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, г. Москва*
e-mail: *efetov@mail.ru*

Актуальность. Многие авторы признают опухолевые депозиты (очаги роста аденокарциномы в мезоколической/мезоректальной клетчатке вне лимфатических узлов) колоректального рака (КРР) фактором, ухудшающим прогноз для пациента и даже приравнивают такое распространение процесса к IV стадии. Часто при патоморфологическом исследовании удаленного препарата не уделяется должного значения депозитам, указывается лишь статус лимфоузлов. Отчасти это связано с тем, что место опухолевых депозитов в классификации TNM 6-го издания отсутствует, а в 5-м и 7-м издании определено по-разному.

Цель. Определить частоту опухолевых депозитов в клетчатке при КРР, а также установить насколько данное распространение опухолевого процесса коррелирует со стадией первичной опухоли.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование результатов гистологического исследования 209 операционных препаратов пациентов с верифицированной аденокарциномой толстой и прямой кишки, проходивших лечение в клинике колопроктологии и малоинвазивной хирургии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова с 2013 по 2015 год.

Большую часть группы составили наблюдения за пациентами раком прямой кишки (55%), доля больных раком сигмовидной кишки составила 27%, другие отделы ободочной кишки – 18%. Всем больным были выполнены радикальные хирургические вмешательства с расширенной D3 лимфодиссекцией.

Результаты. Среднее число исследованных лимфатических узлов составило 21,4 ± 0,8. У 68 пациентов (32,5%) при гистологическом исследовании были обнаружены опухолевые депозиты в мезоколической или мезоректальной клетчатке.

При распространении КРР на соседние органы (Т 4) опухолевые депозиты были обнаружены в 15 наблюдениях из 20 (75,0%), при прорастании всех слоев стенки кишки и инвазии в параколическую клетчатку (Т 4а) – в 5 из 9 наблюдений (55,6%). При прорастании стенки кишки до субсерозы (Т 3) – в 47 из 138 (34,1%), при инвазии только мышечного слоя депозиты выявлены у 1 из 38 пациентов (2,7%).

При отсутствии поражения лимфатических узлов (n=109) депозиты были обнаружены в 10,1% наблюдениях (n=11). При поражении лимфоузлов 1 порядка (N=62) депозиты были обнаружены в 50% наблюдений, а 2 порядка (N=32) – опухолевые депозиты были отмечены у 71% пациентов. При поражении лимфатических узлов 1,2 и 3 порядков (n=3) депозиты наблюдались в 100% случаев.

Среди больных колоректальным раком IV стадии (N=30) депозиты опухоли были обнаружены у 56%, а среди больных с III стадией (N=84) – у 59%.

Выводы. Опухолевые депозиты являются проявлением распространения колоректального рака и их встречаемость зависит от степени поражения стенки кишки. Высокая частота встречаемости депозитов колоректального рака в мезоколической/мезоректальной клетчатке обуславливает необходимость их регистрации при проведении гистологического исследования. Стадирование опухоли с учетом данных об опухолевых депозитах позволит избежать занижения стадии КРР. Последующее изучение исходов лечения среди депозит-позитивных больных в сравнении с депозит-негативными позволит определить роль такого рода распространения в развитии опухолевого процесса и выработать оптимальную тактику лечения

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

Преаналитический этап молекулярных исследований (особенности подготовки опухолевого материала)

Иванцов А. О.
Место работы: *ФГБУ НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова, г. Санкт-Петербург*
e-mail: *shurikiv@mail.ru*

Цель исследования. Преаналитический этап молекулярного исследования в онкологии многоэтапный комплекс трудоёмких мероприятий, требующий слаженного взаимодействия хирурга, патолога, молекулярного генетика для достижения наилучшего конечного результата. Рассмотрены ключевые аспекты морфологической пробоподготовки биологического материала, способные оказать влияние на получение ошибочных результатов молекулярного тестирования.

Материалы и методы. Анализ доступной литературы и рекомендаций по проведению преаналитического этапа молекулярных исследований.

Результаты. На сохранность нуклеиновых кислот оказывают влияние ряд факторов. Процессы аутолиза с момента перевязки питающих артерий в процессе операции. Время тепловой ишемии для тканей лёгкого, желудка, щитовидной железы варьирует от 30 минут до 1 часа. Фиксация тканей формалином необходима для предотвращения аутолитических процессов. Проникновение формалина в поверхность образца происходит быстро (1 мм/час), однако в глубоких участках ткани фиксация наступает спустя несколько часов. Оптимальное соотношение объёмов формалина и ткани должно составлять не менее 10:1. Минимальное время экспозиции в формалине фрагмента толщиной 3 мм составляет 6–8 часов. Проводка тканей в спиртах восходящей плотности направлена на удаление воды из образца с последующим его насыщением парафином – эта процедура позволяет получать тонкие срезы, необходимые для визуализации гистологического препарата. Длительная проводка тканей обеспечивает лучшее качество РНК, а остаточная вода в тканях приводит к её гидролизу. Обработка костных тканей кислотой (декальцинация) значительно повреждает нуклеиновые кислоты, поэтому образцы после декальцинации не подходят для молекулярного анализа. Биологические ткани являются сложными трёхмерными структурами и состоят из разных типов клеток. Именно поэтому техника тканевой микродиссекции является связующим звеном морфологии и молекулярного анализа. Продуктом микродиссекции – скопления «очищенных» опухолевых клеток с минимальным загрязнением неопухолевыми клетками. Ручная микродиссекция заключается в соскабливании опухолевой ткани с неокрашенного стекла. Микродиссекция выполняется посредством наложения неокрашенного среза поверх среза окрашенного гематоксилином и эозином, после чего зоны опухолевых клеток соскабливаются со стекла. Количество срезов предназначенных для диссекции опухолевых клеток зависит от потребностей молекулярно-генетического анализа. Обычно используют материал, полученный из 5–20 срезов 5 мкм толщиной.

Выводы. Таким образом, преаналитический этап молекулярного исследования в онкологии многоэтапный комплекс трудоёмких мероприятий, требующий слаженного взаимодействия хирурга, патолога, молекулярного генетика для достижения наилучшего конечного результата. Работа поддержана грантом РНФ 14–25–00111.

Состояние периферической крови у крыс при проведении курса лучевой терапии на печень, проводимого на фоне прерывистой нормобарической гипоксии

Стрюков Д. А., Тананакина Т. П.
Место работы: *ГУ «Луганский государственный медицинский университет» ЛНР, г. Луганск,*
e-mail: *stryukov@mail.ru*

В настоящее время активно ведутся разработки радиомодификаторов для улучшения качества лечения онкобольных. Одним из методов радиомодификации является прерывистая нормобарическая гипоксия (ПНГ).

Цель исследования. Изучить влияние локального облучения печени крыс, проводимого на фоне прерывистой нормобарической гипоксии, на клинические показатели крови.

Материал и методы. Эксперимент проводился на половозрелых лабораторных крысах-самцах. Животные были разделены на 4 равные группы (контрольная группа – КГ; три опытных – ОГ). Животные ОГ1 подвергались действию ПНГ (сеансы чередования вдыхания воздуха с вдыханием гипоксической газовой смеси проводились ежедневно в следующем режиме: 5 минут вдыхания гипоксической газовой смеси, затем 5 минут вдыхания воздуха; общее время вдыхания гипоксической газовой смеси составляло 30 минут в день). Животные ОГ2 прошли курс локальной лучевой терапии на область печени (СОД 30 Гр. за 10 фракций). Животные ОГ3 прошли курс лучевой терапии на фоне ПНГ.

Определяли клинические показатели периферической крови: содержание лейкоцитов (х109/ л), гемоглобина (г/л), эритроцитов (х1012/ л), тромбоцитов (х109/л).

Анализ полученных результатов производился с помощью стандартных методов описательной статистики с использованием модулей систем Microsoft Excel и Statistica 10.0. Для всех критериев и тестов критический уровень значимости принимался равным 5%, т. е. нулевая гипотеза отвергалась при $p<0,05$.

Результаты. При комбинированном воздействии ЛТ на фоне ПНГ наблюдалось эффективное снижение всех показателей на 10 день эксперимента (лейкоциты – 0,34; эритроциты – 0,29, тромбоциты – 0,46), особенно для гемоглобина (0,90). Противоположное изменение на 20 сутки по сравнению с 10 сутками также было достаточно эффективным (лейкоциты – 0,30; гемоглобин – 0,53; эритроциты – 0,20; тромбоциты – 0,42). Это увеличение привело к тому, что на 20 сутки все показатели приблизились (гемоглобин – 0,44), оставаясь ниже, либо вернулись к исходным значениям (лейкоциты – 0,02; эритроциты – 0,01; тромбоциты (0,01).

Эксперимент показал, что курс локальной лучевой терапии на область печени приводил к эффективному уменьшению содержания в периферической крови всех форменных элементов и гемоглобина уже на 10 сутки после воздействия, которое усиливалось на 20 сутки. К концу эксперимента наибольший размер эффекта влияния ЛТ наблюдался для гемоглобина и тромбоцитов по сравнению с исходными значениями.

Применение ПНГ вызвало у подопытных животных увеличение содержания форменных элементов и гемоглобина в крови как на 10 сутки, так и на 20.

Исходя из полученных фактов, мы использовали ПНГ в качестве радиомодификатора при облучении печени у крыс. В результате наблюдалась положительная динамика изменений содержания форменных элементов в периферической крови крыс на 20 сутки и возвращение их значений до исходного уровня. Значения содержания гемоглобина оставалось сниженным.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

Выводы.

1. Прерывистая нормобарическая гипоксия приводит к эффективному увеличению содержания форменных элементов крови и гемоглобина на 10 сутки после начала воздействия и эффект усиливается на 20 сутки, наиболее сильно увеличивается (коэффициент Кохена – 0.77) количество эритроцитов.
2. Лучевая терапия печени приводит к эффективному уменьшению форменных элементов крови и гемоглобина на 10 сутки после начала воздействия и эффект усиливается на 20 сутки, наиболее сильно уменьшается количество гемоглобина (коэффициент Кохена – 1,5) и тромбоцитов (коэффициент Кохена – 0,98).
3. Применение лучевой терапии на фоне прерывистой нормобарической гипоксии вызывает уменьшение содержания форменных элементов крови и гемоглобина на 10 сутки, но в дальнейшем наблюдалось увеличение этих показателей вплоть до из возвращения к исходному уровню на 20 сутки. Только содержание гемоглобина, приближаясь к исходному, осталось уменьшенным (коэффициент Кохена – 0,44)
4. Прерывистая нормобарическая гипоксия способствует нормализации содержания форменных элементов крови при их уменьшении после курса локальной лучевой терапии печени и может использоваться в качестве радиомодификатора.

Влияние прерывистой нормобарической гипоксии на клинические показатели крови у крыс при локальном облучении печени

Стрюков Д.А., Тананакина Т.П.
Место работы: *ГУ «Луганский государственный медицинский университет» ЛНР, Луганск,*
e-mail: *stryukov@mail.ru*

В настоящее время активно ведутся разработки методов повышения эффективности результатов лучевой терапии (ЛТ) у онкобольных. Одним из способов радиомодификации является прерывистая нормобарическая гипоксия (ПНГ).

Цель исследования. Изучить клинические показатели крови у крыс при локальном облучении печени, проводимом на фоне прерывистой нормобарической гипоксии.

Материалы и методы исследования. Эксперимент проводился на половозрелых лабораторных крысах-самцах. Животные были разделены на 4 равные группы (по 15 крыс): контрольная группа – КГ; три опытных – ОГ. Животные ОГ1 подвергались действию ПНГ (сеансы чередования вдыхания воздуха с вдыханием гипоксической газовой смеси проводились ежедневно в следующем режиме: 5 минут вдыхания гипоксической газовой смеси, затем 5 минут вдыхания воздуха; общее время вдыхания гипоксической газовой смеси составляло 30 минут в день). Животные ОГ2 прошли курс локальной лучевой терапии на область печени (СОД 30 Гр. за 10 фракций). Животные ОГ3 прошли курс лучевой терапии на фоне ПНГ.

Определяли клинические показатели периферической крови: содержание лейкоцитов (х109/ л), гемоглобина (г/л), эритроцитов (х1012/ л), тромбоцитов (х109/л).

Анализ полученных результатов производился с помощью стандартных методов описательной статистики с использованием модулей систем Microsoft Excel и Statistica 10.0. Для всех критериев и тестов критический уровень значимости принимался равным 5%, т. е. нулевая гипотеза отвергалась при $p<0,05$.

Результаты. Эффективность изменений содержания форменных элементов в крови крыс оценивали с помощью коэффициента Кохена (КК). Эксперимент показал, что курс локальной ЛТ на область печени приводил к эффективному уменьшению содержания в периферической крови всех форменных элементов и гемоглобина уже на 10 сутки после воздействия, которое усиливалось на 20 сутки. К концу эксперимента наибольший размер эффекта влияния ЛТ наблюдался для гемоглобина (КК=1,5) и тромбоцитов (КК=0,98) по сравнению с исходными значениями.

Применение ПНГ вызвало у подопытных животных увеличение содержания форменных элементов и гемоглобина в крови как на 10 сутки, так и на 20. Эффект увеличения всех показателей на 20 сутки по сравнению с исходными значениями был средним (для лейкоцитов КК=0,37, для гемоглобина КК=0,23, для тромбоцитов КК=0,39) и большим (для эритроцитов КК=0,77).

Исходя из полученных фактов, мы использовали ПНГ в качестве радиомодификатора при облучении печени у крыс. В результате при комбинированном воздействии ЛТ на фоне ПНГ наблюдалось эффективное снижение всех показателей на 10 день эксперимента (лейкоциты – КК=0,34; эритроциты – КК=0,29, тромбоциты – КК=0,46), особенно для гемоглобина (КК=0,90). Противоположное изменение на 20 сутки по сравнению с 10 сутками также было достаточно эффективным (лейкоциты – КК=0,30; гемоглобин – КК=0,53; эритроциты – КК=0,20; тромбоциты – КК=0,42). Это увеличение привело к тому, что на 20 сутки все показатели либо приблизились, оставаясь ниже (гемоглобин – КК=0,44), либо вернулись к исходным значениям (лейкоциты – КК=0,02; эритроциты – КК=0,01; тромбоциты – КК=0,01).

Полученный результат можно объяснить тем, что радиация оказывает более деструктивное поражение на гемоглобин (а именно на некоторые аминокислоты, входящие в состав гемоглобина, обладающие значительной радиочувствительностью), нежели на эритроциты. Возможно, это обусловлено способностью эритроцитов к более быстрой репарации генетического аппарата, в отличие от гемоглобина. Также, нельзя исключить выход гемоглобина из эритроцитов вследствие разрушения их мембран. Действие же ПНГ вызывает повышение кислородотранспортной функции крови за счет выброса форменных элементов крови из депо и стимуляции красного ростка костного мозга с одной стороны, и снижаем активности перекисного окисления липидов в клеточных мембранах с другой.

Выводы. Применение ЛТ на фоне ПНГ вызвало уменьшение содержания форменных элементов крови и гемоглобина у крыс на 10 сутки, но в дальнейшем наблюдалось увеличение этих показателей вплоть до их возвращения к исходному уровню на 20 сутки. Только содержание гемоглобина, приближаясь к исходному, осталось уменьшенным (КК – 0,44).

Энергетическая метаплазия раковой клетки

Мельников В.А., Тюмина О.В., Тюмин И.В.
Место работы: *Самарский государственный медицинский университет, г. Самара*
e-mail: *melnikov_va@bk.ru*

В современной литературе отсутствуют научные исследования и работы по изучению способа получения энергии злокачественной клеткой. В 1987 году нами выдвинута и опубликована рабочая гипотеза об «энергетической метаплазии раковых клеток», т. е. смена гетеротрофного пути получения энергии на автотрофный (хемосинтез). Успешное доказательство этой гипотезы открывает перспективы объяснения неко-

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

торых вопросов онкогенеза и нового подхода к профилактике и лечению раковых заболеваний – применение эффективных ингибиторов хемосинтеза.

Цель. Доказать в эксперименте существование хемосинтетического способа получения энергии раковой клеткой.

Материалы и методы. Проведенный аналитический обзор научных работ по эволюции способа получения энергии растительными и животными клетками выявил возможную хемосинтетическую реакцию у раковых клеток – окисление ионов железа (Fe+2 Fe+3 + E).

Изучение хемосинтеза по пути окисления ионов Fe у раковых клеток было проведено в 53 опытах со связыванием Fe в культуральной среде. Известно, что реагентом, связывающим Fe являются соли кальция. Для эксперимента была взята химически чистая соль CaCl2 в дозе 1 mg/мл культуральной жидкости и для контроля в той же дозе использована химически чистая соль NaCl (выбор именно этой дозы проведен в предварительных опытах влияния различных доз указанных солей на культуральную среду: осмолярность, pH).

В эксперименте использовалась культура базальных эпителиальных клеток альвеолярной аденокарциномы человека А549 и в качестве контроля культура мезенхимальных стромальных стволовых клеток (МСК), полученная из ткани пуповины донора. Клетки вносились в чистую стандартную среду. На 3 сутки культивирования среды заменялась на среды с CaCl2 (опытная среда), с NaCl (контрольная среда № 1) и среды без добавок (контрольная среда № 2). Культивирование проводилось в 24-луночных планшетах при 37 °C, CO2 5% в течение 8 суток. В процессе культивирования проводился подсчет количества клеток в поле зрения, оценка общей морфологии культуры и жизнеспособности клеток, по завершении культивирования – автоматический подсчет абсолютного количества клеток.

Культивирование проводили с использованием стандартных питательных сред: DMEM high glucose without L-glutamine (LONZA, Швейцария), 2mM L-глютамина (ПанЭко, Россия), 10% сыворотки плодов коровы (MSC FBS, Gibko, Австралия).

Фотодокументирование проводилось с помощью микроскопа CarlZeiss AxioObserver A1. Подсчет количества клеток в поле зрения проводился в течение 4 суток культивирования (с 5 по 8 сутки) на программном обеспечении AxioVision 2011. Подсчет общего количества клеток, оценка жизнеспособности проводилось на автоматическом клеточном анализаторе Countess II FL (Life Technologies, США) по завершении культивирования.

Обработка данных с помощью программного обеспечения Excel (пакета Microsoft Office 2007, Microsoft, США).

Результаты. Анализ результатов проведенных экспериментальных исследований показал, что введение в культуральную среду CaCl2 и NaCl не влияет на рост МСК в процессе культивирования, так как не получено статистически значимых различий по изучаемым показателям с контрольным экспериментом. Так, в контрольной среде № 2 (без добавок) количество клеток в поле зрения прогрессивно увеличивалось со 110,5±6,2 до 357,5±8,2 в конце культивирования. В среде с добавлением CaCl2 также увеличивалось концу культивирования количество клеток со 100±5,4 до 340,5±6,8. Культивация в среде с NaCl выявляла аналогичные результаты. Проведенный по завершению культивирования на 8 сутки автоматический подсчет клеток и оценка их жизнеспособности показали, что существенных различий между анализируемыми опытами нет.

Анализ серии экспериментов по культивированию злокачественных клеток А549 показал статистически значимые различия по показателям при культивировании в среде с добавлением CaCl2 и отсутствие статистических различий при культивировании в среде с добавлением NaCl. Изменение количества клеток в поле зрения в контрольной среде № 2 (без добавок) происходило от 30,0±3,4 до 112,5±3,6 в конце культивирования. В среде с добавлением CaCl2 к концу культивирования количество клеток было в 2,3 раза меньше (48,0±2,7), чем в контрольной среде № 2 (112,5±3,6). Абсолютное количество клеток в конце культивирования в среде с добавлением CaCl2 составило 2,21±1,6 • 105, а в контрольной среде № 2–3,54±1,3 • 105. Жизнеспособность культуры А549 в опытной среде достоверно снижалась в процессе культивирования и на 8-й день составила 43,7%, против 86,2% в контрольной среде № 2. Культивация в среде с NaCl не выявляла торможения роста клеток и снижения их жизнеспособности.

Выводы. Проведенные исследования со связыванием Fe в культуральной среде выявили различные реакции изучаемых клеток. Культура МСК достоверно не реагирует на дефицит Fe в культуральной среде, а культура злокачественных клеток А549 резко останавливает свой рост. Эти данные могут указывать на наличие хемосинтетических реакций у раковых клеток А549 и отсутствие их у клеток МСК.

Таким образом, у злокачественных клеток А549 возможны хемосинтетические реакции связанные с окислением железа, что указывает на смену способа получения энергии злокачественной клеткой в процессе онкогенеза.

Колоканцерогенез: онкоиммунология локальных изменений

Никипелова Е.А.

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

e-mail: *rnioi@list.ru*

Цель исследования. Изучить локальный иммунитет при раке толстой кишки, аденоматозных полипах и поверхностных хронических колитах и оценить роль иммунокомпетентных клеток и цитокинов в канцерогенезе толстой кишки.

Материалы и методы. На клиническом материале 200 больных с заболеваниями толстой кишки (113 больных раком толстой кишки, 47 больных аденоматозными полипами толстой кишки, 40 больных поверхностным хроническим колитом) изучены в сравнительном аспекте локальные иммунологические механизмы канцерогенеза толстой кишки. Материалом исследования служили ткань опухоли, а также участки кишки на расстоянии 1–3 см от опухоли – перитуморальная зона и 7–10 см от опухоли – линия резекции, взятые интраоперационно. У больных аденоматозными полипами исследовали биопсийный материал ткани полипа, а также слизистую оболочку кишки отступая на 1–3 см и 7–10 см от полипа. При эндоскопическом исследовании проводили забор биопсийного материала больных поверхностным хроническим колитом. Иммунофенотипирование тканевых лимфоцитов (CD3+, CD3+CD4+, CD3+CD8+, CD16+ CD56+, CD19+, Т-лимфоциты с рецепторами αβ и γδ) оценивали с использованием моноклональных антител методом проточной цитофлюориметрии. Уровень цитокинов (TNF-a, IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IL-1RA) определяли иммуноферментным методом. Статистическая обработка результатов исследования проведена с использованием пакета современных компьютерных программ STATISTICA 7.0 (StatSoft Inc., США) и MedCalc (версия 9.3.5.0).

Результаты. Выявлено, что аденокарцинома толстой кишки формируется в условиях локального угнетения эффекторных звеньев специфического иммунитета (цитотоксических

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

CD3+CD8+ и Т-лимфоцитов с рецепторами γδ) на фоне стимуляции клеток врожденной (NK) и адаптивной иммунной системы (CD3+, Т-хелперно-индукторных – CD3+CD4 и Т-лимфоцитов с рецепторами αβ). Развитие тубулярной аденомы толстой кишки происходит на фоне местного нарушения NK и В-клеточных звеньев иммунной системы, и так же, как при раке – стимуляции субпопуляций Т-хелперно-индукторных (CD3+CD4+) и Т-лимфоцитов с рецепторами αβ. При поверхностных хронических колитах слизистая оболочка толстой кишки характеризуется высоким уровнем клеток эффекторного звена иммунитета: натуральных киллеров (NK); цитотоксических (CD3+CD8+) и Т-лимфоцитов с рецепторами γδ; а также цитокинов IL-2, IL-10, IL-8, с параллельным угнетением В-клеточного звена и низкой продукцией провоспалительных цитокинов (TNF-α, IL-1α, IL-6, IL-1RA). Исследуемые иммунокомпетентные клетки, находящиеся в микроокружении аденокарциномы, не осуществляют барьерную противоопухолевую защиту вследствие угнетения цитотоксических звеньев адаптивной (CD3+CD8+, TCRγδ) иммунной системы, а В-лимфоциты являются сдерживающим фактором прогрессии опухоли. Микроокружение тубулярной аденомы осуществляется преимущественно посредством клеток врожденного иммунитета – натуральных киллеров (NK).

Выводы. Развитие злокачественного процесса при раке толстой кишки во многом определяется взаимовлиянием пула опухолевых и иммунокомпетентных клеток, продуктов их активности – цитокинов, а локальные иммунологические нарушения в пренеопластических тканях толстой кишки предопределяют патогенетическую инициацию рака толстой кишки.

Профилактика лучевых реакций со стороны кожных покровов при проведении дистанционной лучевой терапии

Мошуров И.П., Коротких Н.В., Куликова И.Н., Каменев Д.Ю., Мещерякова Л.С.
Место работы: *БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», г. Воронеж*
e-mail: *kamenev_dmitrii@mail.ru*

Цель. Оценить эффективность крем10% эпигаллокатехин-3-галлат для лечения и профилактики развития лучевых дерматитов.

Материалы и методы. 40 пациенток, получали ДЛТ на малый таз по поводу онкогинекологических заболеваний. РОД 2 Гр, СОД 46Гр. Средний возраст = 55±10 лет. Все пациентки распределены на 2 группы. В I группе лечение с использование крема «Эгаллохит», 2 раза в сутки на область облучения, в течение всего курса лечения. Во II группе лучевое лечение не сопровождалось применением крема. Все пациенты наблюдались на 7, 14 и 21 сутки в процессе облучения.

Результаты. Для оценки результатов использовалась шкала оценки фотостарения кожи и классификация RTOG/EORG, 1995. В I группе, проявление лучевых реакций со стороны кожных покровов были зарегистрированы лишь на 4-й нед. У 7 пациентов (42%) была отмечена желтизна кожных покровов, у 2–10%-тактильная шероховатость, и у 1–5% пятнистая пигментация. Все проявления оценивались по 4-х балльной шкале и не превышали 1 балла. Таких проявлений как эритема, боль, жжение не было зарегистрировано ни у одной пациентки.

Во II группе появление желтизны кожных покровов в более ранние сроки на 14 день лучевого лечения (28Гр) у 5 пациенток-25%, шероховатость у 4–20%. К 23 дню облучения (46Гр) были зарегистрированы сухость кожных покровов, тактильная шероховатость у 10 пациенток (50%). Следует отметить, что у 3 пациенток изменения носили более выраженные нарушения 2 и более баллов. Желтизна кожных покровов была отмечена также у 10 пациентов (50%), а пятнистая пигментация у 5–25%. У 15% пациенток было зарегистрированы такие проявления как жжение, боль в области облучения, эритема кожных покровов.

Заключение. Использования крема «Эгаллохит» для профилактики и лечения лучевых повреждений кожи показывает высокую медико-социальную эффективность, т. к. при этом наступает более позднее их развитие, снижается степень их выраженности.

Возможности магнитно-резонансной томографии при планировании и оценки эффективности стереотаксической лучевой терапии у больных с метастазами в печени

Бабий А.П, Куплевацкая Д.И, Федоров А.В, Плахотина Н.А, Воробьев Н.А.
Место работы: *Лечебно-диагностический центр Международного института биологических систем им. С.М. Березина, г. Санкт-Петербург*
e-mail: *babiy@ldc.ru*

Актуальность. Лечение больных с метастатическим поражением печени является актуальной проблемой на стыке современной гепатохирургии, онкологии, химиотерапии и радиологии. Развитие инновационных технологий в медицинской технике привело к созданию новых методов планирования лучевой терапии и способов прицельного подведения дозы ионизирующего облучения к опухоли, максимально защищая окружающие ткани. Стереотаксическая лучевая терапия (SBRT) для нерезектабельных пациентов является альтернативным не инвазивным методом лечения у больных с метастазами в печени.

Цель. Повышение эффективности планирования стереотаксической лучевой терапии и оценки ее результатов у больных с метастазами в печень с помощью усовершенствованной методики МРТ.

Задачи:

1. Усовершенствование методики высокопольной МРТ для планирования и оценки эффективности стереотаксической лучевой терапии у больных с метастазами в печени.
2. Оптимизация критериев оценки опухолевого ответа на проводимое лечение с учетом измерения объема постлучевых изменений.

Материалы и методы. Для планирования стереотаксической лучевой терапии пациентам с метастазами в печени проводилось МР-исследование на высокопольных томографах SIEMENS Magnetom Avanto и AERA с напряженностью магнитного поля 1,5Тл. Сканирование проводилось за один сбор данных на выдохе, по единому принципу с предварительно выполненной КТ.

Для планирования лечения использовались обзорные Т 2Cor и Т 2Sag ИП с широким полем сканирования и толщиной среза 5 мм. Т 1 VIBE DIXION с толщиной среза 1,5см полным покрытием печени за одну задержку дыхания; длительность последовательности при этом составила 20 секунд. Т 2 SPACE с толщиной среза 2мм прицельно на зону интереса, сканирование осуществлялось на свободном дыхании по ретроспективному типу.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Для оценки эффективности лечения спланировано выполнение контрольных исследований через 1, 3, 6 и 12 месяцев после лечения. При контрольном исследовании мы применили оптимальную последовательность протоколов: T 2Cor 5мм, T 1 VIBE DIXION1,5мм, DWI, T2Sag 5мм, динамическое контрастирование с использованием препарата Магневист и постконтрастных T 1 VIBE1,5мм, T2Cor FS5мм, T 2 ax 4мм, прицельно T 2 SPACE с толщиной среза 2мм.

Для всех пациентов первичная оценка изображений осуществлялась в программе eFilm врачом-рентгенологом, с измерением размеров образований по методике RECIST 1.1 и последующим вычислением объема опухоли по формуле эллипса X*Y*Z*0,523=см^3. Качественная оценка объема морфологических изменений оценивалась с помощью опции «Сегментация объема» на базе программного обеспечение Olea Sphere V2.3 SP1, которая предназначена для постпроцессинговой обработки МР-данных. Таким образом, у 7 пациентов было оценено 9 метастатических очагов. Средний возраст пациентов составил лет (от 43 до 77 лет).

Результаты. В ходе применения усовершенствованной методики МРТ для сбора анатомо-топографических данных для планирования были выявлены достоинства и недостатки протоколов высокого разрешения. Достоинства протокола T 1 VIBE DIXION: толщина среза 1,5мм, четкая визуализация контура опухоли и меток, возможность использования в трех плоскостях, выбор одной из трех серий для совмещения данных, высокая устойчивость к динамическим артефактам. T 2 SPACE: достоинства – высокая анатомическая контрастность, возможность детальной оценки морфологических изменений очагов; недостатки – высокая чувствительность к динамическим артефактам, относительно длительное время сбора данных. В ходе совмещения полученных МР/КТ данных на станции планирования было отмечено точное и четкое совмещение костных, мягкотканных структур и внутренних органов. Четкая визуализация контура мишени упростила ее оконтуривание для расчета объема облучения.

Исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства выполнялось на выдохе с задержкой дыхания до 20 сек. Это не простая задача не только для онкологических пациентов, но и для пациентов с хроническими заболеваниями. Качество сбора МР-данных напрямую зависит от возможности задержки дыхания. Используемая нами методика МРТ для оценки эффективности СтЛТ позволила минимизировать дыхательную нагрузку на пациента, сохранить высокое качество сбора данных на протяжении всего исследования, снизить общее время сканирования.

Задачами контрольного МР-исследования органов брюшной полости и забрюшинного пространства у больных с метастазами в печени после СтЛТ является выявление изменений целевой зоны воздействия, оценка постлучевых изменений и осложнений, не связанных непосредственно с полученным лечением (прогрессирование заболевания, появление новых очагов, изменение лимфатических узлов). Сравнение данных планирования с результатами контрольных исследований показали высокую достоверность оценки результатов лечения. По результатам первых контрольных исследований выполненных через 1 мес после лечения мы наблюдали частичный опухолевый ответ образований подвергшихся стереотаксической лучевой терапии в виде уменьшения размеров образований, появления зон лучевого некроза в солидных опухолях, увеличение участков в структуре образований, не накапливающих к/в. Из лучевых реакций наблюдался постлучевой отек паренхимы печени по периферии образований различной степени выраженности.

По результатам волюметрической оценки количественных и качественных изменений планируется оптимизировать критерии ответа опухоли RECIST 1.1 на проводимое лечение.

Выводы. Применение усовершенствованной методики МРТ для планирования и оценки эффективности стереотаксической лучевой терапии у больных с метастазами в печени позволяет:

1. Повысить качество сбора анатомо-топографических данных при планировании;
2. Избежать технических трудностей при наложении данных на станции планирования и оконтуривании мишени;
3. Минимизировать дыхательную нагрузку на пациента, сохранить высокое качество сбора данных на протяжении всего исследования, снизить общее время сканирования;
4. Повысить достоверность оценки результатов эффективности проведенного лечения;
5. Волюметрическая оценка качественных и количественных постлучевых изменений позволит усовершенствовать критерии опухолевого ответа.

Опыт проведения пациентских школ по нутритивной поддержке для онкологических больных

Кукош М.Ю., Тер-Ованесов М.Д., Габоян А.С.

Место работы: *Кафедра онкологии и гематологии факультета повышения квалификации медицинских работников РУДН ГБУЗ Городская клиническая больница № 40, г. Москва*

e-mail: *manja70@inbox.ru*

В современных отечественных реалиях достоверные сведения о достижениях в клинической онкологии доступны, как правило, лишь узкому кругу специалистов. СМИ уделяют этой проблеме непозволительно мало внимания, общедоступная информация в Интернете, зачастую, искажена и подается претенциозно. При этом, имеется определенный «информационный голод» среди широких масс населения, особенно среди онкологических пациентов и их родственников. Отсутствие адекватной и полной информации, приводит к тому, что они довольствуются ложными сведениями из случайных источников, что лишь усиливает состояние дистресса. Врачи-онкологи, в силу своей загруженности, не всегда имеют возможность в беседе с пациентами подробно останавливаться на вопросах поддерживающей терапии и, в частности, необходимости нутритивной поддержки в процессе противоопухолевого лечения. Между тем, данная проблема актуальна, ведь частота нутритивной недостаточности среди онкологических больных варьирует от 40 до 87.

Адекватной коммуникационной опцией для больных и их близких являются пациентские школы (ПШ), проводящиеся в течение многих лет в России для пациентов с такими тяжелыми хроническими заболеваниями, как сахарный диабет, рассеянный склероз и др.

Цель. Оценить целесообразность проведения ПШ в условиях многопрофильного онкологического стационара.

Материалы и методы. Кафедрой онкологии и гематологии ФПКМР РУДН на базе многопрофильного онкологического стационара ГКБ № 40 организуются ПШ, посвященные вопросам нутритивной поддержки в онкологии. Основными целями проведения таких ПШ мы видим как улучшение результатов противоопухолевого лечения на всех его этапах (хирургическом, лекарственном, лучевом), так и качества жизни пациентов. Задачами ПШ является предоставление объективной информации о влиянии злокачественной опухоли на организм, правильном «пищевом поведении», необходимости самоконтроля за весом и индексом массы тела, расчете инди-

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

видуальных энергетических потребностей, информирование о существовании специализированных продуктов питания для онкологических больных, опровержение мифов о вреде белковой пищи и глюкозы. Поскольку в нашей клинике широко применяется методика «fast-track surgery» (ERAS), особое внимание уделяется вопросам адекватного питания перед предстоящей онкологической операцией и после нее.

ПШ проводятся нами два раза в месяц, их продолжительность- 60 минут, состоят они из четырех блоков: заполнение анкет слушателями школы, собственно презентация, анализ и обсуждение анкет, ответы на вопросы. Анкета для определения риска нутритивной недостаточности составлена согласно Рекомендациям ESMO (2008). Презентация рассчитана на 30 минут, содержит данные и рекомендации ESPEN и RUSSCO, изложена доступным языком, наглядна и богато иллюстрирована. Большое внимание уделяется ответам на вопросы слушателей и разборам конкретных ситуаций. В конце ПШ слушателям раздается информационная брошюра, где кратко изложены данные презентации.

Результаты. За год наши ПШ посетило более 400 больных и их родственников, причем это были не только пациенты из стационара или дневного стационара ГКБ № 40, но также, благодаря размещению анонсов ПШ в профильных соц. сетях, и пациенты, проходящие противоопухолевое лечение амбулаторно в онкодиспансерах и частных мед.учреждениях. Основным контингентом ПШ являются женщины (82%) в возрасте от 32 до 78 лет. В большинстве случаев слушатели ПШ страдают раком молочной железы (20%), раком шейки матки (16%), раком тела матки (14%), раком яичников (10%). К сожалению, доля пациентов, особо нуждающихся в нутритивной поддержке в процессе лечения (больные раком пищевода, толстой кишки, поджелудочной железы, опухолями головы и шеи) не превысила 30%.

Заключение. Проводимые ПШ вызывают большой интерес у наших пациентов и их близких, способствуют преодолению информационного вакуума, налаживанию взаимопонимания и продуктивного сотрудничества «врач-пациент». Считаем необходимым сделать проведение пациентских школ по различным актуальным вопросам поддерживающей терапии, а также реабилитации в онкологии неотъемлемой частью деятельности онкологических учреждений различных уровней.

Сравнительная эффективность конформной и конвенциональной лучевой терапии больных немелкоклеточным раком легкого

Яркина А.В., Алексеева Т.Р., Ткачев С.И., Глеков И.В., Уткина В.Л.

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

e-mail: *anna_yarkina@rambler.ru*

Актуальность. Рак легкого является наиболее распространенным в мире злокачественным новообразованием. Рак легкого является наиболее распространенным в мире злокачественным новообразованием и остается одной из важнейших медицинских и социально-экономических проблем. Ежегодно в мире регистрируется 1825000 новых случаев заболевания раком легкого и 159000 смертей от этого злокачественного новообразования, что оставляет 12,9% всех заболевших злокачественными новообразованиями и 19,4% умерших от них. (Аксель Е.М., Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина, 2015).

Цель. Целью исследования является улучшение результатов консервативного химиолучевого лечения больных неоперабельным немелкоклеточным раком легкого за счет использования современных технологий трехмерного планирования и 3D-конформной лучевой терапии.

Материал и методы исследования. Анализ материала основан на изучении клинико-рентгенологических данных 88 пациентов, которым была проведена лучевая терапия в самостоятельном варианте или в составе комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого IIA – IIIB стадии. Среди них мужчин – 75 (85,2%) человек, женщин – 13 (14,2%). Возраст пациентов составил 33–75 лет (медиана 60 лет). У всех больных диагноз подтвержден морфологически.

Основными методами диагностики и контроля динамики опухолевой патологии легкого являются: клинический, лучевой, эндоскопический и морфологический. Технические трудности в определении границ опухоли возникали при наличии ателектаза в пораженном легком. В таких случаях возможно применение дополнительной компьютерной томографии с внутривенным контрастированием или ПЭТ-КТ, что позволяет провести дифференциальную диагностику между опухолью и гиповентилированным участком легочной ткани.

Результаты. По данным лучевых методов диагностики установлено, что среди изученной группы первичная опухоль локализовалась в правом легком – в 47 (53,4%), в левом – 41 (46,6%) случаев. У 60 (68,%) пациентов установлена центральная форма роста первичной опухоли, а у 28 (31,8%) периферическая. Размеры первичной опухоли колебались от 1,3 до 12 см (медиана 5,4 см). Распространенность опухолевого процесса согласно Международной классификации TNM (7-е издание, 2010) у 8 (9,1%) больных соответствовала с IIA стадии, у 3 (3,4%) – IIB стадии, у 29 (33%) – IIIA стадии и у 48 (54,5%) – IIIB стадии.

Методы примененного лечения: лучевая терапия проведена 4 больным (4,5%) и комбинированная терапия выполнена 84 пациентам (95,5%). В зависимости от способа подведения планируемой дозы облучения больные разделены на три группы. В I группу вошли 26 человек, которым проведено 2D-конвенциональное лучевое лечение, во II группу – 24 пациента, в лечении которых применялось сочетание 2D-конвенциональной и 3D-конформной лучевой терапии, в III группу – 38 больных, которым проведена 3D-конформная лучевая терапия. Курс лучевой терапии состоял из двух этапов. На первом этапе на первичную опухоль и регионарные лимфоузлы подводилась суммарная очаговая доза 30–60 Гр, которая определялась толерантными дозами критических органов. На втором этапе проводилось уменьшение объема облучения до локального воздействия на первичную опухоль и рентгенпозитивные лимфоузлы с подведением дозы до 42–78 Гр. Выбор суммарной очаговой дозы и фракционирования определялся стадией заболевания, размерами первичной опухоли и проведенной ранее химиотерапией.

Лечение 50 пациентов было начато с индукционной химиотерапии с использованием платиносодержащих схем. Далее 46 больным было проведено одновременное химиолучевое лечение, а 42 человека получали лучевую терапию. По окончании химиолучевой или лучевой терапии производилась оценка эффекта. В зависимости от достигнутых результатов лечения 37 пациентам была назначена консолидирующая химиотерапия.

Результаты. В результате проведенного исследования установлено, что при конформной лучевой терапии создавалось гомогенное распределение дозы облучения на всем протяжении выбранного объема.

Все больные прослежены в течение 1,1–104,3 месяцев (медиана – 17,4% месяца).

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Частота положительных ответов (полный + частичный) оценена по группам составила: в I группе 56%, во II – 70,8%, в III – 82,9%. Длительность ремиссии составила в I группе 4,9–104,3 месяца (медиана 11,6 месяцев), во II 4,2–48,3 (медиана 13,1 месяц), в III 2,4–33,6 (медиана 12,3 месяца). Смертность составила в I группе 73,1%, во II группе – 62,5%, в III группе – 10,5%.

Постлучевой пульмонит в I группе развился у 76,9% пациентов через 1,03–5,7 месяцев от начала лучевой терапии (медиана 3,03) и сохранялся 1,1–16,1 месяцев (медиана 3,5 месяцев). Во II группе пульмонит отмечен у 79,2% больных в сроки 1,67–9,4 месяца (медиана 3,1) и наблюдался 1,8–8,7 месяцев (медиана 3,8). У пациентов III группы пульмонит возник у 68,4% пациентов в сроки 1,2–12,5 месяцев (медиана 3,8) и сохранялся 2,1–13,6 месяцев (медиана 5,6).

Явления эзофагита отмечены в I группе у 92,3% больных, во II группе – у 91,7% и в III группе – у 60,5%.

Дерматит в области облучения 2 и более степени наблюдался в I группе у 34,6% пациентов, во II группе – у 25% больных, в III группе – 7,9% человек.

Результаты. Исследования показали, что применение новых технологий в лучевой терапии дает возможность увеличить эффективности лечения при одновременном снижении риска развития постлучевых осложнений. Применение КТ с контрастированием и ПЭТ-КТ для проведения 3D-конформной лучевой терапии выводит лучевое и комбинированное лечение на качественно новый уровень, позволяющий значительно улучшить результаты лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого. Высокоточные методы диагностики и 3D-конформные методики облучения влияют на эффективность проводимой терапии и улучшают качество жизни пациента.

Исследование точности позиционирования при стереотаксическом лучевом лечении новообразований головного мозга

Пашковская О.А.

Место работы: *ННИИПК им ак. Е.Н. Мешалкина, г. Новосибирск*

e-mail: *oxana.pashkovskaya@gmail.com*

Цель. Изучении точности позиционирования (инter- и интрафракционных смещений) при стереотаксическом облучении (радиохирургии и радиотерапии) новообразований головного мозга с использованием стереотаксической рамы Leksell Coordinate Frame G, системы вакуумной фиксации HeadFix и индивидуальных термопластических масок, сравнении погрешностей позиционирования этих систем.

Материалы и методы. В работе проведен анализ точности и воспроизводимости укладок на лечебном столе для 532 пациентов, которые проходили лечение в центре онкологии и радиохирургии ННИИПК им ак. Е.Н. Мешалкина. Фиксация пациентов осуществлялась с помощью стереотаксической рамы Leksell Coordinate Frame G, системы вакуумной фиксации HeadFix, а также индивидуальных термопластических масок

Точность укладки пациентов оценивалась с помощью системы рентгеновской визуализации, интегрированной в линейный ускоритель Elekta Axesse (система XVI). В случае проведения радиохирургического лечения оценивались интрафракционные отклонения, а при лучевой терапии стандартным фракционированием – интерфракционная воспроизводимость укладок Сдвиги, получаемые при совмещении изображений, использовались для вычисления ошибок (воспроизводимости) укладки пациентов, связанных с используемым способом иммобилизации. На основе полученных данных были созданы статистические выборки смещений пациентов и проведен статистический анализ. Оценивалось среднее значение сдвига и стандартное отклонение.

Результаты. Анализ интерфракционных отклонений, на основе диаграмм рассеяния смещений, показал отсутствие корреляций и выделенных систематических ошибок при укладке пациентов. Количественная оценка средних и стандартных отклонений для всех пациентов, включенных в исследование, также показала приемлемую точность. На основании этих данных был сделан вывод о необходимости ежедневного проведения рентгеновского контроля для некоторых пациентов, если при проведении 3–4 процедур облучения смещения, хотя бы в одном направлении были больше или близки к 5 мм. Это связано с изготовленной маской, которая не обеспечивает для такого пациента достаточной иммобилизации. Повторное изготовление маски не всегда решает данную проблему.

В случае анализа интрафракционных отклонений при радиохирургическом лечении установлено, что ошибка в положении мишени для рассматриваемых типов фиксации составляет $< 0{,}3$ мм по смещению и $\leq 0{,}3$ градуса по вращению.

Заключение. Исследование интерфракционных сдвигов показало, что термопластические маски обеспечивают воспроизводимость укладок, в соответствии с применяемым при лечении PTV.

На основе анализа интрафракционных смещений можно заключить, что ввиду незначительной разницы результатов выбор системы фиксации определяется индивидуальными особенностями пациента и не оказывает влияния на точность подведения ионизирующего облучения.

На основании полученных данных разработан протокол по определению PTV при стереотаксической лучевой терапии новообразований головного мозга.

Стереотаксическая радиотерапия в режиме гипофракционирования крупных метастазов в головном мозге

Ветлова Е.Р.[1], Голанов А.В.[1], Банов С.М.[2], Антипина Н.А.[1], Тюрина А.Н.[1], Бекяшев А.Х.[3]

Место работы: *[1]ФГАУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, г. Москва; [2]Центр Гамма Нож, г. Москва; [3]Российский Онкологический Научный Центр им. Н.Н. Блохина, г. Москва*

e-mail: *vetlova@inbox.ru*

Симптоматические метастазы в головной мозг (МГМ) часто имеют крупные размеры. С одной стороны, увеличение размеров МГМ требует увеличение дозы ионизирующего излучения, что коррелирует с большим риском развития нейротоксичности после проведения радиохирургии. С другой стороны, снижение дозы меньше 20 Гр, по данным Shehata M.K. 2004 г., приводит к ухудшению показателей локального контроля МГМ. Именно это делает сомнительным применение стереотаксической радиохирургии (РХ) для лечения крупных (2–4 см в диаметре) МГМ.

По анализу ретроспективных данных, после проведения стереотаксической радиотерапии (СРТ) в режиме гипофракционирования (ГФ) при МГМ с максимальным диаметром очагов более 2–4 см 12-месячный локальный контроль составляет 70%, в отличии от данных РХ, где локальный контроль составил только 50%.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Эта проблема имеет особую актуальность при нахождении очагов в неоперабельных зонах головного мозга и при наличии других метастатических очагов ЦНС, когда проведение хирургической резекции невозможно (или имеет сомнительный эффект).

Цель. Изучить эффективность и токсичность СРТ в режиме гипофракционирования для крупных МГМ.

Материалы и методы. В отделении радиологии и радиохирургии ФГАУ «НИИ Нейрохирургии им акад. Н.Н. Бурденко» с учетом радиобиологической ЛК-модели и адаптированной формулы Пака и Энтона, рассчитаны следующие дозо-эквивалентные режимы фракционирования: 3 фракции по 8 Гр до СОД = 24 Гр; 5 фракций по 6 Гр до СОД = 30 Гр; 7 фракций по 5 Гр до СОД = 35 Гр.

В проспективное исследование вошли пациенты с вторичным поражением головного мозга раком и меланомой (исключая мелкоклеточный рак легкого), которым ранее не проводилась радиотерапия ЦНС, с очагами от 20 до 40 мм в максимальном диаметре. Мишень определялась по МРТ с контрастным усилением без краевого захвата. СРТ проводилась на линейных ускорителях «Кибер-нож» или «Новалис» в выше указанных режимах ГФ. В случае наличия или появления других МГМ диаметром до 20 мм, пациентам проводилась дополнительно РХ.

С марта 2013 по настоящее время в исследование включен 61 человек с 155 МГМ и 72 МГМ с максимальным диаметром от 20 мм до 40 мм (медиана 28 мм).

В исследуемой популяции было 34 женщины и 27 мужчин; средний возраст составил 53 года (25–72). Отсутствие проявлений болезни, лекарственная стабилизация или прогрессия болезни были у 21, 23 и 17 пациентов соответственно.

Индекс Карновского на момент начала лечения составил: у 15пациентов – 90 баллов, у 42–80 баллов, у 4–70 баллов. Пациенты были разделены по RPA шкале: 38 пациентов – 2 класс и 23–1 класс.

У 20 пациентов был рак молочной железы, у 15 – немелкоклеточный рак легкого, у 8 – колоректальный рак, у 9 – меланома; у 4 – рак почки; у 5 – другие гистологические формы рака. Медиана объема облучаемых очагов в режиме ГФ в исследуемой популяции составила 12,03 см^3 (3,8 см^3–36,8 см^3) без различий между группами фракционирования.

Локальный контроль оценивался по данным МРТ с контрастным усилением и СКТ-перфузии.

Результаты. Время наблюдения зарегистрировано в исследовании от 1 до 35 месяцев. Медиана общей выживаемости пациентов составила 11,8 месяцев (95% ДИ: 8,5–21,4).

Общая выживаемость на сроке 12 мес. составила 40,9%.

Новые МГМ на сроке 12 мес. развились у 44% пациентов, на сроке 24 мес. – у 59% пациентов. Медиана развития новых МГМ была 17,2 мес. (95% ДИ 11,2–18,6).

Локальные рецидивы за время наблюдения были выявлены у 12 (19%) пациентов. Локальный контроль на сроке 6 мес. и 12 мес. составил 92,9% и 72,7% соответственно. Локальный контроль МГМ в группах пациентов с наличием очагов более 10см^3 и менее 10 см^3 на сроке 12 мес. составил 79,7% и 65% соответственно (p=0,065).

Возникновение лучевых повреждений в виде нарастания перифокального отека и лучевого некроза регистрировалось на сроках 3–6 месяцев и составило 11 (18%) наблюдений: 6 (9,8%) – сопровождалось нейротоксичностью 2–3 степени, а 5 (8,2%) были асимптоматическими.

Заключение. Методика стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования зарекомендовала себя, как эффективный метод лечения крупных МГМ с удовлетворительными показателями локального контроля и приемлемой токсичностью.

Синергетическое воздействие облучения и гипертермии в радионуклидной вертебропластике

Забарянский Ю.Г.[1], Кураченко Ю.А.[2], Вознесенский Н.К.[2], Вознесенская Н.Н.[3]

Место работы: *[1]ГНЦ РФ – ФЭИ, г. Обнинск; [2]ИАТЭ НИЯУ МИФИ, г. Обнинск; [3]ГКБ № 8, Обнинск*

e-mail: *ykurachenko@mail.ru*

Несмотря на непрерывно совершенствующуюся технику оперативных вмешательств, разработку и применение современных противоопухолевых химиопрепаратов, достижения лучевой терапии, лечение пациентов с опухолевым поражением позвоночника является сложной проблемой, требующей новых подходов и решений [1]. Опухоли скелета наиболее часто локализуются в позвоночнике [2]. Среди хирургических методов лечения большое место занимает вертебропластика – малоинвазивное оперативное вмешательство, при котором тело позвонка заполняется быстротвердеющим костным цементом[1;2]. Цемент в процессе полимеризации выделяет значительное количество тепла. Учитывая синергизм термического и радиационного воздействия на клетки млекопитающих можно надеяться на усиление эффекта от проведения вертебропластики при добавлении в цемент радионуклида.

Цель. В соответствии с принятыми методиками и рекомендациями (см., напр. [3]) оценить степень синергизма облучения и нагрева при радионуклидной вертебропластике

Материалы и методы

На начальных этапах исследования осуществлён выбор радионуклидов по совокупности критериев (период полураспада, доступность и др.). Оптимальными в известном смысле оказались 188Re и 153Sm [4]. Кроме того, были выполнены модельные эксперименты по измерению нестационарного распределения температур при полимеризации цемента [5]. Параллельно был создан программный комплекс [6], позволяющий, в частности, по КТ-снимкам воссоздавать индивидуализированный воксельный фантом поражённого позвонка для проведения расчётов дозных полей [7] и термогидравлики [8] до и после процедуры вертебропластики. Этот комплекс в целом предназначен для планирования облучения и дозиметрической поддержки радионуклидной вертебропластики.

Результаты. В результате проведения экспериментальных и расчётно-теоретических исследований показано, что при применении обоих изотопов наблюдается эффект от комбинированного воздействия радиационного и теплового воздействия, однако для изотопа 153Sm гораздо большее влияние оказывает эффект от теплового воздействия, поэтому для малых объемов предпочтительнее использовать 188Re, а для больших 153Sm. Учитывая, что расчёт эффектов опирался только на литературные источники, изотоп Re188 выглядит предпочтительней для применения при радионуклидной вертебропластике. Однако рений не так распространен, как самарий, и технологии его получению не так хорошо отработаны. Поэтому вопрос о выборе радионуклида остается отчасти открытым.

Заключение. На основании показанного существенного синергизма облучения и нагрева предлагаемая новая терапевтическая технология – радионуклидная вертебропластика – представляется весьма перспективной.

Литература:

1. Валиев М.А., Мусаев Э.Р., Тепляков В.В., Лукьянченко А.Б., Тюрин И.Е., Молчанов Г.В., Сетдиков Р.А., Мелузова О.М. Чрескожная вертебропластика в онкологии / под ред. Алиева М.Д., Долгушина Б.И. Москва, ИНФРА-М, 2010, 71 с.
2. Алиев М.Д., Соколовский В.А. Высокотехнологичное лечение в онкоортопедии. – М., 2008, 24 с. 3. Overgaard J. The current and potential role of hyperthermia in radiotherapy // Int. J. Radiation Oncology Biol. Phys. 1989, 16, P. 535–549.

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

α-блокаторы в лечении и профилактике поздних лучевых циститов

Разумова Е.Л., Гриценко С.Е.
Место работы: *осударственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва*
e-mail: *se_gritsenko@mail.ru*

Лучевая терапия по радикальным программам является основным методом лечения больных с распространенными формами рака шейки матки. При удовлетворительных результатах лечения (результаты 5 летней выживаемости при 3 стадии 53–66%) частота поздних постлучевых циститов, значительно ухудшающих качество жизни больных, колеблется по данным разных авторов от 15% до 20%.

Целью данного исследования является повышение эффективности сочетанной лучевой терапии рака шейки матки в плане улучшения качества жизни пролеченных больных.

Материалы и методы. Сочетанная лучевая терапия проводилась больным с диагнозом: Рак шейки матки IIB-IIIB стадии. Суммарные очаговые дозы составили 83–86 Гр в точке А и 58–62 Гр в точке В. Для профилактики возникновения лучевых циститов у больных в основной группе лечение проводилось на фоне приема α-блокаторов, которые не применялись в контрольной группе. Для устранения СНМП, обусловленной раком шейки матки применяли тамсулозин 0,4 мг или доксазозин 1–2 мг один раз в сутки в течение 4–12 недель.

Результаты. В Клинике РМАПО проведена сочетанная лучевая терапия 124 больным. Основная группа составила 60 больных.

В процессе лечения явления умеренно выраженного цистита развились у 13,3% больных, получавших α-блокаторы, против 16,7% в контрольной группе. Поздние лучевые циститы развились у 5% больных в основной группе против 10% в контрольной группе. При этом в основной группе у всех больных отмечались выраженные дизурические явления, сопровождающиеся микрогематурией. При цистоскопии были выявлены ограниченные участки с наличием телеангиоэктазий, что соответствовало повреждениям I–II степени по шкале RTOG/EORTC (2012 г.). В контрольной группе у 30% больных с постлучевым циститом повреждения слизистой мочевого пузыря соответствовали II–III степени, сопровождались макрогематурией и проявлялись наличием телеангиоэктазий, занимающих до 20% поверхности слизистой мочевого пузыря.

Заключение. Таким образом, интеграция альфа-адреноблокаторов в схему терапии поздних лучевых реакций, позволила значительно улучшить качество жизни больных, излеченных от рака.

Роль гепсидина-25 в дифференциальной диагностике железодефицитного эритропоэза и в оценке избытка железа у больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина (предварительный анализ)

Блиндарь В.Н., Зубрихина Г.Н., Матвеева И.И., Демина Е.А.
Место работы: *ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», г. Москва*
e-mail: *bld51@list.ru*

Введение. Анемический синдром (АС) не только снижает качество жизни, но и является самостоятельным неблагоприятным прогностическим признаком, влияющим как на безрецидивную выживаемость, так и на продолжительность жизни больных лимфомой Ходжкина (ЛХ). По этой причине анемия входит в такие прогностические системы для злокачественных лимфом, как IPI (International Prognostic Index) и FLIPI (Follicular Lymphoma International Prognostic Index). Патогенез АС онкологических больных чрезвычайно сложен, недостаточно изучен, а необходимость выбора вариантов АС делает актуальной проблему дифференциальной диагностики АС и раннего его выявления. Имеются предположения о возможности использования гепсидина-25, как маркера дефицита или избытка железа при анемии хронического заболевания (АХЗ). Вместе с тем клиническая значимость этого показателя окончательно не определена.

Цель исследования. Провести предварительный анализ показателей синтеза гепсидина-25 с перспективой применения этого метода в клинической практике для дифференциальной диагностики железодефицитного эритропоэза и, в оценке перегрузки железа у пациентов с распространенными стадиями ЛХ.

Материалы и методы. Для предварительного анализа была выбрана небольшая группа (16 человек) больных с распространенными стадиями ЛХ. До лечения (n=7) и в процессе (n=9) химиотерапии (ХТ). Больные, поступившие в гематологическое отделение РОНЦ, имели дополнительные неблагоприятные прогностические факторы, такие, как наличие большой массы опухоли, агрессивное течение заболевания и анемию.

Из них все были женщины от 26 до 64 (средний возраст 32,5±3,6) лет. В качестве контрольной группы определение аналогичных показателей крови проведено у 19 здоровых лиц (сотрудники, доноры). Клинический анализ крови исследовали по 47 показателям на гематологическом анализаторе Sysmex XE-2100–1, в том числе, и ретикулоцитарные индексы. Содержание ферритина (ФР), растворимых рецепторов трансферрина (рРТФ), уровень эндогенного эритропоэтина (ЭПО) и гепсидина-25 (ГП-25) определяли методом ИФА, исследование свободного гемоглобина-гемиглобинцианидным методом. Выполнялась прямая проба Кумбса (прямой антиглобулиновый тест). Всем больным подсчитывали лейкоцитарную формулу и исследовали морфологию эритроцитов.

Результаты. На основании показателей красной крови были выделены две группы, куда вошли как первичные больные, так и пациентки на фоне ХТ, в равной степени. 1-я группа (n=8) с микроцитарными гипохромными характеристиками эритроцитов и ретикулоцитов; 2-я (n=8) – с нормоцитарными нормохромными. В 1-й – можно было предположить железодефицитную анемию (ЖДА).

Однако, истинная ЖДА установлена только у одной пациентки с очень низкой (14,2 нг/мл концентрацией ФР – и высокой – рРТФ с (5,2 мкг/мл). Об этом свидетельствовал и показатель ГП-25, который был значительно ниже (0,3 нг/мл) нормы (2,2 ±0,4; медиана=1,56 нг/мл). АС остальных (n=7) пациенток этой группы был расценен как железодефицитный эритропоэз (ЖДЭ) на фоне АХЗ. Пациенты с ЖДЭ имели те же морфологические признаки, что и ЖДА, а именно, – микроцитоз и гипохромию.

В отличие от ЖДА у пациенток с ЖДЭ концентрация ФР (521,1±256,6; медиана=256,6 нг/мл) была значительно выше нормы (67,7 ±10,5; медиана=49,7 нг/мл. Причем у 2-х человек с ЖДЭ отмечена концентрация ФР, превышающая 1000 нг/мл (1203 и 1590 нг/мл). Несмотря на большие запасы железа, уровень рРТФ говорил о «железном голоде» эритрокариоцитов костного мозга, его показатель (1,7 ±0,2; медиана=1,7 мкг/мл) превышал верхнюю границу нормы (0,9 ±0,08; медиана=0,7 мкг/мл).

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

Напротив, среднее содержание гемоглобина в ретикулоците было сниженным (25,1±2,9 пг), что свидетельствовало о ЖДЭ. Что касается показателей ГП-25, они оказались низкими только у одной пациентки, с предполагаемым ЖДЭ, что доказывало наличие дефицита железа на фоне АХЗ. У остальных (6 чел), уровень секреции ГП-25 превышал норму в десятки раз, что, в большей степени, свидетельствовало о функциональном дефиците железа на фоне АХЗ (ФДЖ).

АС пациенток 2-й группы характеризовался классически, как АХЗ с высокой концентрацией ФР (423,4± 84; медиана=435,4 нг/мл), относительно небольшими показателями рРТФ (0,6±0,14; медиана=1,0 мкг/мл). Среднее содержание гемоглобина в ретикулоците было нормальным или несколько превышало верхнюю границу нормы, При этом концентрация ГП-25 была значительной (>25 нг/мл) у всех пациенток 2-й группы, то есть данных за ЖДА, ЖДЭ и ФДЖ не было.

Уровень ЭПО был относительно низким, неадекватным степени тяжести АС у большинства пациенток 1-й (7 из 8 чел) группы, в том числе и у больной с ЖДА, а также у половины (4 из 8 чел) больных 2-й группы с АХЗ.

Заключение. Предварительное исследование показало, что определение гепсидина-25 в комплексе с другими методами, объективно отражающих метаболизм железа, необходимо использовать в клинической практике для дифференциальной диагностики анемического синдрома больных лимфомой Ходжкина.

Дальнейшие исследования определения уровня гепсидина-25 у пациентов ЛХ могут предоставить клиницистам новые инструменты для разработки иных способов и механизмов терапевтического воздействия. Это, в свою очередь, будет способствовать адекватному назначению препаратов железа, rEPO, возможно антагонистов гепсидина и, соответственно, оптимальной эффективности терапии.

Гемореологические факторы тромбообразования при некоторых онкогематологических заболеваниях

Ройтман Е.В., Колесникова И.М., Румянцев С.А.

Место работы: *ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва*

e-mail: *roitman@hemostas.ru*

Цель. Тромбозы, в частности, венозные тромбоэмболические осложнения, являются второй по частоте причиной гибели онкологических больных. В целом высокая частота тромбозов у таких больных, а также нередко встречающаяся неэффективность проводимой тромбопрофилактики заставляют обращать внимание не только на систему гемостаза, но и искать иные причины тромбообразования. Проведенная работа преследовала ЦЕЛЬ изучить реологические особенности крови и их вклад в формирование состояния тромботической готовности у пациентов с некоторыми онкогематологическими заболеваниями.

Методы. Обследовано 48 детей с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ), 14 взрослых пациентов с острым (ОМЛ) и 14 пациентов с хроническим миелолейкозом (ХМЛ), а также 26 взрослых пациентов с истинной полицитемией (ИП). Группу сравнения составили 67 здоровых доноров. Во всех образцах крови определяли гематокрит, количество эритроцитов, эритроцитарные индексы MCV, MCH, MCHC, количество лейкоцитов, концентрацию фибриногена и мозгового натрийуретического пептида В-типа (BNP).

Реологические исследования проведены в соответствии с Ярославским соглашением (2000 г.) и включали в себя измерение вязкости крови (ВК) при скоростях сдвига 5–300 с-1 (ротационный вискозиметр АКР-2, Россия) с последующим пересчетом на величину гематокрита 40%, расчет индексов агрегации эритроцитов и деформируемости эритроцитов.

Особенностью анализа была запись вискозиметрической кривой при последовательном снижении, а затем при увеличении скоростей сдвига без извлечения пробы. Различия между группами оценивали с помощью критерия Манна-Уитни. Для выявления факторов влияющих на формирования ВК использовался метод множественного регрессионного анализа.

Результаты. Независимо от возраста больных повышение концентрации BNP выявлено у 18–20% пациентов без признаков почечной недостаточности, что предполагает наличие субклинической бессимптомной кардиальной дисфункции, т. е. самостоятельного фактора риска ВТЭО.

Наиболее высокая ВК была выявлена у пациентов с ИП, наиболее низкая – у больных с ОМЛ.

Вискозиметрические кривые у пациентов существенно различались как между собой, так по сравнению с донорами. Основные различия реологического поведения крови были обусловлены соотношением активностей процессов эритроцитарной агреации и дезагрегации, а также разницей в составе и гидродинамической стойкости клеточных конгломератов при высоких скоростях сдвига.

Анализ данных выявил, что только у пациентов появляется разница значений ВК, полученных при разных направлениях приложения сдвигового напряжения.

Выводы. В реологическом поведении крови у пациентов с онкогематологическими заболеваниями значительную роль играют процессы агрегации/дезагрегации эритроцитов.

Наличие разницы значений ВК, а также их увеличения-уменьшения на фоне одних и тех же скоростей сдвига является гемореологической картиной, характерной для онкогематологических больных.

Пациенты с онкогематологическими заболеваниями имеют дополнительный, не-гемостазиологический, а именно гемореологический фактор риска развития тромбозов. В сочетании с повышенной концентрацией BNP он способен стать триггером, запускающим процесс тромбообразования, несмотря на наличие/отсутствие других факторов риска и несмотря на тромбопрофилактику, проводимую по неким, так называемым стандартам.

Ретроспективный анализ результатов лечения 127 больных с первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой

Ильясова И.З., Кичигина М.Ю., Медведовская Е.Г., Тумян Г.С., Трофимова О.П., Оджарова А.А., Долгушин М.Б., Ларионова В.Б., Османов Д.Ш.

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

e-mail: *gaytum@mail.ru*

Цель. Первичная медиастинальная В-крупноклеточная лимфома (ПМВКЛ) относится к первичным экстранодальным опухолям и происходит из В-клеток мозгового слоя вилочковой железы. Болезнь чаще всего встречается у молодых женщин и проявляется преимущественно местно-локализованным ростом в пределах переднего верхнего средостения с частым вовлечением органов грудной клетки. Стандартом лечения ПМВКЛ является иммунохимиотерапия с последующим облучением остаточной опухоли в средостении. К настоящему времени преимущества одного лекарственного режима перед другим в рамках контролируемых исследований не показано. Применение новых методов визуализации (ПЭТ\\КТ) позволяют надеяться на возможность отказа

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

от лучевой терапии у определенной группы больных без снижения результатов отдаленной выживаемости.

Материалы и методы. В ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ с 2000 г. по 2015 г. получили лечение 127 больных ПМВКЛ. Среди них было 71 (56%) женщина и 56 (44%) мужчин в возрасте от 15 до 70 лет (медиана – 30 лет). У 85 (67%) из 127 больных имелся местно-распространенный опухолевый процесс (I–IIE стадии) в пределах переднего верхнего средостения, более чем у половины (67%) размеры опухоли по данным КТ превышали 6 см. Синдром компрессии верхней полой вены развился у 55 (43%), прорастание опухоли в магистральные сосуды у 30 (24%) больных. Симптомы интоксикации наблюдались у 83 (65%), повышение уровня ЛДГ – у 105 (83%) пациентов.

Большинство больных (75%) имели различные экстранодальные вовлечения, в основном, в пределах грудной клетки: легкие (65%), плевра (25%), перикард (32%), мягкие ткани (21%), кости (13%). У 49 (39%) больных диагностирован плеврит и/или перикардит. Из отдаленных метастазов обращает внимание отсутствие вовлечения костного мозга, крайне редкое участие селезенки (3%). Частота остальных органных поражений (печень, ЖКТ, почки, надпочечники, щитовидная железа, яичники, поджелудочная железа) была примерно одинаковой и не превышала 5%.

Результаты. Три основных режима химиотерапии были применены у больных ПМВКЛ: CHOP – 45 (35%), MACOP-B – 58 (46%), EPOCH – 24 (19%). Поскольку лечение проводилось на разных исторических этапах, ритуксимаб (R) использовался не у всех – 17 (57%) больных в группе CHOP и 13 (43%) в группе MACOP-B получали только химиотерапию без моноклональных антител. Как и следовало ожидать, результаты лечения по программе CHOP расценены как крайне неудовлетворительные: у 12 из 17 больных (71%) выявлено прогрессирование опухоли.

Эти данные имеют скорее исторический интерес, поскольку более 10 лет ритуксимаб входит в стандарт лечения В-клеточных опухолей. Учитывая этот факт, из дальнейшего анализа результатов лечения и их обсуждения, были исключены эти 17 больных. Интересные данные получены при сопоставлении результатов лечения 13 больных по схеме MACOP-B и 45 больных по схеме R-MACOP-B: частота рецидива или прогрессирования опухоли не различались и составили 15% и 22% соответственно (p=0,5). Это послужило основанием для объединения этой группы и совместного дальнейшего анализа 58 больных, получивших MACOP-B+R.

Таким образом, в работе в дальнейшем анализированы данные 110 больных ПМВКЛ. Общая эффективность трех режимов терапии оказалась примерно одинаковой и составила 88% (MACOP-B), 82% (R-CHOP) и 92% (R-EPOCH) соответственно (p=0,5). После завершения лекарственного лечение 76 (69%) больным выполнено ПЭТ\\КТ. Признаки метаболической активности опухоли выявлены у 34 (45%) больных, ПЭТ-негативны оказались 42 (55%) больных. В рамках комбинированного лечения независимо от результатов ПЭТ 87 (79%) больным проведено облучение остаточной опухоли средостения.

При медиане наблюдения 37 месяцев, выживаемость без прогрессирования в группе в целом составила 79%, общая выживаемость – 85%. Отдаленные результаты лечения достоверно не различались в ПЭТ-негативной и ПЭТ-позитивной подгруппе: 3-х летняя выживаемость без прогрессирования составила 92% и 82% соответственно (p=0,08). Самым определяющим фактором явилась эффективность первой линии терапии – медиана общей выживаемости больных, у которых отмечено прогрессирование опухоли, составило 17 месяцев.

Заключение. Использование схем третей генерации (MACOP-B), комбинация ритуксимаба с CHOP (R-CHOP), применение интенсивных инфузионных режимов (R-EPOCH) демонстрируют высокую эффективность при ПМВКЛ, однако преимущества одного режима перед другим доказать не удалось. После завершения лекарственного лечения у большинства больных сохраняется резидуальная масса в средостении. Проведение лучевой терапии независимо от результатов ПЭТ перед облучением нивелирует прогностическое значение данного метода.

Учитывая молодой возраст больных, хорошие перспективы отдаленной выживаемости наиболее остро становится вопрос снижение поздней токсичности лечения, и в частности, отказ от лучевой терапии при ПЭТ-негативных результатах. Вместе с тем, риск раннего прогрессирования и крайне неблагоприятные результаты лечения рецидивов требуют очень взвешенного подхода к определению адекватной тактики первой линии терапии при ПМВКЛ.

Серологические опухолеассоциированные маркеры для неходжскинских лимфом и лимфомы Ходжкина – тимидинкиназа-1, растворимый рецептор интерлейкина 2, β2-микроглобулин и лактатдегидрогеназа

Парилова Н.К.[1,2], Сергеева Н.С.[1,3], Маршутина Н.В.[1]; Тюрина Н.Г.[1].

Место работы: *[1]МНИОИ им П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, г. Москва; [2]ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, г. Москва; [3]ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва*

e-mail: *parilova_nk@mail.ru*

Цель исследования. Оценка клинико-диагностической значимости исходных уровней тимидинкиназы-1 (ТК-1), растворимого рецептора интерлейкина 2 (sIL-2R), β2-микроглобулина (β2-МГ) и лактадегидрогеназы (ЛДГ) и их изменения в процессе полихимиотерапии (ПХТ) у больных лимфопролиферативными заболеваниями (ЛПЗ) разных клинических групп.

Материалы и методы. Проведен анализ содержания ТК-1, sIL-2R, β2-МГ и ЛДГ в образцах сыворотки крови (СК) 61 больного с неходжкинскими лимфомами (НХЛ) и 34 – с лимфомой Ходжкина (ЛХ) до начала первичного лечения и перед каждым последующим курсом ПХТ. У 8 пациентов из 95 была выявлена I стадия ЛПЗ, у 29 – II, у 25 – III и у 33 – IV. После окончания ПХТ первой линии полная ремиссия (ПР) была достигнута у 20 больных, частичная ремиссия (ЧР) – у 58 больных. У оставшихся 17 пациентов клинический эффект лечения отсутствовал, либо была выявлена прогрессия заболевания.

Уровни ТК1 определяли на наборах BIOVICA (Швеция), sIL-2R – Bender Medsystems (Австрия), β2-МГ и ЛДГ – Beckman Coulter (США). Использовали рекомендованные дискриминационные уровни (ДУ) маркеров: для ТК-1–50,0 ДЕд/л, для sIL-2R – 12,5 нг/мл, для β2-МГ – 2400,0 мкг/л и для ЛДГ – 450,0 Ед/л.

Результаты. Нами не было выявлено статистически значимых различий в уровнях и частоте случаев превышения ДУ ОМ между группами больных НХЛ и ЛХ, а в группе НХЛ – между Т- и В-клеточными, а также между индолентными и агрессивными лимфомами. В связи с этим, дальнейший анализ уровней ОМ был проведен для объединенной группы НХЛ и ЛХ.

Было установлено, что для первичных больных ЛПЗ ТК-1 обладает наиболее высокой диагностической чувствительностью – 86,4%. Умеренная диагностическая чувствительность выявлена у sIL-2R – 53,2%. Для ЛДГ и β2-МГ она оказалась наименьшей – 43,2 и 40,0% соответственно. Показано, что средние уровни и доля случаев превышения ДУ всех ОМ монотонно возрастают от I к IV стадии опухолевого про-

цесса. По частоте превышения порогового значения для НХЛ и ЛХ на старте лечения сходную чувствительность, равную 87,7% (40,0% – при I стадии, 96,4% –при IV), имели пары «β2-МГ+ТК1» и «ТК1+sIL-2R» (положительным считали случай превышения ДУ хотя бы одним ОМ из пары).

Было выявлено, что исходно более низкие значения ТК-1, sIL-2R, β2-МГ и ЛДГ у больных ЛХ и НХЛ ассоциированы с большей вероятностью достижения клинически значимого эффекта ПХТ, а именно ПР или ЧР. При этом, значения ТК-1<150,0 ДЕд/л и/или β2-МГ<2200,0 мкг/л у этих больных могут служить факторами прогноза эффективности ХТ (высокой вероятности достижения ПР или ЧР).

При исследовании уровней ОМ в мониторинге ПХТ лечения было установлено, что возрастание ТК-1 после 1-го курса ХТ более чем в 4 раза относительно исходного уровня также ассоциировано у этих пациентов с достижением ПР или ЧР. В то же время, для sIL-2R, β2-МГ и ЛДГ не было установлено значимой связи между изменением их концентраций в СК в процессе ПХТ и ее эффективностью.

Заключение. Оценка уровней sIL-2R, ТК-1, наряду с β2-МГ и ЛДГ, до начала лечения, а ТК-1 – в процессе ПХТ позволит осуществить лабораторную поддержку диагностического и лечебного процесса у большей части больных НХЛ и ЛХ. ТК-1 и β2-МГ целесообразно использовать в качестве прогностических факторов эффективности ХТ у больных НХЛ и ЛХ в мониторинге лечения.

Динамика экспрессии проапоптотических генов в клетках первичной, рецидивной и резистентной формы В-ХЛЛ при проведении химиотерапии

Захаров С.Г.[1], Мисюрин В.А[2], Голенков А.К.[1], Катаева Е.В.[1], Митина Т.А.[1], Мисюрин А.В[2], Барышникова М.А[2], Фадеев Р.С.

Место работы: *[1]ГБУЗ МО МОНИКИ им.М.Ф.Владимирского, г. Москва; [2]ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва; [3]ИТЭБ РАН, г. Пущино Московской обл.*

e-mail: *hematologymoniki@mail.ru*

Цель работы. Изучение уровня экспрессии основных проапоптотических генов в клетках первичной, рецидивной и резистентной формы В-ХЛЛ.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 33 пациента (28 мужчин, 5 женщин). Медиана возраста 60 лет. Пациенты с первично выявленной формой В-ХЛЛ получали курсы ПХТ RFC (ритуксимаб + флударабин + циклофосфан), пациенты с резистентной и рецидивной формами В-ХЛЛ – RB (ритуксимаб +бендамустин). Уровень экспрессии основных проапоптотических генов (DR3, DR4/5, FAS, TNFR2 и TRAIL) определяли методом RQ-PCR. Количественную оценку экспрессии проводили относительно экспрессии гена ABL. Проводился регрессионный анализ данных в программе STATISTICA10 (p=0,0004).

Результаты. При проведении исследования показано отсутствие зависимости уровня экспрессии основных проапоптотических генов от формы течения В-ХЛЛ (первичный или рецидивный вариант). Медиана уровня экспрессии генов у пациентов всех групп в начале заболевания составляла для DR3–25%, DR4/5–246%, FAS – 746%, TNFR2–1020% и TRAIL – 1020%. В тоже время было показано, что при проведении курса химиотерапии происходило повышение уровня экспрессии генов DR3, DR4/5, TNFR2 и TRAIL, но не уровня экспрессии гена Fas, разница в уровне экспрессии не зависила от типа проводимой химиотерапии.Данный эффект был зарегистрирован на 4 день от момента начала курса химиотерапии, что может свидетельствовать об изменении соотношения экспрессии анти- и проапоптотических генов в клетках В-ХЛЛ при проведении терапии.

Заключение. Показано, что в результате химиотерапии увеличивается чувствительность клеток В-ХЛЛ к апоптозу, индуцированному по внешнему пути через рецепторы.

Эпидемиологические аспекты меланомы кожи в Сибири и на Дальнем Востоке

Одинцова И.Н.[1,2], Писарева Л.Ф.[1], Ананина О.А.[1]

Место работы: *[1]Томский НИМЦ, г. Томск; [2]ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Томск*

e-mail: *OdintsovaIN@oncology.tomsk.ru*

Меланома – одна из самых злокачественных опухолей, часто рецидивирующая и метастазирующая лимфогенным и гематогенным путём почти во все органы. Заболеваемость удваивается в течение каждого десятилетнего периода. Основой противораковой борьбы является профилактика заболевания, для осуществления которой необходимы сведения об эпидемиологической ситуации.

Цель исследования. Изучить заболеваемость меланомой кожи населения Сибири и Дальнего Востока (2005–2014 гг.).

Материалы и методы. Оценены данные официальной учетно-отчетной медицинской документации территориальных диспансеров, использованы сведения Федеральной службы государственной статистики. Материал обрабатывался согласно методам онкостатистики, использована программа «ОНКОСТАТ».

Результаты. В 2014 г. в регионе (без Чукотского АО) 101270 больным был поставлен диагноз злокачественного новообразования, из них в 1,36% случаев регистрировалась меланома кожи. Чаще болели женщины (61,4%). Среди заболевших лица до 40 лет составили 23,4%, 60 лет и старше – 54,7%. Стандартизированный показатель заболеваемости составил 3,7±0,1 на 100 тыс. населения (РФ – 4,1), за 10-летний период он вырос на 14,3%. Высокие показатели регистрировались в Камчатском (5,5), Приморском (4,5), Хабаровском (4,5) и Алтайском (4,3) краях. Более низкие – в Магаданской области (0,7) и республиках Саха (1,4), Тыва (1,4) и Алтай (1,7). Среди территорий наиболее высокий темп прироста заболеваемости наблюдался в Камчатском крае (150,6%) и Республике Хакасия (141,6%), снизились показатели в Магаданской, Сахалинской областях и Еврейской АО.

Заключение. Таким образом в регионе отмечается территориальная вариабельность показателей заболеваемости меланомой кожи, имеются территории повышенного риска, заболевание актуально для лиц всех возрастных групп, что необходимо учитывать при обосновании противораковых мероприятий на территориях региона.

Эффективность комбинированного лечения увеальных меланом в зависимости от их клинических особенностей

Балмуханова А.В., Балмуханова А.М.

Место работы: *КазНМ , г. Алма-Ата, Казахстан*

e-mail: *bav_med@mail.ru*

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности комбинированной терапии в зависимости от клинических особенностей увеальной меланомы.

Материал и методы исследования. Лучевая терапия была использована в предоперационном периоде комбинированного лечения больных с внутриглазными меланомами. В связи с этим было обследовано 59 больных с данной офтальмоонкопатологией, Т 3-Т 4. Все больные по методам лечения были разделены на две группы. В контрольную группу вошли 30 больных, получивших только хирургическое лечение. Основную группу составили 29 больных, которым проводили в предоперационном периоде лучевую терапию. Разовая очаговая доза составляла 4 Гр, ежедневно в течение 5 дней, суммарная поглощенная доза – 20 Гр. Затем выполняли хирургический этап лечения в течение 48–72 часов после облучения.

В исследование вошли 16 (53,3%) женщин и 14 (46,7%) мужчин контрольной группы, в то время как в основной группе их было – 15 (51,7%) и 14 (48,3%). Средний возраст больных в обеих группах был – 61,9 и 59,9 лет, соответственно. Основное число в контрольной группе составили больные, имеющие III стадию процесса – 21 (70,0%) человек, IV стадия – встречалась значительно реже – 9 (30,0%). В исследуемую группу вошли 19 (65,5%) больных III и 10 (34,5%) IV стадий, т. е. существенной разницы в стадиях развития опухолей в группе больных.

В основной группе у более половины больных 58,6%, опухоль занимала не менее половины окружности глазного дна, а у 41,4% поражала более половины и весь сосудистый тракт. В контрольной группе больных опухоли, которых занимали не менее половины окружности сосудистой оболочки составляли 66,7%, а опухоли, занимающие более половины и всю полость глаза – 33,3%, т. е. существенной разницы в величине опухолей в той и другой группе не было. Более чем у половины больных основной группы 65,5%, опухоль проминировала в полость глаза более 10мм. В контрольной группе больных опухоли с элевацией более 10мм составляли 66,7%. Как в основной, так и в контрольной группе преобладали больные с умеренно и сильно пигментированными опухолями – 65,5%, 70,0%- в контроле.

У больных основной группы преобладали опухоли со слабой васкуляризацией – 18 (62,1%), с сильной и умеренной васкуляризацией – у 11 (37,9%). В контроле такие опухоли наблюдались у 10 (33,3%) пациентов.

Результаты. Лечения оценивались непосредственно, как после курса лучевой терапии, так и в ближайшем и отдаленном периодах наблюдения.

Непосредственным результатом лучевого лечения явилась регрессия образования. При этом объем опухоли до лечения составил 1,572 $см^3$, а после лечения – 0,964 $см^3$. Регрессия опухоли определялась на УЗКТ, и отмечалась у 72,4% больных, процесс стабилизированный был у 24,1%, а прогрессирование – у 1 (3,4%) больных.

При изучении выживаемости больных в зависимости от стадии процесса выявлено, что при хирургическом лечении больные с III стадией выжили в 36,7%, с IV стадией – лишь в 10,0%. При комбинированной терапии с применением предоперационного облучения пятилетняя выживаемость составила –51,7% и 20,7% соответственно.

Пятилетняя выживаемость больных при комбинированном методе лечения достоверно повышается с 46,7% до 72,4%, увеличивается выживаемость больных при III стадии с 36,7% до 51,7%, при IV стадии опухолевого процесса с 10,0% до 20,7%; при умеренной и усиленной пигментации с 13,3% и 6,7% до 27,6% и 24,1% соответственно; при сильной васкуляризации с 3,3% до 20,7%; при половине площади поражения глазного дна – с 30,8% до 72,7%, и при тотальном заполнении глазного яблока до 20,0%.

Заключение. Все эти показатели дают возможность предположить, что по непосредственным и отдаленным результатам, эффективность комбинированного лечения выше, при котором больные внутриглазными опухолями Т 3-Т 4 получали в предоперационном периоде лучевую терапию.

Таким образом, показания для предоперационной лучевой терапии по клиническим признакам внутриглазных меланом явились обоснованными.

Определение показаний для региональной лимфаденэктомии у пациентов с первичной меланомой кожи

Яргунин С.А.

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

e-mail: *sdocer@rambler.ru*

Цель. Изучение необходимости выполнения превентивной лимфодиссекции при первичной МК.

Материалы и методы. Нами ретроспективно изучались истории болезней 271 пациента, прооперированных в нашем отделении за 2011 год с МК I–IV стадии. Из них мужчин было 94 (34,7%), женщин – 177 (65,3%), средний возраст пациентов составил 56±17 лет. Иссечение первичных опухолей выполнено всем 271 (100%) пациентам, из них первичная ЛАЭ выполнена 16 (5,9%). Пациентам с прогрессированием заболевания выполнено 32 (11,8%) ЛАЭ (из них 25 (9,2%) – пациенты, у которых при первичном поступлении по УЗИ были признаки перестройки лимфоузлов, но цитологически метастазирование не было подтверждено.

Результаты. Всем пациентам с первичной МК выполнялось широкое иссечение опухоли с отступом от 1 до 3 см от видимого края с пластикой перемещенными кожными лоскутами на питающих сосудистых ножках, а также применялась пластика свободными расщепленными кожными лоскутами.

В плане предоперацинного обследования всем пациентам производилось УЗИ всех групп лимфатических узлов, брюшной полости, малого таза. Критерием отбора пациентов для ТАПБ под УЗИ-контролем являлось увеличение лимфоузла, нарушение его архитектоники, наличие зон сниженной эхогенности в различных его участках. Пациентов, которым была показана ТАПБ по выбранным нами критериям было 41 (15,1%), из них цитологически подтвержденных метастазов до операции было 16 (5,9%) (в эту группу вошли и пациенты, прооперированные нерадикально по месту жительства – 4 (1,4%) человека). У 255 (94%) пациентов (250 пациентов с интактными лимфоузлами и 25 – с неподтвержденными цитологически МТС) выполнено первичное иссечение опухолей, 16 (5,9%) – первичное иссечение с регионарной лимфодиссекцией. Прогрессирование заболевания в сроки от 3-х до 12 месяцев выявлено у 52 (19,2%) пациентов: у 32 (11,8%) – МТС в регионарные лимфоузлы, причем 25 (9,2%) из них – это пациенты, которые изначально были цитологически «негативными» после пункции под УЗ-контролем – им выполнена регионарная лимфодиссекция, у 20 (7,3%) пациентов выявлены МТС в мягкие ткани туловища (произведено широкое иссечение с пластическими замещениями). Висцерального поражения в течение года у пациентов не выявлено. В послеоперационном периоде выявлено 1(0,3%) осложнение в виде позднего послеоперационного кровотечения на 9-е сутки после операции, что потребовало экстренного вмешательства в виде прошивания кровоточащего сосуда. Летальных исходов не наблюдалось. Средняя длительность пребывания пациентов на койке составила 7,5 койко-дней.

Медиана безрецидивного периода у пациентов, прооперированных с ЛАЭ – 16 (5,9%) пациентов и без нее – 203 (74,9%) была идентичной и составила 16,7 месяцев ($p \leq 0,02$).

Заключение.

1. Показанием к регионарной ЛАЭ является наличие цитологически подтвержденных МТС в лимфоузлы.
2. Безрецидивная выживаемость у пациентов с первичной МК без МТС в регионарные лимфоузлы и с МТС, но прооперированных одномоментно одинакова.
3. Пациенты, с подозрительными на МТС-поражение регионарными лимфоузлами, но не подтвержденными цитологически, должны наблюдаться ежемесячно с контрольным УЗИ и повторными ТАПБ.
4. Отрицательное цитологическое исследование при явных УЗ-признаках метастазирования не должно служить противопоказанием к регионарной лимфаденэктомии.

Рак кожи в Сибири и на Дальнем Востоке

Одинцова И.Н.[1,2], Писарева Л.Ф.[1], Ананина О.А.[1]

Место работы: *[1]Томский НИМЦ, г. Томск; [2]ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» МЗ РФ, г. Томск*

e-mail: *OdintsovaIN@oncology.tomsk.ru*

В последние десятилетия во всем мире отмечается неуклонный рост заболеваемости раком кожи. Ежегодный прирост составляет от 3 до 10%. В России рак кожи занимает 1 место в структуре онкозаболеваемости населения, на его долю приходится 10,1% (с меланомой – 11,5%) у мужчин и 14,6% (с меланомой – 16,6%) – у женщин. По темпу прироста (16,4%) показателя в РФ заболевание занимает 5-е место среди злокачественных новообразований основных локализаций.

Цель исследования. Изучить закономерности заболеваемости раком кожи населения Сибири и Дальнего Востока (2005–2015 гг.).

Материалы и методы. Использованы данные официальной учетно-отчетной медицинской документации территориальных диспансеров, сведения Федеральной и территориальных служб государственной статистики. Материал обрабатывался согласно методам онкологической статистики с применением программы «ОНКОСТАТ».

Результаты. За период исследования в регионе 114326 больному был диагностирован рак кожи (без Чукотского АО), что составило 11,3% от числа всех вновь выявленных больных (второе место в структуре онкопатологии после рака легкого). Доля больных данным заболеванием в 2015 г. (11,7%) среди заболевших злокачественными новообразованиями увеличилась в сравнение с 2005 г. (10,5%). Рак кожи в 1,7 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин, и темпы прироста числа заболевших за исследуемый период выше у женщин: 49,4 и 32,4% соответственно.

Среди больных лица до 40 лет составили 2,1%, 60 лет и старше – 75,5%, при этом максимальный прирост числа заболевших также наблюдался в этих возрастных группах: 0–39 лет – 39,8%, 40–59 лет – 15,9%, 60 лет и старше – 51,5%. Стандартизированный показатель заболеваемости раком кожи населения региона в 2015 г. был равен 28,7±0,3 на 100 тыс. населения (РФ, 2014–26,3), за 10-летний период он вырос на 26,7%. Максимальная заболеваемость регистрировалась в 75–79 лет (342,0 на 100 тыс. населения). Высокие показатели отмечались в Алтайском (38,2), Камчатском (35,3) краях и Омской области (38,3). Более низкие – в республиках Саха (10,2) и Тыва (14,5). Среди территорий наиболее высокий темп прироста заболеваемости наблюдался в Камчатском (86,8%) и Красноярском (84,0%) краях, Омской области (72,2%), снизились показатели в Еврейской АО. Кумулятивный риск заболеть раком кожи у населения региона в течение периода исследования имел положительную динамику, увеличившись с 6,3% в 2005 г. до 8,1% в 2015 г. Для мужчин он составил 8,8% (2005 г. – 8,0%), для женщин – 7,9% (2005 г. – 5,8%)

Заключение. Как и во всем мире в регионе Сибири и Дальнего Востока наблюдается рост заболеваемости злокачественными новообразованиями кожи, показатель за 10-летний период вырос на 26,7%, увеличился и кумулятивный риск заболеть как у мужчин, так и у женщин. Заболеваемость на территориях колеблется от 14,5 на 100 тыс. населения в Республике Тыва до 38,2 на 100 тыс. населения – в Алтайском крае. Особенно актуальна проблема рака кожи для лиц старше трудоспособного возраста, при том, что прирост числа заболевших достаточно высок и для возрастной группы до 40 лет.

Клеточные и цитокиновые факторы локального иммунитета при меланоме кожи

Златник Е.Ю., Бахтин А.В., Кочуев С.С., Новикова И.А., Селютина О.Н., Пржедецкий Ю.В., Закора Г.И., Шульгина О.Г., Гранкина А.О.

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

e-mail: *Iftrnioi@yandex.ru*

Цель работы. изучение особенностей лимфоцитарного и цитокинового состава опухолевой ткани и перитуморальной области меланомы кожи.

Материалы и методы. Исследование было проведено на пациентах с меланомой кожи: 18 женщин и 12 мужчин в возрасте от 31 до 82 лет с расположением патологического очага на верхних (3) и нижних конечностях (11), волосистой части головы (2), туловище (12), лице (2). По морфологической форме преобладала узловая меланома с толщиной от 1 до 15 мм по Бреслоу. Одна пациентка имела отдаленные метастазы в легкие, у четверых больных имелось метастатическое поражение регионарного коллектора. Все случаи заболевания были первичными, неоадъювантного лечения больные не получали. Больным было проведено хирургическое лечение в объеме широкого иссечения опухоли с пластикой местными тканями (15), свободным кожным лоскутом (10), встречными кожно-жировыми лоскутами (1), ротационным кожно-жировым лоскутом (3), серповидным кожно-жировым лоскутом (1). Пациентам с наличием метастазов в регионарных лимфатических узлах дополнительно проводилась лимфодиссекция. Объектом изучения являлись фрагмент ткани опухоли, перитуморальной зоны и кровь. Исследования проводились не позднее, чем через час после хирургического лечения на свежем послеоперационном материале и крови, взятой перед проведением операции.

Кровь брали из локтевой вены в пробирку и антикоагулянтом (ЭДТА). Удаленные опухоли подвергались патоморфологическому исследованию; кроме того, отдельные фрагменты опухолевой ткани и перитуморальной зоны (визуально неизменной ткани, прилежащей к опухоли), гомогенизировали с помощью дезагрегирующего устройства BD Medimachine. В крови и в гомогенатах тканей определяли популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов на проточном цитометре FACSCantoII (BD) с панелью антител T-, B-, NK (CD45, CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56), дополнительно изучали количественное содержание Т-регуляторных (T-regs) клеток (CD4+CD25+CD127dim). **Результаты.** выражали в процентах от общего количества лимфоцитов, а для T-regs в процентах

от CD3+CD4+ клеток. Содержание TNF-α, IL-1ß, IL-1RA, IL-6, IL-8, IFN-α и IFN-γ в гомогенатах образцов тканей определяли методом ИФА. **Результаты.** выражали в пг/мл, а также рассчитывали удельное содержание каждого цитокина на 1 г белка, измеряемого биуретовым методом. Статистическую обработку проводили с использованием параметрических (критерий Стьюдента) и непараметрических (критерий Уилкоксона-Манна-Уитни) методов.

Результаты. Исследования демонстрируют ряд различий лимфоцитарного состава опухоли и ее окружения от показателей крови. Так, показано, что уровень Т-лимфоцитов в опухоли статистически достоверно выше, чем в крови (87,7±2,8 и 68,6±3,0% соответственно), а содержание В- и NK-лимфоцитов – ниже (3,2±0,5 против 10,3±1,5% и 7,1±2,2 против 20,0±2,2% соответственно); $p<0,05$. В опухоли отмечено накопление T-regs, количество которых в процентах от CD3+CD4+ клеток оказалось в 3 раза выше, чем в крови (20,7±2,9 и 6,85±0,6 соответственно ($p<0,05$), хотя по общему уровню CD3+CD4+ лимфоцитов кровь и опухолевая ткань не имели статистически достоверных различий.

Состав лимфоцитарных популяций и субпопуляций ткани перитуморальной зоны демонстрирует ряд отличий от показателей как крови, так и опухолевой ткани. По сравнению с кровью в ней выявлено статистически значимо больше CD3+CD4+ лимфоцитов (53,1±3,3% против 43,5±2,4% в крови и 42,0±2,7% в опухолевой ткани) и меньше CD3+CD8+ (21,6±1,7% против 43,5±2,4% в крови и 40,0±3,2% в опухоли), а также CD19+ клеток. По сравнению с тканью опухоли перитуморальная область содержит меньше T-regs (9,96±2,2 против 20,7±2,9%) на фоне более высокого уровня CD3+CD4+ клеток. Интересно отметить, что CD3+CD4+ лимфоциты, включающие, как известно, T-regs в качестве минорной субпопуляции, концентрируются в перитуморальной зоне, но в саму опухолевую ткань попадают преимущественно T-regs.

Нарастание толщины меланомы, определяемой по Бреслоу, сопровождается уменьшением количества Т-лимфоцитов и повышением содержания CD16/56+ клеток в опухоли. Уровень T-regs в ткани опухоли возрастает от 9,8±3,2 при Т 1 до 21,0±3,0% при Т 4; однако содержание этих клеток в крови не различается.

В ткани опухолей поверхностных форм выявлено более высокое содержание Т-лимфоцитов и более низкое CD16/56+ клеток и T-regs, чем в узловых формах меланомы кожи.

В ткани опухоли содержатся более высокие количества исследованных цитокинов по сравнению с немалигнизированной тканью (перитуморальной областью); статистически значимые различия выявлены для IL-6 (25,2±7,4 против 6,0±2,6), IL-8 (113,1±39,3 против 28,9±6,0) и IL-10 (4,8±0,7 и 3,05±0,4 пг/г белка).

Отмечен ряд различий по содержанию цитокинов в тканях в зависимости от толщины опухоли. Так, в опухолях Т 3 содержится в 3 раза, а в опухолях Т 4 – в 6 раз больше IL-6, чем в опухолях Т 1; в опухолях Т 4 его также больше, чем при Т 2 (18,54±4,84 и 3,75±2,64 пг/мл/г белка соответственно, $p<0,05$). Уровень IL-1ß также выше при большей толщине опухолей (Т 3 и Т 4) по сравнению с Т 1, а количество его рецепторного антагониста, напротив, оказалось в 6 раз меньше, при этом различия отмечены и в перитуморальной зоне. В ней же наблюдается в 4 раза более высокое содержание IL-8 при опухолях Т 4 по сравнению с Т 2 (30,0±7,33 и 8,0±3,0 пг/мл/г белка соответственно $p<0,05$). Уже при Т 1 начинают выявляться различия по тканевому составу цитокинов между опухолью и перитуморальной зоной, в частности, уровни TNF-α и IL-6 в опухоли 3–5-кратно превышают их содержание в прилежащей к ней визуально немалигнизированной области.

Не обнаружено статистически значимых различий исследованных факторов локального иммунитета у больных в зависимости от возраста и пола.

Заключение. В ткани меланомы определяется высокое количество Т-лимфоцитов, а также высокий уровень T-regs при более низком содержании В- и NK-клеток по сравнению с кровью. Показаны некоторые различия содержания Т-лимфоцитов и их субпопуляций при различной толщине меланомы кожи и ее различной морфологической форме. Присутствие в опухоли клеток обеих основных Т-клеточных субпопуляций, потенциально обладающих способностью к распознаванию антигенов, продукции цитокинов, цитотоксичностью (CD3+CD4+ и CD3+CD8+), не реализуется в виде противоопухолевого действия. Причиной этого, вероятно, является то, что, несмотря сходное процентное содержание CD3+CD4+ клеток в крови и в ткани меланомы, уровень T-regs в последней значительно выше. Можно предположить избирательность миграции этих клеток в опухолевую ткань меланомы вследствие взаимодействия их мембранных рецепторов с хемокинами, что описано в литературе на примере рака яичника (Curiel T. J. et al., 2004) и желудка (Mizukami Y. et al., 2008). Это предположение подтверждается обнаруженным нами высоким уровнем хемокина IL-8 в ткани меланомы по сравнению с тканью перитуморальной области, а также высоким содержанием проонкогенных интерлейкинов IL-6 и IL-10.

Распространенность меланомы кожи по данным популяционного регистра г. Ташкент

Солметова Малика

Место работы: *Ташкентская медицинская академия, кафедра дерматовенерологии, магистр онкодерматог, г. Ташкент, Узбекистан*

e-mail: *Solmetova.malika@mail.ru*

Цель. В этническом и возрастном аспекте анализировать распространенности меланомы кожи в г. Ташкенте.

Материалы и методы. По данным статических отчётов в г. Ташкенте (население 2,3 млн) ежегодно регистрируется от 35–38 больных меланомой кожи и других локализаций, что составляет в среднем 1,6 на 100 000 населения. В структуре онкологических заболеваний составляет 1,1%-1,6%, занимает 14–18 – место. В компьютерной базе онкологических больных – Канцер-Регистр г. Ташкента всего регистрировано 502 больных меланомой (первая дата регистрации заболевания – 1980 год), из них с первично-множественным поражением в сочетании с другими локализациями в метахронном порядке – 26 больных. Живы на сегодняшний день – 196 (из них 97 живут более 5 лет – 49,5%), 62 больных- выбыли – по причине переезда, 244 – умерли в течении 2001–2015 годов. При ретроспективном анализе данных умерших от меланомы – установлено 5-летняя выживаемость оказалась на довольно низком уровне – только 14,3% прожили более 5 лет – от 5 ле до 25 лет. В то время как 1-годичная смертность оказалась очень высокой – 38,2% (93 больных).

При анализе 10 летних данных 2005–2015 гг. – установлено, что в динамике в течение 10 лет имеет место увеличение в 1.5 раз всех показателей заболеваемости, смертности и болезненности. По всем показателям преобладают женщины- примерное соотношение мужчин и женшин-4:6. При анализе возрастной структуры – данные частично коррели-

руют с мировыми, наибольшая заболеваемость наблюдается в возрастной группе от 45–64 лет- 43.6% всех первичных больных, в более старшем возрасте 65 лет и более – заболевают несколько реже –37.6%. До 45 лет – заболевает еще реже – 18.8%. При анализе национального состава с корреляцией количество населения – четко просматривается влияние этнического фактора: из 502 зарегистрированных больных – узбеки (63% от всего населения г. Ташкента) – 138 человек, русские – 291 (20,0% от всего населения), татар – 38, украинцев –8, армян- 5, евреев – 5, казах- 3, корейцы- 3. По 2 больных – мордва, белорус. По одному больному – грузин, грек, азербайджанец, афганец, немец, эстонец.

Результаты. Анализ данных популяционного регистра г. Ташкента показал, что в развитие меланомы существенное значение имеет этнические особенности – среди больных с меланомой кожи превалировали контингент больных с европейской национальностью по сравнениюс коренными населениями. Отмечены достоверно гендерные различия – женщины заболевали больше чем мужчины, на фоне относительно стабильных показателей поражаемости меланомой населения г. Ташкента в целом.

Заключение. Высокие цифры одногодичной летальности на фоне стабилизации основных показателей поражаемости меланомой населения г. Ташкента – заболеваемость, смерность, болезненность, с преобладанием поражения населения европейской национальности, требуют дальнейшей разработки современных подходов в деле ранней диагностики меланомы и её облигатных предраковых форм

Результаты. лечения меланомы кожи в Республиканском онкологическом центре имени профессора Г.В. Бондаря

Седаков И.Е.[1,2], Семикоз Н.Г.[1,2], Богданов Б.А.[1,2], Крюков Н.В[1,2], Заика А.Н.[1,2], Айман Аль Баргути[2], Глотов А.В.[2]

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

e-mail: *balaban-med2@mail.ru*

Цель исследования. Оценить результаты лечения меланомы кожи в Республиканском онкологическом центре за период 2014–2015 гг.

Материалы и методы. За период с 2014 по 2015 годы в республиканском онкологическом центре пролечено 269 больных с диагнозом меланома кожи, из них с впервые выявленным диагнозом – 154 (57,2%±3,02). Из 269 больных, получивших лечение в РОЦ за период с 2014 по 2015 годы, мужчин – 96(35,7% ±2,9), женщин – 173 (64,3% ±2,9). Все больные получили комбинированное или комплексное лечение. Согласно канцер реестру установлено, что количество больных, получавших лечение в учреждениях здравоохранения общелечебной сети, увеличилось с 2,1% в 2014 году до 7,1% в 2015 году, среди них одногодичная летальность составляет 25%, что в 2 раза выше, чем в РОЦ.

Результаты. Работы: из 269 больных продолжение болезни отмечено у 124 (46,1% ±3,04) больных, основное количество из которых – 108(87,1% ±3,01) больные с III–IV стадиями заболеваний. 9 (7,26% ±2,33) больных умерли от продолжения заболевания. Большая часть 161(59,8%) больных получили лечение на ранних(I–II) стадиях заболевания. Смертность снизилась с 2,4% в 2014 г до 2,2% в 2015 году.

Выводы. Выявляемость меланомы кожи на ранних (I–II) стадиях заболевания остается высокой, что позволяет провести комплексное лечение (оперативное лечение, лучевая терапия, иммунотерапия, химиотерапия) в условиях республиканского онкологического центра, тем самым позволяет снизить смертность и количество рецидивов и продолжения заболевания у больных с данным диагнозом.

Больные с диагнозом меланома кожи должны получать лечение только в онкологических центрах и диспансерах, что позволит снизить одногодичную летальность от данного заболевания, снизить число рецидивов и продолжения заболевания, увеличить показатели выживаемости.

Неинвазивная диагностика новообразований кожи

Морятов А.А.

Место работы: *Самарский государственный медицинский университет, г. Самара*

e-mail: *ama78@mail.ru*

Цель исследования. Снизить смертность от меланомы кожи за счет повышения показатели активной и ранней диагностики меланомы, разработки новых подходов уточняющей диагностики.

Материалы и методы: Исследование проведено в два этапа: экспериментальный этап, включавший анализ образцов тканей опухолей человека, полученных после хирургического лечения, следующиё этап исследование новообразований у пациентов непосредственно перед хирургическим лечением. Участие в исследовании было добровольным, разрешение на исследование одобрено комитетом по биоэтике при Самарском государственном медицинском университете. Исследование выполнялось путем регистрации отраженного от изучаемой поверхности кожи пучка мало интенсивно лазерного излучения видимого диапазона «спектроскопии комбинационного рассеяния (СКР)» с применением экспериментальной установки и программного обеспечения собственной разработки, использование данного спектрографа обеспечивает разрешение 0.05 нм при низком уровне собственных шумов; Последовательно регистрации изображения камерой «гиперспектральной визуализации» ГВ, разработанной при участии научно-технологического центра уникального приборостроения РАН; Все исследование занимало от 1 до 3 мин. Анализ изображения проходит на ЭВМ, автоматически по заранее разработанному алгоритму. Таким образом, был разработан и предложен новый способ неинвазивной дифференциальной диагностики новообразований кожи. Всего в исследовании приняли участие 212 пациентов с различными опухолями (меланома кожи плоскоклеточный и базальноклеточный рак, пигментные доброкачественные новообразования).

Результаты. Был разработан и предложен новый способ неинвазивной дифференциальной диагностики новообразований кожи. Всего в исследовании приняли участие 212 пациентов с различными опухолями (меланома кожи плоскоклеточный и базальноклеточный рак, пигментные доброкачественные новообразования). В результате исследования показатели чувствительности и специфичности метода СКР до 95% и 92%

Выводы.

1. Современные методы диагностики новообразований кожи доступны и эффективны в условиях крупных специализированных центров, сопряжены с множеством субъективных критериев оценки (эпилюминисцентная дерматоскопия).
2. Предложенные новые методы диагностики новообразований кожи не требуют применения дорогостоящих расходных материалов, безопасны и демонстрируют высокие показатели эффективности

ОНКОХИРУРГИЯ

Ассоциация мутационного статуса 15 экзона гена BRAF с клинико-морфологическими особенностями меланомы кожи

Водолажский Д.И.
Место работы: *РНИОИ, г. Ростов-на-Дону*
e-mail: *dvodolazhsky@gmail.com*

Цель исследования. Меланома – наиболее опасное злокачественное заболевание кожи человека с высоким риском метастазирования. В странах с преимущественно белым населением меланома входит в первую десятку наиболее социально значимых категорий опухолей, как в отношении заболеваемости, так и смертности. Оценка ряда морфлогических характеристик новоообразования имеет существенное значение при определении прогноза течения заболевания и формирования групп риска у больных меланомой кожи. Целью настоящего исследования стало определение ассоциаций между мутационным статусом гена BRAF и клинико-морфологическими особенностями меланомы кожи у пациентов Юга России, проходившими плановое лечение в ФГБУ РНИОИ МЗ РФ в 2013–2015 г. г.

Материалы и методы. Молекулярно-генетическое исследование 15 экзона гена BRAF проведено методами прямого секвенирования по Сэнгеру и методом RT-PCR у 87 пациентов Юга России с морфологически подтвержденным диагнозом меланома кожи. Исследование проведено с соблюдением принципов ICH GCP.

Результаты. При проведении молекулярно-генетического скрининга мутаций в 15 экзоне гена BRAF (прямое секвенирование ДНК по Сэнгеру и RT-ПЦР общая частота проявления соматических мутаций V600 составила 57%. Нами установлены три варианта мутаций в 15 экзоне гена BRAF: p.V600E, p.V600K и V600 K601>E. Мутация V600 K601>E впервые диагностирована у пациента популяции Юга России. Частоты проявления BRAF мутаций составили: p.V600E – 88%, p.V600K – 10% и K601>E – 2% случаев от всего количества мутаций.

Выявлены возрастные особенности структуры мутаций. Отмечено значительное уменьшение (в 1,7 раза) мутаций V600E в возрастной группе старше 50 лет по сравнению с возрастной группой до 50 лет. Также выявлено отсутствие мутаций V600K у пациентов моложе 50 лет.

При определении ассоциации между мутационным статусом гена BRAF и клинико-морфологическими особенностями меланомы кожи у пациентов Юга России и Северного Кавказа установлена достоверная связь ($p<0,05$) между наличием активирующей мутации в гене BRAF и уровнем инвазии по Кларку и изъязвлением опухоли.

Опухоли с активирующими мутациями в гене BRAF чаще возникали на участках кожи подверженных периодической солнечной инсоляции (туловище). Тогда как опухоли без мутаций в гене BRAF преобладали на участках кожи с хроническим солнечным облучением (голова и шея).

Выводы. Наличие активирующих мутаций в гене BRAF можно считать неблагоприятным прогностическим фактором для пациентов с меланомой кожи, проявляемость которых в качественном и количественном отношении различаются в разных возрастных группах пациентов Юга России.

Результаты циторедуктивного лечения больных колоректальным раком с синхронными множественными метастазами в печень с использованием РЧА

Козлов А.М.
Место работы: *ГБУЗ Самарский областной клинический онкологический диспансер, г. Самара*
e-mail: *amihalu4@gmail.com*

Цель исследования. улучшить ближайшие и отдаленные результаты циторедуктивного лечения больных с синхронными множественными билобарными метастазами колоректального рака в печени.

Материалы и методы. Проведено лечение 168 пациентов с диагнозом колоректальный рак 4 стадии с синхронными множественными билобарными метастазами в печени. В период с 2008 по 2013 годы у 78 больных (основная группа) циторедуктивное удаление опухоли сопровождалось термоаблацией метастатических образований. У 90 больных (контрольная группа) циторедуктивные операции на толстой кишке проводились без воздействия на метастатические очаги в печени.

Результаты. Показатели трехлетней безрецидивной выживаемости в основной группе достигли 22% по сравнению с контрольной группой, где были получены лишь одногодичные результаты – 9,4%. Медианы безрецидивной выживаемости в основной и контрольной группах достигла 15 и 9 месяцев соответственноПоказатели пятилетней общей выживаемости в основной группе достигли 4%, тогда как в контрольной группе были достигнуты лишь трехлетние показатели – 3%. Медиана общей выживаемости в основной и контрольной группах достигла 28 и 22 месяцев соответственно.

Выводы.

1. Выполнение радиочастотной термоаблации множественных билобарных метастазов колоректального рака в печени при циторедуктивных операциях не ухудшает ближайшие результаты хирургического лечения.
2. Выполнение радиочастотной термоаблации позволяет достигнуть 22% трехлетней безрецидивной и 4% пятилетней общей выживаемости у пациентов с множественными билобарными метастазами колоректального рака в печень.

Эпидуральная анестезия в хирургии рака пищевода

Кутуков В.В., Мололкин В.Ю., Кардаильский Г.В.
Место работы: *ГБУЗ АО ООД, г. Астрахань*
e-mail: *kutukov2006@mail.ru*

В настоящее время особой популярностью в концепции анестезиологического обеспечения и дальнейшего послеоперационного обезболивания пользуется концепция комплексной антиноцицептивной защиты организма, предложенная еще в начале XX века американским хирургом Дж. Крайлем. На огромном клиническом материале доказано, что применение эпидуральной анальгезии значительно снижает частоту послеоперационных осложнений, в частности, со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой системы. Подробная оценка факторов, влияющих на сроки послеоперационной реабилитации, определила, что хирургический стресс-ответ является наиболее важным индуктором дисфункции различных органов и систем (боль, катаболизм, легочная дисфункция, увеличение потребности миокарда в кислороде, парез ЖКТ, дисбаланс коагуляции и фибринолиза).

Комбинированная анестезия, основанная на сочетании общей анестезии и эпидураль-ной анальгезии, давно стала основ-

ОНКОХИРУРГИЯ

ным методом анестезиологической защиты при операциях на грудной клетке и брюшной полости во всех развитых странах. Также она признана Евро-пейским обществом регионарной анестезии и лечения острой боли (ESRA) методом выбора при операциях, выполняемых посредством торакотомии.

Проводниковое обезболивание обладает одним исключительно важным свойством. В поврежденных в ходе операции тканях продолжают функционировать устойчивые к гипо-ксии ноцицепторы. В них рождается особо патогенная центростремительная импульсация, вызывающая и поддерживающая стойкую деполяризацию нейронов дорсальных рогов спинного мозга и вышележащих отделов соматосенсорной системы. В результате в различных структурах ЦНС образуются генераторы патологически усиленного возбуждения (ГПУВ), представляющие собой агрегаты гиперактивных нейронов, обладающих длительной самоподдерживающей активностью (Крыжановский Г. Н., 1993).

Интеграция ГПУВ ведет к формированию патологической алгической системы, явля-ющейся патофизиологической основой развития нейрогенных болевых синдромов, в том числе и стойкой к традиционному фармакологическому воздействию послеоперационной боли.

Послеоперационная легочная дисфункция – одна из основных причин послеоперационной летальности, особенно в торакальной хирургии и при вмешательствах на верхнем этаже брюшной полости.

Боль сопровождается гиперактивацией симпатической нервной системы, что клини-чески проявляется тахикардией, гипертензией и повышением периферического сосудистого сопротивления. На этом фоне у пациентов высокого риска, особенно страдающих недоста-точностью коронарного кровообращения, высока вероятность резкого увеличения потребно-сти миокарда в кислороде с развитием острого инфаркта миокарда. По мере развития ише-мии дальнейшее увеличение ЧСС и повышение АД увеличивают потребность в кислороде и расширяют зону ишемии. При этом ишемия миокарда чаще всего развивается в отсутствии существенных гемодинамических нарушений (за исключением некоторого увеличения ча-стоты сердечных сокращений).

Таким образом, наиболее надежным способом защиты пациента от хирургического стресса является блокада ноцицептивной импульсации на спинальном и супраспинальном уровне путем введения местных анестетиков на различных уровнях спинного мозга.

Комплексную защиту организма способна обеспечить лишь комбинированная (соче-танная) анестезия, являющаяся стандартом анестезиологического обеспечения травматичных операций.

Цель исследования. Оценка эффективности 2-х уровневой эпидуральной анестезии при хирургических вмешательствах и анальгезии в послеоперационном периоде.

Материалы и методы. В исследование включены наблюдения за 18 пациентами, находившихся на лечении в ГБУЗ АО ООД в 2014–2015 гг по поводу рака грудного и абдоминального отдела пищевода II–III стадии и дисфагией II–III степени. Функциональное состояние больных соответствовало II классу ASA у 12 пациентов, III классу ASA – у 6 больных.

Были выполнены следующие операции: расширенная субтотальная резекция пищевода с пластикой желудком (операция типа Льюиса) у 10 пациентов; расширенная субтотальная резекция пищевода с пластикой желудочной трубкой – 2 человека; операция Гарлока – 2 больных; гастрэктомия с резекцией нижней трети пищевода и лимфодиссекцией в объеме D2 – у 2 больных; у 2 пациентов в связи с распространенностью онкопроцесса оперативное вмешательство закончено формированием гастростомы или еюностомы. Длительность операции колебалась от 2,0 до 8,5 часов; интраоперационная кровопотеря составила в среднем 550, мл.

Накануне операции всем 18 пациентам выполнена катетеризация эпидурального про-странства по общепринятой методике на 2-х уровнях ThIV–VI ThIX–X. В день операции прово-дилась гемодилюция в объеме 1,0–1,5 литра растворов кристаллоидов; интраоперационно инфузоматом вводился 0,2% раствор наропина по методу G. Nieni и H. Brevik (0,2% р-р наро-пина, фентанил 2,0 мкг/кг/мин, адреналин 2,0 мкг/мл), ориентируясь при этом на массу тела больного, длительность оперативного вмешательства, показатели гемодинамики (АД, ЧСС, SpO2), а также осуществлялся контроль уровня глюкозы крови как показателя стресс-реакции организма.

Уровень седации поддерживался пропофолом. Средний расход наропина составил 4,5–5,5 мкг/кг/мин. Операционная кровопотеря при расширенных радикальных операциях составила 500,0–600,0 мл, при наложении гастростомы и еюностомы – 100,0 и 150,0 мл соответственно.

В целом, течение операций во всех случаях было гемодинамически стабильным и контролируемым, возникшие умеренные гемодинамические расстройства удалось скорригировать уменьшением дозы наропина и инфузионной терапии, без применения вазопрессоров.

Все больные были экстубированы в течение часа после окончания операции. В тече-ние трех суток больные после радикальных расширенных операций находились под наблю-дением в отделении реанимации и интенсивной терапии, остальные на 2 сутки были переве-дены в хирургическое отделение.

В послеоперационном периоде всем пациентам проводи-лась продленная эпидуральная анальгезия с помощью шприцевых дозаторов (в отделении реанимации) и одноразовых эластомерных помп (в хирургическом отделении) до 8 суток.

Оценка болевого синдрома проводилась по визуально-аналоговой шкале и по цифро-вой рейтинговой шкале. В течение первых суток у больных с комбинированным доступом болевой синдром оценивался до 4 баллов при глубоком вдохе, у остальных больных – до 3 баллов при движении, в состоянии покоя боль не отмечалась. Осложнений анестезии не за-фиксировано ни у одного из 18 пациентов.

Результат исследования. У всех 18 пациентов отмечено эффективное обезболивание 2-уровневой эпидуральной анестезией на при торакоабдоминальных операциях, что позво-лило снизить количество применяемых интра- и послеоперационно наркотических анальге-тиков. Удалось снизить до минимума время пребывания больного в отделении интенсивной терапии и внедрить всем 18 больным раннюю (2–3 сутки послеоперационного периода) активизацию.

Заключение. Использование 2-уровневой эпидуральной анестезии при расширенных торакоабдоминальных операциях позволяет не только провести адекватную интра- и после-операционную анестезию, но и избежать развития бронхолегочных осложнений в раннем послеоперационном периоде.

Ультразвуковая томография в диагностике распространенности рака желудка

Бахина Н.В., Клейманова Н.Ю., Слувко Л.В., Кутуков В.В., Кузнецова Л.С., Козлова Н.В., Сизова Н.Ф.

Место работы: *ГБУЗ АО ООД, г. Астрахань*

e-mail: *kutukov2006@mail.ru*

В настоящее время, несмотря на современные возможности диагностики, рак желудка сохраняет одну из лидирующих позиций в структуре злокачественных новообразований

ОНКОХИРУРГИЯ

во всем мире. На долю рака желудка приходится половина опухолей желудочно- кишечного тракта. Заболеваемость удваивается с каждым следующим десятилетием. Рак желудка явля-ется второй по частоте формой злокачественных новообразований. Ежегодно в мире реги-стрируются более 800 тыс. новых случаев (8,7% среди всех злокачественных новообразова-ний, без учета немеланомных новообразований кожи) и более 600тыс. случаев смерти от этого заболевания (10,4% в структуре умерших от рака). Нет сомнения, что плохие результа-ты проведенного лечения напрямую зависят от поздней, зачастую некачественной доопера-ционной диагностики.

В настоящее время актуальным остается вопрос усовершенствования методов диа-гностики.

Цель исследования. Показать возможности трансабдоминальной ультразвуковой то-мографии в оценке распространенности опухолевого процесса при раке желудка.

Материалы и методы. В 2014 г. на базе отделения абдоминальной хи-рургии ГБУЗ АО» Областной онкологический диспансер» находилось на лечении 121 пациент с новообразованиями желудка.

Из этого количества в нашу группу было включено 54 пациента. Возраст пациентов варьировал от 34 до 86 лет. У всех больных в процессе обследования диагноз был под-твержден морфологически. У 49 человек был выявлен рак желудка, у 1-лимфома желудка, у – 4 гастроинтестинальная стромальная опухоль желудка (GIST) .

Все пациенты прошли стандартный комплекс обследования, в который входило клиническое обследование, УЗИ, комплекс технологий интервенционной радиологии и последующая морфологическая верификация.

Стандартное УЗИ было выполнено на базе ГБУЗ АО «Облонкодиспансера» в отделение ультразвуковой диагностики на ультразвуковых аппаратах: экспертного класса AIXPLORER с двухволновой ультразвуковой «сдвиговой волны», соноэластографией, а также датчиком с 3D технологией. Для получения изображения желудка осуществляли множественные поперечные, косые и продольные сечения в эпигастральной и околопупочной областях, в левом подреберье в положении на спине, на левом боку, на правом боку, сидя.

В норме незаполненный желудок на поперечном сечении определяется как овальная структура с гипоэхогенным ободком (соответствует стенке желудка) и эхогенным просветом (складки слизистой оболочки). При использовании современной высокоразрешающей ультразвуковой аппаратуры у 48% пациентов удавалось визуализировать пятислойную структуру стенки не заполненного жидкостью желудка. Особое внимание уделялось толщине и равномерности стенок желудка. Толщина его стенок в норме не превышала 5 мм.

При выявлении патологических изменений в стенке желудка исследование дополнялось сканированием на высоких частотах (7–9 МГц), которое позволяло более детально изучить стенку органа, однако его применение ограничено у пациентов с избыточной массой тела. Стоит заметить, что немаловажную роль оценке состояния стенки желудка, занимают конституциональные особенности пациента. Прицельное сканирование высокочастотным датчиком дало также возможность с большей вероятностью диагностировать метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов.

При этом оценивались:

1. наличие жидкого содержимого в полости желудка натощак и симптома «поражения полого органа»;
2. контуры желудка;
3. толщина и анатомическая дифференциация слоев стенки;
4. соотношение стенки желудка с прилежащими тканями и органами;
5. состояние регионарных лимфатических коллекторов.

Наличие жидкого содержимого в полости желудка натощак указывало на явления стеноза просвета выходного отдела желудка. При поражении стенки желудка на всю глубину и выходе опухолевого процесса на серозную оболочку отмечались бугристость контура органа и неравномерность ее утолщения. Характер утолщения стенки непостоянен (по нашим наблюдениям, оно составляет около 12–18 мм при инфильтративной форме роста), стенка может быть утолщена неравномерно. Анатомическая дифференциация слоев стенки нарушена, стенка представляет собой гипоэхогенную структуру. При распространенном раке желудка опухолевая инфильтрация может распространяться на прилежащие ткани, а также на поджелудочную железу и двенадцатиперстную кишку.

Оценивали состояние регионарных лимфатических узлов, перигастральные л\\узлы (правые паракардиальные, левые паракардиальные, по малой кривизне желудка, по боль-шой кривизне желудка, надпривратниковые, подпривратниковые) экстрагастральные л\\узлы(вдоль левой желудочной артерии, вдоль общей печеночной артерии, вокруг чрев-ного ствола, в воротах селезенки, вдоль селезеночной артерии, гепатодуоденальной связки, ретропанкреатические, в корне брыжейки, вокруг средней ободочной артерии, парааортально, паракавально, в ниж\\3 пищевода, диафрагмальные)

Вовлечение в процесс ретропанкреатических, мезентериальных и парааортальных лимфатических узлов расценивается как наличие отдаленных метастазов. Метастатическое поражение сальника может проявляться в виде диффузной инфильтрации или очагового процесса. Канцероматоз брюшины может иметь несколько типов ультразвуковых изображений: наиболее часто очаги канцероматоза визуализируются на фоне асцита в виде стелящихся гиперэхогенных образований с ровными или неровными контурами, расположенных на париетальной и/или висцеральной брюшине.

Контролем в оценке распространенности опухолевого процесса послужили результаты эндоскопических способов диагностики, данные хирургического вмешательства и патоморфологических исследований. При инфильтративной форме роста опухоли наличие жидкого содержимого определялось в 18 случаях (при сужении выходного отдела желудка ме-нее 2,2–2,4 см), наружный контур желудка на уровне поражения был неровным, бугристым у 23 пациентов, причем в 9 случаях отмечен выход опухолевого процесса за пределы стенки.

Результаты. Утолщение стенки и нарушение дифференциации слоев на участке поражения имели место во всех наблюдениях. Метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов обнаружено в случаях. Анализ показал, что наиболее доступными для трансабдоминального УЗИ являются тело желудка, антральный отдел и малая кривизна, наиболее трудными – дно и большая кривизна желудка.

Ультразвуковая томография уже на первом этапе обследования больного позволяет оперативно оценить глубину опухолевой инвазии стенки желудка, протяженность опухолевой инфильтрации при инфильтративной форме рака желудка, выявить метастазы в парагастральные, паракардиальные лимфатические узлы, в большой сальник, что имеет большое значении при определении тактики лечения конкретного больного. Рентгенологическое исследование желудка позволяет установить локализацию опухоли в желудке и оценить протяженность поражения.

Выводы. Анализ показал целесообразность использования

ОНКОХИРУРГИЯ

трансабдоминального исследования желудка, лимфатических коллекторов и других зон возможного метастазирования на первом этапе обследования пациентов с предполагаемой злокачественной опухолью желудка.

Способ тонкокишечной пластики после гастрэктомии с созданием дополненного тонкокишечного «пищеприемника» у больных раком желудка

Седаков И.Е.[1,2], Попович А.Ю.[1,2], Золотухин С.Э.[1,2], Герасименко А.Ю.[2]
Место работы: *[1]Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького, [2]Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря, г. Донецк*
e-mail: *balaban-med2@mail.ru*

Цель работы. Улучшение функциональных результатов хирургического лечения у больных раком желудка после гастрэктомий.

Материал и методы исследования. В исследование включены 65 пациентов после гастрэктомии у больных раком желудка, которым применен разработанный способ тонкокишечной пластики. Суть разработанного способа состоит в создании пищеводно-тонкокишечного анастомоза с изо- и антиперестальтической активностью (муфтообразный пищеводно-тонкокишечный анастомоз по Г.В. Бондарю), дополненный разработанным тонкокишечным «пищеприемником» в виде широкого межкишечного соустья длинной 15–17см. Контрольную группу составили 68 больных, которым выполнена гастрэктомия с антирефлюксным муфтообразным пищеводно-тонкокишечным анастомозом и поперечно-продольным межкишечным соустьем по Брауну. Исследуемая и контрольная группа были идентичны по основным прогностическим признакам. по основным прогностическим признакам. Средний вораст больных исследуемой групы составил 65±6,25 года, контрольной– 68±7,75 года. Наиболее частой локализацией опухоли в обеих группах явился антрально-пилорический отдел – 21(32,3%) и 22(32,3%) соответственно в исследуемой и контрольной группах. Наиболее часто местная распространенность опухоли соответствовала критерию Т 3–45(69,3%) и 45(66,2%). Комбинированное и комплексное лечение проведено 46 (70,8%) пациентам исследуемой группы. В контрольной группе этот показатель состави 45 (66,2%) больных.

Результаты. Послеоперационные осложнения отмечены в 11 случаях (16,2%) к исследуемой и в 12(17,6%) в контрольной группах. Клинические проявления рефлюкс-эзофагита в исследуемой группе составили 3(4,6%) случаев, в контрольной – 7(10,3%) наблюдений. Клинические проявления демпинг-синдрома в исследуемой группе составили 4(6,1%) случаев, в контрольной – 8(11,7%) случаев. Дисфагия разной степени имела место у 5(7,7%) больных исследуемой группы, и 9 (13,2%) контрольной. В исследуемой группе с формированием тонкокишечного резервуара отмечено увеличение веса на уровне 5,1%, тогда как в контрольной группе дооперационный вес не был достигнут ни в одном случае.

Заключение. Использование разработанного способа муфтообразного пищеводно-кишечного анастомоза позволяет исключить несостоятельность его швов из-за повышенной его надежности; тонкокишечная муфта, которая используется в анастомозе, позволяет надежно защитить пищевод от рефлюкса в него тонкокишечного содержимого, а дополнительный тонкокишечный резервуар с изо- и антиперестальтической активностью выполняет резервуарную функцию удаленного желудка.

Клинический опыт выполнения различных вариантов панкреатодигестивных анастомозов при панкреатодуоденальной резекции

Колесников Е.Н., Кожушко М.А., Кит О.И., Харин Л.В., Трифанов В.С.
Место работы: *Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, г. Ростов-на-Дону*
e-mail: *kharinleonid@gmail.com*

Цель исследования. Изучение наиболее безопасного варианта панкреатодигестивного анастомоза при панкреатодуоденальной резекции (ПДР), в том числе и при резекциях магистральных сосудов.

Материалы и методы. Были изучены результаты лечения 252 пациентов, различного пола и возраста, перенесших ПДР по поводу рака периампулярной области. Среди них 14 пациентам выполнялись резекции магистральных сосудов. Способы реконструкции
включали в себя наложение панкреатоеюноанастомоза или панкреатогастроанастомоза. Первичной конечной точкой исследования являлось определение частоты развития панкреатических свищей (ПС) типа В и С, в соответствии с критериями ISCPF.

Результаты. Развитие ПС типа В и С встречалось значительно чаще в группе панкреатоеюноанастомоза (7,4% против 0,5%; ($P < 0,05$)) кроме того, общая частота послеоперационных осложнений была выше в группе панкреатоеюноанастомоза (76,6% против 37,3% ($P < 0,01$)), и была представлена в основном осложнениями 2–3 степени тяжести, которые часто требовали повторных вмешательств. В группе панкреатогастроанастомоза послеоперационные осложнения встречались 1–2 степени тяжести и купировались консервативно.
При выполнении резекций магистральных сосудов выполнялось наложение панкреатогастроанастомоза, развития ПС и осложнений 3–4 степени тяжести у данных пациентов не было.

Выводы. В нашем исследовании выполнение панкреатогастроанастомоза показало большую безопасность и не сопровождалось развитием тяжелых послеоперационных осложнений, в том числе и при резекции магистральных сосудов.

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

Лядов В.К.
ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр», г. Москва
e-mail: *vlyadov@gmail.com*

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

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

Результаты. Различий между группами по объему операций, продолжительности кровопотери, длительности вме-

ОНКОХИРУРГИЯ

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

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

Опыт лапароскопических резекций печени в одном центре

Козырин И.А.
Место работы: *ФГАУ «Лечебно-Реабилитационный центр» Минздрава России, г. Москва*
e-mail: *kozyrin82@yandex.ru*

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

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

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

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

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

К вопросу о воротной лимфодиссекции в хирургии метастатического поражения печени

Ищенко Р.В.
Место работы: *Московский областной онкологический диспансер, Московская обл., г. Балашиха*
e-mail: *ishenkorv@rambler.ru*

Цель исследования. Выявить целесообразность выполнения воротной лимфодиссекции при оперативном лечении метастатического поражения печени.

Материалы и методы. За период с 2014 по 2016 годы в МООД воротная лимфодиссекция была выполнен в 47 случаях при анатомических резекциях печени больным колоректальным раком с метастатическим поражением печени.

Результаты. Техника лимфодиссекции заключалась в следующем: после тракции печеночного угла поперечной ободочной кишки книзу и мобилизации последнего, использовался прием Кохера, для мобилизации и отведения панкреатодуоденального комплекса медиально и вниз. Далее рассекалась брюшина вдоль общей печеночной артерии до чревного ствола и по направлению снизу вверх производилась диссекция жировой клетчатки с лимфатическими узлами, справа налево с идентификацией сосудов чревного ствола. После обнажения передней поверхности структур гепатодуоденальной связки клетчатка отводилась к правому верхнему углу ворот печени. Для облегчения мобилизации клетчатки и лимфатических узлов по задней поверхности рассекалась фасция Герота по латеральному и медиальному краям гепатодуоденальной связки, холедох и печеночная артерия (–ии) отводились провизорными лигатурами в медиальном направлении. Выполнялась лимфодиссекция задней поверхности связки до уровня пузырного протока. Производилась ретроградная холецистэктомия в едином блоке с мобилизованной клетчаткой и лимфатическими узлами. Морфологическое изучение удаленных лимфатических узлов позволило выявить метастатическое поражение в 15 наблюдениях (31,9%).

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

Эпидуральная анестезия в хирургии рака пищевода

Кутуков В.В., Мололкин В.Ю., Кардаильский Г.В.
Место работы: *ГБУЗ АО ООД, г. Астрахань*
e-mail: *kutukov2006@mail.ru*

В настоящее время особой популярностью в концепции анестезиологического обеспечения и дальнейшего послеоперационного обезболивания пользуется концепция комплексной антиноцицептивной защиты организма, предложенная еще в начале XX века американским хирургом Дж. Крайлем. На огромном клиническом материале доказано, что приме-

ОНКОХИРУРГИЯ

нение эпидуральной анальгезии значительно снижает частоту послеоперационных осложнений, в частности, со стороны дыхательной и сердечно-сосудистой системы. Подробная оценка факторов, влияющих на сроки послеоперационной реабилитации, определила, что хирургический стресс-ответ является наиболее важным индуктором дисфункции различных органов и систем (боль, катаболизм, легочная дисфункция, увеличение потребности миокарда в кислороде, парез ЖКТ, дисбаланс коагуляции и фибринолиза).

Комбинированная анестезия, основанная на сочетании общей анестезии и эпидураль-ной анальгезии, давно стала основным методом анестезиологической защиты при операциях на грудной клетке и брюшной полости во всех развитых странах. Также она признана Евро-пейским обществом регионарной анестезии и лечения острой боли (ESRA) методом выбора при операциях, выполняемых посредством торакотомии.

Проводниковое обезболивание обладает одним исключительно важным свойством. В поврежденных в ходе операции тканях продолжают функционировать устойчивые к гипоксии ноцицепторы. В них рождается особо патогенная центростремительная импульсация, вызывающая и поддерживающая стойкую деполяризацию нейронов дорсальных рогов спинного мозга и вышележащих отделов соматосенсорной системы.

В результате в различных структурах ЦНС образуются генераторы патологически усиленного возбуждения (ГПУВ), представляющие собой агрегаты гиперактивных нейронов, обладающих длительной самоподдерживающей активностью (Крыжановский Г.Н., 1993).

Интеграция ГПУВ ведет к формированию патологической алгической системы, явля-ющейся патофизиологической основой развития нейрогенных болевых синдромов, в том числе и стойкой к традиционному фармакологическому воздействию послеоперационной боли.

Послеоперационная легочная дисфункция – одна из основных причин послеоперационной летальности, особенно в торакальной хирургии и при вмешательствах на верхнем этаже брюшной полости.

Боль сопровождается гиперактивацией симпатической нервной системы, что клинически проявляется тахикардией, гипертензией и повышением периферического сосудистого сопротивления. На этом фоне у пациентов высокого риска, особенно страдающих недостаточностью коронарного кровообращения, высока вероятность резкого увеличения потребности миокарда в кислороде с развитием острого инфаркта миокарда. По мере развития ишемии дальнейшее увеличение ЧСС и повышение АД увеличивают потребность в кислороде и расширяют зону ишемии. При этом ишемия миокарда чаще всего развивается в отсутствии существенных гемодинамических нарушений (за исключением некоторого увеличения частоты сердечных сокращений).

Таким образом, наиболее надежным способом защиты пациента от хирургического стресса является блокада ноцицептивной импульсации на спинальном и супраспинальном уровне путем введения местных анестетиков на различных уровнях спинного мозга.

Комплексную защиту организма способна обеспечить лишь комбинированная (соче-танная) анестезия, являющаяся стандартом анестезиологического обеспечения травматичных операций.

Цель исследования. Оценка эффективности 2-х уровневой эпидуральной анестезии при хирургических вмешательствах и анальгезии в послеоперационном периоде.

Материалы и методы. В исследование включены наблюдения за 18 пациентами, находившихся на лечении в ГБУЗ АО ООД в 2014–2015 гг. по поводу рака грудного и абдоминального отдела пищевода II–III стадии и дисфагией II–III степени. Функциональное со-стояние больных соответствовало II классу ASA у 12 пациентов, III классу ASA – у 6 больных.

Были выполнены следующие операции: расширенная субтотальная резекция пищевода с пластикой желудком (операция типа Льюиса) у 10 пациентов; расширенная субтотальная резекция пищевода с пластикой желудочной трубкой – 2 человека; операция Гарлока – 2 больных; гастрэктомия с резекцией нижней трети пищевода и лимфодиссекцией в объеме D2 – у 2 больных; у 2 пациентов в связи с распространенностью онкопроцесса оперативное вмешательство закончено формированием гастростомы или еюностомы. Длительность опе-рации колебалась от 2,0 до 8,5 часов; интраоперационная кровопотеря составила в среднем 550, мл.

Накануне операции всем 18 пациентам выполнена катетеризация эпидурального про-странства по общепринятой методике на 2-х уровнях ThIV–VI ThIX–X. В день операции проводилась гемодилюция в объеме 1,0–1,5 литра растворов кристаллоидов; интраоперационно инфузоматом вводился 0,2% раствор наропина по методу G. Nieni и H. Brevik (0,2% р-р наропина, фентанил 2,0 мкг/кг/мин, адреналин 2,0 мкг/мл), ориентируясь при этом на массу тела больного, длительность оперативного вмешательства, показатели гемодинамики (АД, ЧСС, SpO2), а также осуществлялся контроль уровня глюкозы крови как показателя стресс-реакции организма.

Уровень седации поддерживался пропофолом. Средний расход наропина составил 4,5–5,5 мкг/кг/мин. Операционная кровопотеря при расширенных радикальных операциях составила 500,0–600,0 мл, при наложении гастростомы и еюностомы – 100,0 и 150,0 мл соответственно.

В целом, течение операций во всех случаях было гемодинамически стабильным и контролируемым, возникшие умеренные гемодинамические расстройства удалось скорригировать уменьшением дозы наропина и инфузионной терапии, без применения вазопрессоров.

Все больные были экстубированы в течение часа после окончания операции. В течение трех суток больные после радикальных расширенных операций находились под наблюдением в отделении реанимации и интенсивной терапии, остальные на 2 сутки были переве-дены в хирургическое отделение.

В послеоперационном периоде всем пациентам проводилась продленная эпидуральная анальгезия с помощью шприцевых дозаторов (в отделении реанимации) и одноразовых эластомерных помп (в хирургическом отделении) до 8 суток.

Оценка болевого синдрома проводилась по визуально-аналоговой шкале и по цифровой рейтинговой шкале. В течение первых суток у больных с комбинированным доступом болевой синдром оценивался до 4 баллов при глубоком вдохе, у остальных больных – до 3 баллов при движении, в состоянии покоя боль не отмечалась. Осложнений анестезии не зафиксировано ни у одного из 18 пациентов.

Результат исследования. У всех 18 пациентов отмечено эффективное обезболивание 2-уровневой эпидуральной анестезией на при торакоабдоминальных операциях, что позволило снизить количество применяемых интра- и послеоперационно наркотических анальгетиков. Удалось снизить до минимума время пребывания больного в отделении интенсивной терапии и внедрить всем 18 больным раннюю (2–3 сутки послеоперационного периода) активизацию.

Заключение. Использование 2-уровневой эпидуральной анестезии при расширенных торакоабдоминальных операциях позволяет не только провести адекватную интра- и послеоперационную анестезию, но и избежать развития бронхолегочных осложнений в раннем послеоперационном периоде.

ОНКОХИРУРГИЯ

Результаты хирургического лечения рака пищевода в зависимости от варианта эзофагогастропластики и локализации пищеводного анастомоза

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

Цель. Оценить непосредственные результаты хирургического лечения рака пищевода в зависимости от варианта эзофагогастропластики и локализации пищеводного анастомоза.

Материалы и методы. Радикальные операции по поводу рака пищевода (n=631) с внутриплевральным формированием пищеводно-желудочного анастомоза выполнены 470 пациентам (группа 1), с шейным – 161 (группа 2). При этом для пластики пищевода использовался желудочный стебель: широкий – 517, узкий – 114. В 1-й группе чаще всего использовался широкий желудочный стебель – в 92,8%, во 2-й – узкий желудочный стебель (49,7%).

Результаты. Общая частота послеоперационных осложнений в группах 1 и 2 составила 148 (31,5%) и 86 (53,4%) пациентов соответственно (P<0,001).

Специфические хирургические осложнения из 631 оперированного развились у 119 (18,9%). Из них несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза (НПЖА) диагностирована у 61 (9,7%), некроз эзофагогастротрансплантата НЭГТ – 58 (9,2%). Из них НПЖА в группах 1 и 2 составили 17 (3,6%) и 44 (27,3%) соответственно (p<0,001) и НЭГТ – 42 (8,9%) и 16 (9,9%) (p =0,565).

Частота послеоперационных осложнений была выше при шейной локализации пищеводно-желудочного анастомоза – 86 (53,4%) против 148 (31,5%) с внутриплевральной локализацией (p<0,001). Это объясняется высокой частотой развития в группе 2 НПЖА – 44 (27,3%) против 17 (3,6%) в группе 1 (p<0,001). НЭГТ развивался одинаково часто в группах 1 и 2–42 (8,9%) и 16 (9,9%) соответственно (p=0,565).

60-дневная летальность в 1-й группе составила 81 (17,2%) и во 2-й – 32 (19,9%) (p=0,451). Также не было выявлено значимых различий по показателям послеоперационной 60-дневной летальности по причине НПЖА: 11 (2,3%) и 6 (3,7%) (p=0,150) и по причине НЭГТ – 29 (6,2%) и 9 (5,6%) (p=0,859).

При использовании широкого желудочного стебля показатели частоты развития послеоперационных осложнений составили 140 (32,1%) против 35 (43,2%) (p=0,053) и 60-дневной летальности – 77 (17,7%) против 18 (22,2%) (p=0,331) не различались в зависимости от локализации пищеводного анастомоза (P>0,05). Напротив, формирование узкого желудочного стебля повышало частоту послеоперационных осложнений в группе с шейной локализацией пищеводного анастомоза до 51 (63,8%) против 8 (23,5%) при внутриплевральной локализации анастомоза (p<0,001).

Это объясняется преимущественным использованием для пластики пищевода во 2-й группе именно узкого стебля (p<0,001). Послеоперационная 60-дневная летальность у пациентов с пластикой пищевода узким желудочным стеблем не различалась в зависимости от области формирования пищеводно-желудочного анастомоза: при внутриплевральной локализации – 4 (11,8%), при шейной – 14 (17,5%) (p=0,444).

При сравнительном анализе структуры основных хирургических осложнений в зависимости от типа гастротрансплантата было установлено, что применение узкого желудочного стебля у 114 пациентов сопровождается повышением частоты послеоперационных осложнений до 51,8% против 33,8% в случае использования широкого желудочного стебля у 517 пациентов (p<0,001). НПЖА при узком желудочном стебле наблюдалась в 5 раз чаще, чем при наложении соустья с широким желудочным стеблем – 32 (28,1%) против 29 (5,6%) (p<0,001).

Частота развития некроза проксимального сегмента желудочного стебля не имела значимых различий и составила 8,5% при широком желудочном стебле и 12,3% – при узком стебле (p>0,05). 60-дневная летальность: при использовании широкого желудочного стебля составила 18,4%, при применении узкого стебля – 15,8% (p=0,515). В структуре смертности при развитии НПЖА и НЭГТ показатели 60-дневной летальности при использовании широкого и узкого желудочного стебля были практически одинаковыми: 14,7% и 16,7% при НПЖА и соответственно – 32,6% и 38,9% при НЭГТ.

НПЖА или НЭГТ развились у 119 пациентов. Из них у 59 осложнения имели внутриплевральный характер, а у 60 осложнения протекали на шее. Послеоперационная 60-дневная летальность у пациентов с хирургическими осложнениями составила 46,2%. Этот показатель был выше в группе пациентов с внутриплевральными осложнениями – из 59 пациентов умерло 40 (67,8%) против 15 (25,0%) из 60 пациентов с шейной локализацией анастомотического осложнения (p<0,001). Смертность в группах с внутриплевральными и шейными осложнениями по причине НЭГТ различалась – 29 (49,2%) и 9 (15,0%) (p<0,001), а по причине НПЖА эти показатели не имели значимых различий – 11 (18,6%) и 6 (10,0%) соответственно (p=0,180).

При сравнительном анализе послеоперационной 60-дневной летальности в зависимости от вида хирургического осложнения было установлено, что этот показатель в два раза выше в случае развития НЭГТ – 38 (65,5%) из 58 пациентов против 17 (27,8%) из 61 пациента с НПЖА (p<0,001). НПЖА более благоприятно протекает при локализации анастомоза в области шеи. При шейной локализации анастомоза 60-дневная летальность была ниже – 6 (13,6%) из 44 пациентов против 11 (64,7%) из 17 пациентов при внутриплевральной локализации (p<0,001).

В клинической картине хирургических осложнений с их шейной локализацией патогномоничным симптомом явились признаки нагноения в области цервикальной раны без выраженных проявлений гнойно-септической интоксикации. В группе пациентов с внутриплевральными осложнениями преобладали симптомы общей интоксикации, которые проявлялись в развитии одышки и гипотонии с нарушением водного баланса (сухость в полости рта, потливость, олигурия).

Клиника осложнений при их внутриплевральной и шейной локализациях были следующими: нагноение раны – у 2 (3,4%) и 52 (86,7%) соответственно (p<0,001), одышка – 36 (61,0%) и 15 (25,0%) (p<0,001), гнойное отделяемое по плевральным дренажам – 20 (33,9%) и 4 (6,7%) (p<0,001), гипотония – 27 (45,8%) и 11 (18,3%) (p<0,001), сухость слизистой полости рта – 42 (71,2%) и 26 (43,3%) (p=0,002), олигурия – 8 (13,6) и 0 (0%) (P=0,003), повышенная потливость – 20 (33,9%) и 8 (13,3%) (p=0,008), нарушение сна – 42 (71,2%) и 24 (40,0%) (p=0,001), гипертермия 33 (55,9%) и 22 (36,7%) (p=0,036).

Заключение. Развитие хирургических осложнений определяется в первую очередь вариантом формирования гастротрансплантата (широкий или узкий желудочный стебель), а исход осложнений зависит от локализации пищеводно-желудочного анастомоза. Наиболее благоприятным вариантом формирования трансплантата для пластики пищевода является широкий желудочный стебель, а наиболее безопасной локализацией пищеводно-желудочного анастомоза – шейная. Самым неблагоприятным по риску летального исхода среди

сравниваемых хирургических осложнений является некроз эзофагогастротрансплантата.

В случае развития некроза эзофагогастротрансплантата при всех вариантах формирования желудочного стебля и локализации пищеводного анастомоза показатели послеоперационной 60-дневной летальности являются самыми высокими. В тоже время несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза имеет более благоприятный исход в случае шейной локализации. При внутриплевральном расположении несостоятельного пищеводного анастомоза показатели летальности являются сопоставимыми с таковыми при некрозе эзофагогастротрансплантата.

Проведенный анализ позволил определить два основных неблагоприятных фактора у пациентов со специфическими хирургическими осложнениями: развитие некроза эзофагогастротрансплантата; внутриплевральная локализация некроза эзофагогастротрансплантата или несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза. Оба фактора характеризуются тяжелой по течению общей системной воспалительной реакцией и более длительными сроками диагностики осложнения. Это в свою очередь приводит к более позднему принятию решения при выборе активной тактики лечения.

Результаты химиолучевой терапии больных раком пищевода

Долженко К.И., Сатыбалдиев Т.Д.

Место работы: *Самарский государственный медицинский университет, г. Самара*

e-mail: *Satybaldiyevt@mail.ru*

Актуальность темы. Мы считаем, что надежды на улучшение результатов лечения за счет ранней диагностики остаются перспективами далекого будущего, вероятно, разработка комбинированных методов лечения рака пищевода должна стать, на сегодняшний день, одним из перспективных направлений в клинической онкологии.

Научные направления многих клиник посвящены вопросам возможного улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения больных раком грудного отдела пищевода посредством изыскания оптимальных вариантов сочетания противоопухолевых препаратов в комбинации с лучевой терапией и использования новых методик облучения.

Цель работы. Оптимизация лечения больных раком пищевода

Материалы и методы. Исследования: мы провели анализ результатов лучевого и хи-миолучевого лечения больных с ограниченным раком пищевода по радикальному курсу. «Ретроспективная стратификация» позволила создать достаточно репрезентативные группы для объективной оценки различных вариантов консервативного лечения рака пищевода. Оценку эффективности лечения проводили комплексно, согласно унифицированных рекомендаций ВОЗ.

Результаты. Проведенный анализ результатов дистанционной лучевой терапии рака пищевода в самостоятельном варианте, а также в сочетании с различными вариантами лекарственного лечения позволил нам выявить более высокую эффективность лучевой терапии в комбинации с химиотерапией. Непосредственный полный клинический эффект после химиолучевого лечения достигнут у 36,7 + 4,0% больных против 25,4 + 5,3% после лучевой терапии в самостоятельном варианте. Трехлетняя выживаемость после химиолучевого лечения составила 22,7 + 3,5%, после лучевого – 7,7 ± 3,3% ($p < 0,05$).

Из вариантов полихимиотерапии предпочтительнее оказалось применение сочетания 5-ФУ с капецитабином и цисплатином. Непосредственный полный клинический эффект отмечен у 42,9 + 7,6% пациентов, трехлетняя выживаемость составила 27,1%. При использовании доксорубицина с оксалиплатином непосредственный полный клинический эффект достигнут у 35,6 ± 6,2% больных; трехлетняя выживаемость составила 22,2 + 5,6% соответственно.

Заключение. Рациональное использование возможностей противоопухолевых соединений для усиления лучевого эффекта, позволяет добиться улучшения непосредственных и отдаленных результатов лечения рака пищевода.

Методика проведения химиоэмболизации метастатических новообразований печени с учетом особенностей их ангиоархитектоники

Туганбеков Т.У.[1], Шаназаров Н.А.[1,3], Боровский С.П.[2], Малаев Н.Б.[1,2]

Место работы: *[1]«Медицинский Университет Астана», г. Астана, РК; [2]«Национальный научный центр онкологии и трансплантологии» г. Астана, РК; [3]Медицинский центр «УДП» РК*

e-mail: *niyaz.malayev@gmail.com*

Цель. Изучить возможности применения и использования различных нагружаемых микросфер, с учетом морфометрических вариантов ангиоархитектоники новообразований.

Материал и методы. Нами подвергнуты анализу результаты морфометрических исследований трех групп пациентов с метастатическим поражением печени. Нами был изучен секционный биопсийный материал 62 пациентов с метастазами в печень колоректального рака, рака желудка и поджелудочной железы в возрасте от 45 до 72 лет, из которых 44 (70%) мужчины и 18 (30%) женщин; из них 16 (26%) пациентам было проведено 38 курсов химиоэмболизации печеночной артерии.

Остальным 46 (74%) пациентам была проведена хирургическая резекция печени.Диаметр образований составил от 3 см до 7 см. Образцы биоптатов ткани печени фиксировали в 10% забуференном формалине (pH 6,8–7), обезвоживали в спиртах восходящей концентрации, заливали в парафиновые блоки, из которых готовили срезы толщиной 3–5 мкм с последующим окрашиванием гематоксилином и эозином.

В каждом биоптате печени определяли объемную долю сосудов портальных трактов, в которых располагались опухолевые массы. Гистологические исследования проводили с использованием микроскопа Axioskop 40 FL, на увеличении x100, x200, x400. Морфометрические исследования проводили с использованием микроскопа Axioskop 40 FL с помощью программы «Морфометрия 5.0».

В каждом биоптате печени определяли объемную долю сосудов портальных трактов, в которых располагались опухолевые массы. Гистологические исследования проводили с использованием микроскопа Axioskop 40 FL, на увеличении x100, x200, x400. Морфометрические исследования проводили с использованием микроскопа Axioskop 40 FL с помощью программы «Морфометрия 5.0».

Результаты. Статистическую обработку результатов проводили с использованием программного пакета STATISTICA 6.1 for Windows и IBM SPSS версии 18.0 для Microsoft Windows. Теоретически мы подбирали соответствующий размер микросфер нагруженных химиопрепаратом для целевой химиоэмболизации. С учетом морфологической картины мы предположили, что чем меньше диаметр, тем более эффективнее, будет химиотерапевтический и ишемический эффекты процедуры.

ОНКОХИРУРГИЯ

Морфологическая картина метастазов колоректального рака была представлена гиперваскулярными образованиями с диметром сосудов от 75,800±7,5432 μm, от центра к периферии образований с хаотичным расположением. Метастазы рака желудка 88,829±14,740 μm и поджелудочной железы –73,598±11,518 μm соответственно и имели неоднородную васкуляризацию с очагами гипер и гиповаскуляризации.

Заключение. Метод морфологического (гистологического и морфометрического) исследования позволил нам определить диаметры артерий кровоснабжающих метастатические новообразования печени. Нами выявлено, что размах средних значений диаметров артерий метастазов колоректального рака 75,800±7,5432 μm, метастазов рака желудка 88,829±14,740 μm и поджелудочной железы –73,598±11,518 μm.Полученные нами диаметры артерий метастатических новообразований печени, позволяют рекомендовать обязательное использование селективной микрокатетерной техники.

Результаты. морфометрического исследования диаметров артерий метастатических новообразований печени являются основанием рекомендовать: при метастазах в печень рака желудка использовать калиброванные микросферы диаметром 75–100 μm, при метастазах в печень рака поджелудочной железы и колоректального рака – 40–75 μm, насыщенных химиопрепаратом.

Практическое значение анастомоза между печеночными артериями при операциях на печени и поджелудочной железе

Егоров Вячеслав[1], Петров Роман[1], Старостина Наталия[2], Черная Наталья[3]

Место работы: *[1]ГКБ 5 ДЗ г. Москвы; [2]Московский клинический научный центр, г. Москва; [3]НИИ СП им. Склифосовского, г. Москва*

e-mail: *egorov12333@gmail.com*

Введение. Существование анастомозов между печеночными артериями часто рассматривается хирургами как чисто теоретическое знание, которое не имеет практического применения

Цель. Показать важность знания о существовании такого межартериального контакта для практических целей

Пациенты и методы. 10 наблюдений сохранения жизнеспособности доли печени благодаря межлобарному артериальному соустью после окклюзии одноименной печеночной артерии в ходе обширных резекций поджелудочной железы (ПЖ) и желудка, и эмболизации печеночных артерий. Мониторинг артериального кровоснабжения печени до, во время и после операции осуществлялся посредством ультразвукового допплеровского сканирования паренхимы печени, КТ-ангиографией и прямой ангиографией.

Результаты. Дистальная резекция ПЖ с резекцией чревного ствола и гастродуоденальной артерии при Michels IV артериальной анатомии, тотальная дуоденопанкреатэктомия с резекцией общей печеночной артерии при Michels III артериальной анатомии, ПДР с резекцией общей печеночной артерии при Michels IX, Michels 1 (4) артериальной анатомии, гастрэктомия с резекцией правой печеночной артерии, отходящей от чревного ствола (Michels I), эмболизация правой печеночной артерии при множественных огнестрельных ранениях (Michels I) и гигантской гепатоцеллюлярной карциноме (Michels I) были выполнены без артериальных реконструкций и ишемических последствий в ближайшем и отдаленном послеоперационном периоде. Послеоперационная КТ-ангиография или прямая ангиография показали, что кровоснабжение доли печени, потерявшей свою основную артерию, осуществляется через анастомоз между печеночными артериями.

Заключение. Знание возможностей артериального соустья между печеночными артериями позволяет резецировать или окклюзировать одну из печеночных артерий без ее реконструкции при интраоперационном УЗ допплеровском или ангиографическом подтверждении адекватного кровоснабжения скомпрометированной доли печени.

Надежный и простой панкреатоэнтероанастомоз. 100 анастомозов без фистул grade B и C

Егоров Вячеслав, Петров Роман.

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

e-mail: *egorov12333@gmail.com*

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

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

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

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

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

ОНКОХИРУРГИЯ

Коморбидность в онкологии

Шапошников А.В.
Место работы: *Ростовский научно-исследовательский онкологический институт , г. Ростов-на-Дону*
e-mail: *alexshap@donpac.ru*

Цель. Выявить наличие системно-органных и локальных коморбидных неопухолевых процессов и их роль в развитии злокачественного роста на примере гепатоцеллюлярного (ГЦР), а также разработать шкалу их риска.

Материалы и методы. У 92 больных с морфологически верифицированным ГЦР ретроспективно изучены коморбидные факторы возниконовения опухоли (117 заболеваний). Контроль составили 40 пациентов с непаразитарными простыми кистами печени (НКП). Статистическая валидность полученных данных оценивалась с помощью индекса OR.

Факторы	ГЦР n%	НКП n%	OR
Органо-системные процессы:			
Сахарный диабет	13(14,1)	1(2,5)	5,5
Гипералиментация	44(47,8)	16(40)	1,3
Метаболический синдром	22 (23,9)	3(7,5)	3,2
Желчнокаменная болезнь	19(20,6)	2(2,5)	4,5
Хронический панкреатит	14(15,2)	1(2,5)	6,5
Заболевания печени:			
Вирусные гапатиты – HBV, HCV	29(30,4)	2(5,0)	5,8
Циррозы печени–Child A, B, C	20(21,7)	1(2,5)	8,0
Гепатостеатоз	17(18,4)	3(7,5)	1,9
Алкогольные гепатиты	11(11,9)	1(2,5)	4,0

Выводы. Выявлены системные и локальные факторы полиморбидности, являющиеся, как предикторами, так и индукторами гепатоканцерогенеза. Наибольшую канцер-индуцирующую роль играют гипералиментация, метаболический синдром, а также вуирусные гепатиты В, С и циррозы печени.

Клинический опыт применения различных вариантов панкреатодигестивных анастомозов при панкреатодуоденальной резекции

Кит О.И., Колесников Е.Н., Харин Л.В, Трифанов В.С., Снежко А.В., Кожушко М.А., Мягков Р.Е., Кациева Т.Б.
Место работы: *федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Ростов-на-Дону*
e-mail: *kharinleonid@gmail.com*

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

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

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

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

Метастатическая холангиокарцинома: поиск «терапевтического окна»

Зарецкий А.Р.
Место работы: *ИБХ им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН, г. Москва*
e-mail: *a-zaretsky@yandex.ru*

Цель исследования. Оценить спектр активирующих онкогенных молекулярных нарушений при метастатической холангиокарциноме, а также их потенциальную чувствительность к таргетным терапевтическим воздействиям.

Материалы и методы. Исследовали образцы опухолевой ткани от пациентов с метастатической холангиокарциномой, устойчивой к 1–3 линиям химиотерапии. Материалом служили парафиновые блоки с первичной опухолью. Мутации в «горячих точках» генов KRAS, NRAS, BRAF, EGF, PIK3CA, AKT1 и IDH1 исследовали методом обогащенной ПЦР или секвенированием по Сэнгеру. Транслокации с участием генов ALK, ROS1, FGFR1, FGFR2, FGFR3, FGFR4 и количество их копий, а также количество копий гена HER2/Neu оценивали методом FISH. В случае положительного результата молекулярного теста и при наличии клинической целесообразности и организационных возможностей ставился вопрос о проведении индивидуализированной таргетной терапии в соответствии с выявленным молекулярным нарушением.

Результаты. На первом этапе исследования был проанализирован опухолевый материал от 14 пациентов. В 10 из них были выявлены потенциально таргетируемые молекулярные нарушения, а именно: мутации BRAF (n = 2), мутация KRAS (n = 1), мутация NRAS (n = 1), мутации PIK3CA (n = 2), транслокация ALK (n = 1), транслокация FGFR1 (n = 1), транслокация FGFR4 (n = 1) и амплификация HER2/Neu (n = 1). Транслокация с участием гена ALK при холангиокарциноме выявлена нами впервые в мировой литературе.

ОНКОХИРУРГИЯ

Попытка таргетной терапии была предпринята для 3 пациентов – одного с мутацией BRAF (комбинация дабрафениба и траметиниба), одного с транслокацией ALK (монотерапия кризотинибом) и одного с амплификацией HER2/Neu (монотерапия трастузумабом). Эффект оценен у пациента с транслокацией ALK, зафиксирован частичный ответ продолжительностью 2,5 месяца.

Выводы. Метастатическая холангиокарцинома отличается высокой частотой встречаемости потенциально таргетируемых молекулярных нарушений. Индивидуализированное применение таргетных препаратов может оказаться значимым «терапевтическим окном» для пациентов с холангиокарциномой. Для оценки реального места таргетной терапии в консервативном лечении холангиокарциномы необходимы координированные усилия мультидисциплинарных команд по организации проспективных исследований, а также углубленное молекулярное исследование опухоли с целью выявления «узких мест», таких как включение обходных сигнальных путей, внутриопухолевая гетерогенность и нестабильность опухолевого генома.

Пункционная аспирационная биопсия в диагностике метастазов в надключичные лимфатические узлы при раке легкого

Хуссей Ахмад Азаб
Место работы: *ГУ «Луганский государственный медицинский университет», г. Луганск, ЛНР*
e-mail: *nestaiko@bk.ru*

Цель исследования. Рак легкого с метастазами в надключичные лимфатические узлы (РЛМН) есть неоперабельный процесс. Избавить больных от бесполезной операции является важной клинической задачей. Для определения частоты определения РЛМН с помощью ультразвукового исследования и тонкоигольной аспирационной биопсии (ТАБ) предпринято настоящее исследование.

Цель исследования. Все ультразвуковые исследования выполнялись одним врачом с помощью высокочастотного датчика переменной частоты 5–12 мГц.

Сканирование в допплеровских режимах не проводились. Сканирование проводилось от уровня каротидной бифуркации до стерно-ключичной области с наклоном датчика латерально и книзу от ключично-акромиального соединения.

Результаты. У 106 больных произведены ТАБ тех лимфатических узлов, которые имели округлую форму с гипоэхогенностью в области гилуса и размерами не менее 5 мм. У 27 больных (25,5%) размеры надключичных узлов были увеличены настолько, что они были доступны пальпации. РЛМН гистологически подтверждены у 14 больных (13,2%). РЛМН определялись у тех больных, у которых выявлялись увеличенные ЛУ средостения и верхние паратрахеальные на компьютерной томографии.

В 3 случаях с помощью ТАБ увеличена стадия процесса с IIIA до IIIB. Не выявлено никакой зависимости между РЛМН и состоянием первичного очага в легком (категория Т). У 2 больных, у которых до ТАБ первичный очаг не был установлен, РЛМН был подтвержден с помощью ТАБ.

Выводы. ТАБ с ультразвуковым контролем является безопасным, необременительным для больных методом, который документирует наличие неоперабельной стадии N3. У больных РЛМН при этом нет необходимости применения дальнейших дорогостоящих процедур для выбора тактики лечения.

Опухолевая сосудистая инвазия как фактор прогноза при немелкоклеточном раке легкого.

Анистратов П.А., Лазутин Ю.Н., Лаптева Т.О., Сергостьянц Г.З., Айрапетова Т.Г., Пыльцин С.П.
Место работы: *Ростовский научно-исследовательский онкологический институт. Ростов-на-Дону*
e-mail: *pylserg@yandex.ru*

Цель исследования. При раке легкого в образцах удаленной опухоли исследовать инвазию сосудов микроциркуляторного русла путем иммуногистохимического определения экспрессии маркеров: CD34+, мышечный актин, цитокератин, и определить её прогностическое значение.

Материалы и методы. Результаты хирургического лечения, остающегося основным методом при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), вряд ли можно считать удовлетворительными даже при I стадии опухолевого процесса, а при III А стадии заболевания 5-летний рубеж переживают не более 15% радикально оперированных больных. Однако, целесообразность проведения после радикальной операции адъювантного лекарственного лечения при НМРЛ, а также определение показаний к его применению, остаются предметом дискуссий и явно недостаточно исследованы. В этой связи представляет интерес изучение опухолевой сосудистой инвазии, которая наравне со стадией может являться прогностическим фактором для пациентов с НМРЛ, которые были радикально прооперированы. В основу настоящего исследования легли данные о 60 больных IB-IIIA ст. НМРЛ, подвергавшихся радикальному лечению в торакальном отделении ФГБУ РНИОИ.

Гистологическая форма опухоли устанавливалась по международной классификации новообразований МКБ-0. У всех больных был верифицирован НМРЛ: плоскоклеточный у 26 пациентов (43,3%), аденокарцинома у 34 (56,7%). При морфологическом исследовании в образцах опухолевой ткани, полученных от всех 60 больных НМРЛ, особое внимание уделялось изучению васкуляризации опухоли, наличию микроинвазий в кровеносные сосуды и опухолевых эмболов в их просвете, которые оценивались как опухолевая инвазия в микроциркуляторное кровеносное русло. Для оценки опухолевой сосудистой инвазии помимо стандартной окраски гематоксилин-эозином производилось определение экспрессии цитокератина, CD34, Actin Muscle Specific (мышечного актина).

Результаты. Наше исследование показало, что при применении иммуногистохимических методик количество пациентов с выявляемой сосудистой инвазией возрастает с 33% при обычном окрашивании до 58,3% в результате окраски с использованием антитела CD34 к зрелым эндотелиальным клеткам. При этом представляет интерес тот факт, что опухолевая сосудистая инвазия была обнаружена у половины (51,5%) больных с IB ст. НМРЛ и почти у двух третьих (65,5%) пациентов со IIB ст. заболевания, а при IIIA стадии она составила 83,5%.

Для установления прогностической значимости опухолевой сосудистой инвазии нами изучена кумулятивная безрецидивная выживаемость всех больных, вошедших в исследование в зависимости только от этого показателя. Одногодичная безрецидивная выживаемость среди пациентов с микроинвазией равнялась 76%, а без опухолевой микроинвазии – 91%. Двухлетняя безрецидивная выживаемость составила 13% и 37%, соответственно. Таким образом, присутствие в первичной опухоли инвазии в кровеносные сосуды статистически значимо (p=0,0184) на 24% ухудшает результаты лечения.

Выводы. Иммуногистохимическое исследование с использованием CD34, мышечного актина и цитокератина обеспечивает выявление опухолевой микроинвазии в кровеносные сосуды соответственно в 58,3%, 48,3% и 38,3% случаев, против 33% при стандартной окраске гематоксилин-эозином. Инва-

ОНКОХИРУРГИЯ

зия сосудов микроциркуляторного русла достоверно повышает риск рецидива заболевания при I–IIIA ст. НМРЛ на 24% (p=0,0184), при IB ст. на 17% (p=0,1312) по истечении 2-летнего периода наблюдения, что может служить основанием для проведения адъювантного лечения даже при IB стадии рака.

Органосохраняющиеие резекции легкого в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого

Седаков И.Е.[2,1], Попович А.Ю.[2,1], Семикоз Н.Г.[2,1], Ладур А.И.[2], Кондратюк Б.П.[2], Кубышковский А.Л.[2], Зыков Д.С.[2,1]
Место работы: *[1]Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького; [2]Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря, г. Донецк*
e-mail: *balaban-med2@mail.ru*

Цель. Расширить показания к хирургическому и комбинированному лечению местнораспространенного рака легкого, включающей органосохраняющие резекции легкого и химио-лучевую терапию.

Материалы и методы. В Донецком противоопухолевом центре с 2000 года по 2015 год выполнено 153 БРЛ и 446 ПЭ. При Iстадии (T1a, b-T2aN0M0) выполнены 47(35%) операций, II стадии (T2a, b-N1M0, T3N0M0)- 45(33,6%) больным, III стадии (T1a, b-T2a, bN2M0, T3N1–2M0, T4N0–1M0) – 42 (31,3%) больным, IVстадии(T1–4N0–2M)-1(0,7%). Плоскоклеточный рак выявлен у 90 (67,1%) больных, аденокарцинома у 19(14,1%), другие формы рака у 25 (18,7%) больных. Верхнюю лобэктомию справа выполнили 66(49,2%) больным, нижнюю лобэктомию – 3(2,2%), верхнюю билобэктомию – 9(6,7%), нижнюю билобэктомию – 3(2,2%), среднюю лобэктомию – 5(3,7%). Верхние лобэктомии слева выполнены 36(26,9%) больным, нижние лобэктомии – 12(8,9%) больным. 13(8,9%) пациентам выполнены ангиобронхо-пластические операции. Больным с N+ и высоким риском развития рецидива в послеоперационном периоде проводилась химио-лучевая терапия. При IIIA(N2) стадии лечение начиналось с индукционной химиотерапии, в послеоперационном периоде продолжалось химио-лучевое лечение. Мы руководствовались следующими показаниями:

- При T 1–3 N2 и потенциальной возможности выполнения органосохраняющей резекции проводится индукционная ПХТ с последующей повторной оценкой показаний к операции;
- При pT 1–2 N0, расстоянии от линии резекции бронха до края опухоли более 1см., отсутствии опухолевых клеток по линии резекции и дифференцированной опухоли – адъювантная терапия не назначается;
- При наличии опухолевых клеток по линии резекции и/или отступе менее 1 см. от края опухоли и pT 1–2N0 – в адъювантном режиме назначается лучевая терапия на зону анастомоза на линейном ускорителе (РД-1,8Гр., СОД – 40Гр.);
- Во всех остальных случаях назначается адъювантная химио-лучевая терапия:4 курса платиносодержащей ПХТ + лучевая терапия на зону анастомоза, корень легкого, средостение.

Результаты. В 2(1,5%) случаях была клинически выявлена недостаточность швов межбронхиального анастомоза, купированная консервативно. После операции умерли 4(2,7%) больных, в 2 случаях вследствие эмпиемы плевры в результате альвеолярной фистулы, у 1 больного был острый инфаркт миокарда, в 1 случае была ТЭЛА. Послеоперационные осложнения развились у 14 больных (9,5%). Рецидив в зоне межбронхиального анастомоза диагностирован через 8 месяцев у 1 больного – оперирован повторно, выполнена пневмонэктомия. Функциональные результаты после органосохраняющих операций значительно лучше, чем после пневмонэктомии, особенно справа. Максимальная смертность отмечалась в обеих группах на протяжении первых 20 месяцев, затем показатели выживаемости выравнивались, но после БРЛ всегда оставались выше, чем после ПЭ. 3-летняя выживаемость после БРЛ составила 54,2%, после ПЭ-32,0%. 5-летняя выживаемость, соответственно –47,9%, после ПЭ-27,5%.

Заключение. Бронхопластические операции позволяют расширить показания к хирургическому и комбинированному лечению рака легкого, увеличить продолжительность и улучшить качество жизни больных. БРЛ могут быть методом выбора в программе комбинированной терапии больных IA – IIIA стадий заболевания.

Эндоскопическое протезирование опухолевых стриктур верхнего отдела пищеварительного тракта в ургентной хирургической клинике

Стручкова Е.Ю.
Место работы: *ГБУЗ ГКБ№ 52 ДЗМ, г. Москва*
e-mail: *alenka1959@mail.ru*

Цель исследования. Определить эффективность эндоскопического стентирования в паллиативном лечении неоперабельных больных со злокачественными стриктурами верхних отделов ЖКТ в условиях ургентной хирургической клиники и планового онкологического учереждения.

Материалы и методы. Нами проанализированы результаты 160 стентирований пищевода и выходного отдела желудка, из них 138 в плановом порядке и 22 в экстренном порядке.

Результаты. После стентирования во всех случаях устранялась дисфагия, боли в грудной клетке различной интенсивности возникали у 94%больных, Только у 6 пациентов из 160 мы наблюдали миграцию стента, проводили успешную репозицию.

Выводы. Эндоскопическое стентирование является ведущим методом паллиативного лечения больных с опухолевыми стриктурами верхних отделов ЖКТ, осложненных дисфаггией. Имеется тенденция к увеличению медианы выживаемости больных неоперабельным раком пищевода, которым выполнено стентирование опухолевой стриктуры.

Дополнение стентирования лечевой и химиолучевой терапией показывает достоверное увеличение продолжительности жизни пациентов.

Наличие или отсутствие метастазов не оказывает существенноке влияние на тактику паллиативного лечения, в которой ведущее место принадлежит стентированию.

Результаты хирургического лечения рака пищевода в зависимости от варианта эзофагогастропластики и локализации пищеводного анастомоза

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

Цель. Оценить непосредственные результаты хирургического лечения рака пищевода в зависимости от варианта эзофагогастропластики и локализации пищеводного анастомоза.

Материалы и методы. Радикальные операции по поводу рака пищевода (n=631) с внутриплевральным формированием пищеводно-желудочного анастомоза выполнены 470 паци-

ОНКОХИРУРГИЯ

ентам (группа 1), с шейным – 161 (группа 2). При этом для пластики пищевода использовался желудочный стебель: широкий – 517, узкий – 114. В 1-й группе чаще всего использовался широкий желудочный стебель – в 92,8%, во 2-й – узкий желудочный стебель (49,7%).

Результаты. Общая частота послеоперационных осложнений в группах 1 и 2 составила 148 (31,5%) и 86 (53,4%) пациентов соответственно (P<0,001).

Специфические хирургические осложнения из 631 оперированного развились у 119 (18,9%). Из них несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза (НПЖА) диагностирована у 61 (9,7%), некроз эзофагогастротрансплантата НЭГТ – 58 (9,2%). Из них НПЖА в группах 1 и 2 составили 17 (3,6%) и 44 (27,3%) соответственно (p<0,001) и НЭГТ – 42 (8,9%) и 16 (9,9%) (p =0,565).

Частота послеоперационных осложнений была выше при шейной локализации пищеводно-желудочного анастомоза – 86 (53,4%) против 148 (31,5%) с внутриплевральной локализацией (p<0,001). Это объясняется высокой частотой развития в группе 2 НПЖА – 44 (27,3%) против 17 (3,6%) в группе 1 (p<0,001). НЭГТ развивался одинаково часто в группах 1 и 2–42 (8,9%) и 16 (9,9%) соответственно (p=0,565).

60-дневная летальность в 1-й группе составила 81 (17,2%) и во 2-й – 32 (19,9%) (p=0,451). Также не было выявлено значимых различий по показателям послеоперационной 60-дневной летальности по причине НПЖА: 11 (2,3%) и 6 (3,7%) (p=0,150) и по причине НЭГТ – 29 (6,2%) и 9 (5,6%) (p=0,859).

При использовании широкого желудочного стебля показатели частоты развития послеоперационных осложнений составили 140 (32,1%) против 35 (43,2%) (p=0,053) и 60-дневной летальности – 77 (17,7%) против 18 (22,2%) (p=0,331) не различались в зависимости от локализации пищеводного анастомоза (P>0,05). Напротив, формирование узкого желудочного стебля повышало частоту послеоперационных осложнений в группе с шейной локализацией пищеводного анастомоза до 51 (63,8%) против 8 (23,5%) при внутриплевральной локализации анастомоза (p<0,001).

Это объясняется преимущественным использованием для пластики пищевода во 2-й группе именно узкого стебля (p<0,001). Послеоперационная 60-дневная летальность у пациентов с пластикой пищевода узким желудочным стеблем не различалась в зависимости от области формирования пищеводно-желудочного анастомоза: при внутриплевральной локализации – 4 (11,8%), при шейной – 14 (17,5%) (p=0,444).

При сравнительном анализе структуры основных хирургических осложнений в зависимости от типа гастротрансплантата было установлено, что применение узкого желудочного стебля у 114 пациентов сопровождается повышением частоты послеоперационных осложнений до 51,8% против 33,8% в случае использования широкого желудочного стебля у 517 пациентов (p<0,001). НПЖА при узком желудочном стебле наблюдалась в 5 раз чаще, чем при наложении соустья с широким желудочным стеблем – 32 (28,1%) против 29 (5,6%) (p<0,001).

Частота развития некроза проксимального сегмента желудочного стебля не имела значимых различий и составила 8,5% при широком желудочном стебле и 12,3% – при узком стебле (p>0,05). 60-дневная летальность: при использовании широкого желудочного стебля составила 18,4%, при применении узкого стебля – 15,8% (p=0,515). В структуре смертности при развитии НПЖА и НЭГТ показатели 60-дневной летальности при использовании широкого и узкого желудочного стебля были практически одинаковыми: 14,7% и 16,7% при НПЖА и соответственно – 32,6% и 38,9% при НЭГТ.

НПЖА или НЭГТ развились у 119 пациентов. Из них у 59 осложнения имели внутриплевральный характер, а у 60 осложнения протекали на шее. Послеоперационная 60-дневная летальность у пациентов с хирургическими осложнениями составила 46,2%. Этот показатель был выше в группе пациентов с внутриплевральными осложнениями – из 59 пациентов умерло 40 (67,8%) против 15 (25,0%) из 60 пациентов с шейной локализацией анастомотического осложнения (p<0,001). Смертность в группах с внутриплевральными и шейными осложнениями по причине НЭГТ различалась – 29 (49,2%) и 9 (15,0%) (p<0,001), а по причине НПЖА эти показатели не имели значимых различий – 11 (18,6%) и 6 (10,0%) соответственно (p=0,180).

При сравнительном анализе послеоперационной 60-дневной летальности в зависимости от вида хирургического осложнения было установлено, что этот показатель в два раза выше в случае развития НЭГТ – 38 (65,5%) из 58 пациентов против 17 (27,8%) из 61 пациента с НПЖА (p<0,001). НПЖА более благоприятно протекает при локализации анастомоза в области шеи. При шейной локализации анастомоза 60-дневная летальность была ниже – 6 (13,6%) из 44 пациентов против 11 (64,7%) из 17 пациентов при внутриплевральной локализации (p<0,001).

В клинической картине хирургических осложнений с их шейной локализацией патогномоничным симптомом явились признаки нагноения в области цервикальной раны без выраженных проявлений гнойно-септической интоксикации. В группе пациентов с внутриплевральными осложнениями преобладали симптомы общей интоксикации, которые проявлялись в развитии одышки и гипотонии с нарушением водного баланса (сухость в полости рта, потливость, олигурия).

Клиника осложнений при их внутриплевральной и шейной локализациях были следующими: нагноение раны – у 2 (3,4%) и 52 (86,7%) соответственно (p<0,001), одышка – 36 (61,0%) и 15 (25,0%) (p<0,001), гнойное отделяемое по плевральным дренажам – 20 (33,9%) и 4 (6,7%) (p<0,001), гипотония – 27 (45,8%) и 11 (18,3%) (p<0,001), сухость слизистой полости рта – 42 (71,2%) и 26 (43,3%) (p=0,002), олигурия – 8 (13,6) и 0 (0%) (P=0,003), повышенная потливость – 20 (33,9%) и 8 (13,3%) (p=0,008), нарушение сна – 42 (71,2%) и 24 (40,0%) (p=0,001), гипертермия 33 (55,9%) и 22 (36,7%) (p=0,036).

Заключение. Развитие хирургических осложнений определяется в первую очередь вариантом формирования гастротрансплантата (широкий или узкий желудочный стебель), а исход осложнений зависит от локализации пищеводно-желудочного анастомоза. Наиболее благоприятным вариантом формирования трансплантата для пластики пищевода является широкий желудочный стебель, а наиболее безопасной локализацией пищеводно-желудочного анастомоза – шейная. Самым неблагоприятным по риску летального исхода среди сравниваемых хирургических осложнений является некроз эзофагогастротрансплантата.

В случае развития некроза эзофагогастротрансплантата при всех вариантах формирования желудочного стебля и локализации пищеводного анастомоза показатели послеоперационной 60-дневной летальности являются самыми высокими. В тоже время несостоятельность пищеводно-желудочного анастомоза имеет более благоприятный исход в случае шейной локализации. При внутриплевральном расположении несостоятельного пищеводного анастомоза показатели летальности являются сопоставимыми с таковыми при некрозе эзофагогастротрансплантата.

Проведенный анализ позволил определить два основных неблагоприятных фактора у пациентов со специфическими

ОНКОХИРУРГИЯ

хирургическими осложнениями: развитие некроза эзофагогастротрансплантата; внутриплевральная локализация некроза эзофагогастротрансплантата или несостоятельности пищеводно-желудочного анастомоза. Оба фактора характеризуются тяжелой по течению общей системной воспалительной реакцией и более длительными сроками диагностики осложнения. Это в свою очередь приводит к более позднему принятию решения при выборе активной тактики лечения.

Способ тонкокишечной пластики после гастрэктомии с созданием дополненного тонкокишечного «пищеприемника» у больных раком желудка

Седаков И.Е.[1,2], Попович А.Ю.[1,2], Золотухин С.Э.[1,2], Герасименко А.Ю.[2]
Место работы: *[1]Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького; [2]Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря, Донецк*
e-mail: *balaban-med2@mail.ru*

Цель работы. Улучшение функциональных результатов хирургического лечения у больных раком желудка после гастрэктомий.

Материал и методы исследования. В исследование включены 65 пациентов после гастрэктомии у больных раком желудка, которым применен разработанный способ тонкокишечной пластики. Суть разработанного способа состоит в создании пищеводно-тонкокишечного анастомоза с изо- и антиперестальтической активностью (муфтообразный пищеводно-тонкокишечный анастомоз по Г.В. Бондарю), дополненный разработанным тонкокишечным «пищеприемником» в виде широкого межкишечного соустья длинной 15–17см. Контрольную группу составили 68 больных, которым выполнена гастрэктомия с антирефлюксным муфтообразным пищеводно-тонкокишечным анастомозом и поперечно-продольным межкишечным соустьем по Брауну. Исследуемая и контрольная группа были идентичны по основным прогностическим признакам. по основным прогностическим признакам. Средний вораст больных исследуемой групы составил 65±6,25 года, контрольной– 68±7,75 года,. Наиболее частой локализацией опухоли в обеих группах явился антрально-пилорический отдел – 21(32,3%) и 22(32,3%) соответственно в исследуемой и контрольной группах. Наиболее часто местная распространенность опухоли соответствовала критерию Т 3–45(69,3%) и 45(66,2%). Комбинированное и комплексное лечение проведено 46 (70,8%) пациентам исследуемой группы. В контрольной группе этот показатель состави 45 (66,2%) больных.

Результаты. Послеоперационные осложнения отмечены в 11 случаях (16,2%) к исследуемой и в 12(17,6%) в контрольной группах. Клинические проявления рефлюкс-эзофагита в исследуемой группе составили 3(4,6%) случаев, в контрольной – 7(10,3%) наблюдений. Клинические проявления демпинг-синдрома в исследуемой группе составили 4(6,1%) случаев, в контрольной – 8(11,7%) случаев. Дисфагия разной степени имела место у 5(7,7%) больных исследуемой группы, и 9 (13,2%) контрольной. В исследуемой группе с формированием тонкокишечного резервуара отмечено увеличение веса на уровне 5,1%, тогда как в контрольной группе дооперационный вес не был достигнут ни в одном случае.

Заключение. Использование разработанного способа муфтообразного пищеводно-кишечного анастомоза позволяет исключить несостоятельность его швов из-за повышенной его надежности; тонкокишечная муфта, которая используется в анастомозе, позволяет надежно защитить пищевод от рефлюкса в него тонкокишечного содержимого, а дополнительный тонкокишечный резервуар с изо- и антиперестальтической активностью выполняет резервуарную функцию удаленного желудка.

Клинический опыт выполнения различных вариантов панкреатодигестивных анастомозов при панкреатодуоденальной резекции

Колесников Е.Н., Кожушко М.А., Кит О.И., Харин Л.В., Трифанов В.С.
Место работы: *Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, г. Ростов-на-Дону*
e-mail: *kharinleonid@gmail.com*

Цель исследования. Изучение наиболее безопасного варианта панкреатодигестивного анастомоза при панкреатодуоденальной резекции (ПДР), в том числе и при резекциях магистральных сосудов.

Материалы и методы. Были изучены результаты лечения 252 пациентов, различного пола и возраста, перенесших ПДР по поводу рака периампулярной области. Среди них 14 пациентам выполнялись резекции магистральных сосудов. Способы реконструкции включали в себя наложение панкреатоеюноанастомоза или панкреатогастроанастомоза. Первичной конечной точкой исследования являлось определение частоты развития панкреатических свищей (ПС) типа В и С, в соответствии с критериями ISCPF.

Результаты. Развитие ПС типа В и С встречалось значительно чаще в группе панкреатоеюноанастомоза (7,4% против 0,5%; ($P < 0,05$)) кроме того, общая частота послеоперационных осложнений была выше в группе панкреатоеюноанастомоза (76,6% против 37,3% ($P < 0,01$)), и была представлена в основном осложнениями 2–3 степени тяжести, которые часто требовали повторных вмешательств. В группе панкреатогастроанастомоза послеоперационные осложнения встречались 1–2 степени тяжести и купировались консервативно.
При выполнении резекций магистральных сосудов выполнялось наложение панкреатогастроанастомоза, развития ПС и осложнений 3–4 степени тяжести у данных пациентов не было.

Выводы. В нашем исследовании выполнение панкреатогастроанастомоза показало большую безопасность и не сопровождалось развитием тяжелых послеоперационных осложнений, в том числе и при резекции магистральных сосудов.

Эффективность плановой хирургии колоректального рака у пациентов старческого возраста

Юрова М.В., Маркарьян Д.Р.
Место работы: *ФГБОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, клиника колопроктологии и малоинвазиной хирургии, г. Москва*
e-mail: *hi5melisa@gmail.com*

Введение. Колоректальный рак в настоящее время прочно занимает лидирующие позиции в заболеваемости и смертности в развивающихся странах. Несмотря на активное развитие современных технологий комбинированного лечения рака данной локализации – с применением лучевой и химиолучевой терапии – хирургический метод остается основным в лечении данной нозологии. Одновременно с этим современное общество демонстрирует неуклонное увеличение продолжительности жизни и, соответственно, общее старение популяции. Указанные особенности привели к значительному увеличению среди больных колоректальным раком пациен-

ОНКОХИРУРГИЯ

тов старческого возраста. Так, более 40% случаев колоректального рака диагностируется у лиц старше 75 лет.

Основными особенностями таких пациентов являются, как правило, выраженная коморбидность и снижение функциональных резервов организма – астенизация. Эти особенности, согласно мнению современных исследователей, значимо повышают периоперационные риски, особенно при выполнении обширных вмешательств, к которым относятся операции при колоректальном раке. Решение о возможности выполнения радикального хирургического вмешательства в подавляющем большинстве случаев в российской колопроктологической практике принимается хирургом единолично. Зачастую это приводит к субъективному преувеличению периоперационных рисков на основании заблуждения о непосредственном влиянии возраста пациента на развитие осложнений.

Цель. Оценка эффективности лечения КРР у больных старческой возрастной группы (75 лет и старше), определение факторов риска периоперационных осложнений и послеоперационной летальности.

Методы. Проведен ретроспективно-проспективный анализ базы данных пациентов, оперированных по поводу первичного КРР в период с апреля 2006 года по май 2014 года. Выделено 122 пациента старческого возраста, средний возраст 79 лет (75–95 лет). На дооперационном этапе все пациенты оценивались мультидисциплинарной командой (хирург, реаниматолог, анестезиолог, кардиолог, невролог, при необходимости эндокринолог, сосудистый хирург, пульмонолог).

При выявлении значительной дисфункции органов и систем или декомпенсации хронических заболеваний проводилась консервативная терапия, после чего повторно принималось решение о возможности выполнения и объеме хирургического вмешательства. С целью оценки степени коморбидности пациента на дооперационном этапе и риска периоперационных осложнений, использовали индекс коморбидности Charlson и шкалу оценки физиологического статуса ASA. Для прогнозирования послеоперационной (30-дневной) летальности применяли шкалу CR-POSSUM, модифицированную специально для больных колоректальным раком.

Результаты. средний показатель индекса Charlson, с учетом возраста пациента, составил 7,5 (4–11). 82% больных были классифицированы по шкале ASA≥3. Прогнозируемая послеоперационная летальность (Cr-POSSUM) составила 13,2%. Качество жизни больных в послеоперационном периоде оценивалось косвенно – по шкалам ежедневной самостоятельной активности пациента и независимости от окружающих (ADL, IADL).

Продолжительность предоперационной консервативной терапии составила 12,7 дня, одиннадцати больным с целью нормализации сердечного ритма (9%) произведена установка временного электрокардиостимулятора. У 106 пациентов (87%) выполнена радикальная резекция ободочной или прямой кишки с формированием первичного межкишечного анастомоза, у 11(9%) – брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, у пяти больных – операция Гартмана. Послеоперационные осложнения, развились у 66 (54%) больных (несостоятельность анастомозов, острые язвенные поражения желудка и 12 перстной кишки, нагноение операционной раны, аритмии и пр.). Фактическая 30-дневная послеоперационная летальность составила 4,9%, кумулятивная 5-летняя выживаемость – 67,3±5,6%, канцер-специфическая – 77,1±4,4%. При анализе степени повседневной зависимости больных от окружающих в послеоперационном периоде было выявлено, что не более 27% больных испытывали частичную зависимость от родственников, и только 4% демонстрировали полную зависимость.

Заключение. Мультидисциплинарный подход к лечению колоректального рака у больных старческого возраста позволяет добиться удовлетворительного уровня летальности (4,9% при прогнозируемом 13,2%) и высоких показателей 5-летней выживаемости у подавляющего большинства пациентов. Хронологический возраст больного изолировано не является предиктором грозных послеоперационных осложнений и не должен рассматриваться, как фактор риска послеоперационной летальности и инвалидизации, при условии возможности всесторонней оценки периоперационных рисков и их коррекции.

Результаты внедрения ускоренной послеоперационной реабилитации при раке ободочной кишки: правосторонняя гемиколэктомия как модель воздействия

Кочатков А.В.
Место работы: *ФГАУ «ЛРЦ» МЗ РФ, г. Москва*
e-mail: *7510803@gmail.com*

Во многих клиниках мира ускоренная послеоперационная реабилитация и концепция «fast track» уже перестала рассматриваться как экспериментальное направление. В нашей стране она также должна стать частью рутинной практики.

Цель исследования. Анализ собственного опыта внедрения принципов ускоренной послеоперационной реабилитации при раке ободочной кишки.

Материалы и методы. За период с 2009 по 2015 года включительно в отделении хирургической онкологии ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России выполнено 158 операций на правой половине ободочной кишки. Больные разделены на 2 группы. 1 группа – 34 пациента (13 (38,2%) больных старческого возраста), оперированные с 2009 по 2013 и 2 группа – с 2014 по 2015 года, включительно. В группу 2 включено 86 пациентов (34 (39,5%) пациента в возрасте 75 лет и старше). В группах 1 и 2 медиана возраста составила 71±7 и 73±7 лет; гендерное распределение – 65:35 и 67:33 (% жен: муж); медиана ИМТ 25±4 и 27±5 кг/м^2; доля лапароскопических операций 29 и 42%; морфологическая стадия I – 6 и 12%, II – 24 и 34%, III – 41 и 38%, IV – 29 и 14%, соответственно. Сопутствующие заболевания диагностированы у 91 и 81%: сердечнососудистые заболевания 68 и 64%, сахарный диабет 26 и 13%, заболевания органов дыхания 15 и 12% больных групп 1 и 2, соответственно.

Вне зависимости от хирургического доступа, все оперативные вмешательства выполнялись по «стандартному протоколу» с высоким лигированием и пересечением соответствующих артерий и вен и выполнением лимфодиссекции в объеме D3 и/или D2. При стандартных лапароскопических операциях препарат удаляли через поперечный доступ над лоном. Периоперационное ведение больных осуществляли в соответствии с внутренними протоколами, а течение послеоперационного периода и тяжесть осложнений стратифицировали в соответствии с классификацией D. Dindo, P. Clavien.

Критериями для выписки из стационара считали: адекватное обезболивание пероральными НПВС, отсутствие тошноты и рвоты, возможность полноценно принимать суточный рацион пищи, обычная физическая активность, отсутствие гипертермии, нормальные лабораторные показатели, а также

ОНКОХИРУРГИЯ

согласие пациента. Состояние всех больных (группы 2) контролировали по телефону через 2, 10 и 30 суток.

Результаты. В группах 1 и 2 длительность операции составила 185±82 и 165±48 мин; объем кровопотери – 100±96 и 50±140 мл; легкие послеоперационные осложнения (I–II ст.) развились у 12 и 17%, тяжелые осложнения (III–V ст.) – у 33 и 13% больных; госпитальная летальность – 12 и 1%; а медиана послеоперационного койко-дня, 10±12 и 7±10 сут, соответственно. При анализе результатов обращает на себя внимание, что, несмотря на большую медиану ИМТ, удалось не только снизить среднюю продолжительность операций, но и добиться статистически значимого уменьшения показателей летальности и тяжелых осложнений. Средняя продолжительность послеоперационного койко-дня в группе исследования уменьшилась на 3 суток.

Уже в день операции больные должны находиться не менее 2 часов, а на следующие сутки не менее 6 часов вне постели. Постельный режим увеличивает инсулинорезистентность и потерю мышечной массы, снижает вентиляцию легочной ткани, а, следовательно, и тканевую оксигенацию, повышает риск развития тромбоэмболии. Именно с внедрением в каждодневную практику отделения операций без предшествующей механической подготовки кишечника, раннего питания через рот и ранней активизации мы связываем отмеченное в нашей работе снижение числа тяжелых послеоперационных осложнений и летальных исходов.

Выводы. Применение стандартизированного протокола периоперационного ведения пациентов пожилого и старческого возраста, перенесших правостороннюю гемиколэктомию, позволило значительно уменьшить число тяжелых послеоперационных осложнений и летальных исходов. Считаем оправданным рутинное применение этого подхода в данной группе пациентов.

ПОСТЕРЫ

СОДЕРЖАНИЕ

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ 243

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ 253

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА 258

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ . . .263

ОНКОПСИХОЛОГИЯ И СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ 268

ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ 275

РАК ЛЕГКОГО 288

НЕЙРООНКОЛОГИЯ 297

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ 308

САРКОМЫ 310

ОНКОУРОЛОГИЯ 310

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ 311

ОНКОГЕНЕТИКА И ПАТАНАТОМИЯ 317

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ 323

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ 331

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ 336

МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ 338

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

Чернов В.И.[1,2], Синилкин И.Г.[1,2], Медведева А.А.[1,2], Зельчан Р.В.[2], Ляпунов А.Ю.[1,2], Брагина О.Д.[1,2], Чернышова А.Л.[1], Дорошенко А.В.[1], Слонимская Е.М.[1], Скуридин В.С.[2], Чойнзонов Е.Л.[1,2]

Место работы: *[1] Томский НИМЦ, Россия, г. Томск, [2] Томский политехнический университет, Россия, г. Томск*

e-mail: *chernov@oncology.tomsk.ru*

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

Материалы и методы. Фармакокинетика и функциональная пригодность РФП 99mTc-Алотех и 99mTc-фитатный коллоид исследовалась в на 56 белых крысах после подкожной иньекции препаратов в I межпальцевой промежуток правой задней конечности в дозе 30 МБк.

По результатам радиометрических и сцинтиграфических исследований определяли % аккумуляции препарата в паховом лимфатическом узле и месте инъекции. В клиническое исследование включено 64 больных раком молочной железы (РМЖ) (T1–2NXM0) и 35 больных раком шейки матки (РШМ) (T1a-2бNXM0), находившихся на стационарном лечении в Томском НИИ онкологии.

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

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

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

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

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

Обследование пациенток с РМЖ показало, что в случае применения 99mTc-Алотеха (n=34), как по данным ОФЭКТ, так и по результатам интраоперационной радиометрии было обнаружено 37 СЛУ, которые, как правило, визуализировались в подмышечной области (98,4%). При использовании 99mTc-фитатного коллоида (n=30), СЛУ были выявлены у 27 пациенток. Уровень накопления 99mTc-Алотеха в СЛУ составила 7–11% по данным ОФЭКТ и 17–31% по данным интраоперационной радиометрии. Для 99mTc-фитатного коллоида процент аккумуляции в СЛУ колебался от 1,5–2% для ОФЭКТ до 4–7% для радиометрического измерения.

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

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

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

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

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

Хамитов А.Р., Исмагилов А.Х.

Место работы: *ГБОУ ДПО «Казанская государственная медицинская академия» Минздрава России*

e-mail: *khamitovayrat@gmail.com*

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

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

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

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

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

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

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

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

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

Таким образом, при опухоли менее 3 см, расположенной на глубине более 0,46±0,2 см, или при более 3 см, расположенной на глубине более 1,66 см, следует начать подкожную мастэктомию из эстетически приемлемой зоны. В ходе операции следует взять резекционную линию подкожно-жировой клетчатки в проекции опухоли со стороны сохраненного кожного лоскута. При обнаружении опухолевых клеток в гистологическом препарате, следует иссечь проекционный лоскут кожи, при отсутствии – продолжить операцию.

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

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

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

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

Место работы: *ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий», г. Санкт-Петербург*

e-mail: *dr.maslyukova@mail.ru*

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

Материалы и методы. В исследование были включены дозиметрические планы лучевой терапии (ЛТ) 20 пациенток РМЖ с левосторонней локализацией. Для каждого исследуемого случая были рассчитаны 8 3-D дозиметрических плана на основе трех серий КТ-сканов без использования внутривенного контрастирования (РОД-3Гр, СОДфиз 42Гр – на молочную железу; в случае включения над и подключичных лимфатических узлов ЛУ СОДфиз – 39 Гр.):

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

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

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

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

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

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

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

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

Ходорович О. С., Солодкий В. А.
Место работы: *ФГБУ РНЦРР Минздрава РФ*
e-mail: *khodorovich-o@mail.ru*

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

Материалы и методы. Для оценки затрат при каждой тактике ведения пациентов построено пять моделей (древо решений), предусматривающих следующие состояния здоровья: отсутствие болезни, первичное заболевание, рецидив, ремиссия или смерть. По результатам моделирования выполнен клинико-экономический анализ использования профилактических хирургических вмешательств по сравнению с тактикой «наблюдение». В качестве критерия эффективности использовано число лет сохраненной жизни. Оценка затрат проведена с позиции медицинского учреждения. Горизонт моделирования – возраст с 25 до 70 лет.

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

Заключение.

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

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

Анохин А. С., Бисеров О. В., Соловьев В. И., Семкина Е. Н.
Место работы: *ГБУЗ КО «КООКД», г. Калуга, Россия; ОГБУЗ «СООКД», г. Смоленск, Россия; ГБОУ ВПО СГМА Минздрава России, г. Смоленск, Россия*
e-mail: *ex1771@inbox.ru*

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

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

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

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

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

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

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

Маслюкова Е.А., Корытова Л.И.
Место работы: *ФГБУ Российский научный центр радиологии и хирургических технологий, г. Санкт-Петербург*
e-mail: *dr.maslyukova@mail.ru*

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

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

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

Результаты. При исследование ALDH1 количество окрашенных клеток меньше 1% – относили к группе с низким содержанием ALDH1 (низкий) – (группа 1), больше 1% – с высоким содержанием стволовых опухолевых клеток ALDH1 (высокий) – (группа 2), В группу 1 вошли 73, в группу 2–34 пациентки.

Опухолевые клетки, с экспрессией OPG, окрашивались коричневым цветом. Экспрессия более чем в 50% клеток расценивалась как высокая, менее 50% – низкая.

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

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

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

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

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

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

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

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

Выводы. Регрессионная модель прогнозирования трехлетней выживаемости позволила доказать значимость новых иммуногистохимических прогностических маркеров, таких как, селективный маркер стволовых опухолевых клеток – альдегиддегидрогеназа 1, а также рецептор активации нуклеарного фактора-kB. В очередной раз показали свою значимость такие характеристики опухоли, как пролиферативная активность (Ki-67) и наличие рецепторов к эстрогену и прогестерону. С высокой степенью прогностической значимости показало себя наличие регионарного распространения опухоли.

Т.о. новые прогностические маркеры RANK и селективный маркер стволовых опухолевых клеток – ALDH1, наряду с уже известными признаками позволяют сформировать новую регрессионную модель, предсказывающую вероятность смерти от РМЖ в первые три года болезни.

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

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

Место работы: *ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск*

e-mail: *uliana.bagina@gmail.com*

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

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

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

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

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

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

Индекс Ki-67 в иммуногистохимических подтипах инвазивного рака молочной железы

Александр А.Б.[1], Юлия М.Б.[1,2], Сергей В.С.[1,2]

Место работы: *[1] ГАУЗ СО Институт медицинских клеточных технологий Минздрава Свердловской области (г. Екатеринбург); [2] ФГБОУ ВО Уральский государственный медицинский университет Минздрава России (г. Екатеринбург)*

e-mail: *yulkat@bk.ru*

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

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

Определение экспрессии HER-2/neu на клетках опухоли осуществлялось с помощью моноклональных антител Ventana anti-Her/2neu 4B5 Rabbit Monoclonal primary Antibody (Ventana, USA), рецепторов эстрогена и прогестерона на ядрах клеток опухоли – с помощью моноклональных антител Confirm anti- Estrogen Receptor (SP1), Monoclonal Rb Anti-Progesterone Receptor (SP2) (Spring, USA). Уровень пролиферативной активности оценивали по ядерному индексу пролиферации клеток опухоли – Ki-67. По процентному отношению числа окрашенных ядер клеток карциномы к неокрашенным судили о пролиферативной активности исследуемой опухоли. В каждом случае оценивали не менее 600 опухолевых клеток.

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

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

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

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

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

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

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

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

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

Применение сетчатого эспланта при пластических операциях на молочной железе

Козлов С. В.

Место работы: *Самарский государственный медицинский университет г. Самара*

e-mail: *m9277477577@mail.ru*

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

Материалы и методы. В 2015 году 52 больным I–II стадией РМЖ после радикальной мастэктомии с сохранением соскового-ареолярного комплекса выполнялась реконструкция молочной железы имплантом с использованием синтетического эксплантa, вшиваемого между субмаммарной складкой и осеченной от нее большой грудной мышцей. Показаниями к использованию послужили птоз молочных желез 1–2 степени и объем молочной железы более 300 мл. Мобилизация передней зубчатой мышцы для укрытия импланта выполнена четырем больным при расположении опухоли в нижне-наружнем квадранте. Первым этапом фиксировали сетку к складке, начиная от медиального края отдельными узловыми швами. Далее размещали имплант и сшивали сетку по краю большой грудной мышцы отдельными матрацными швами. Нижний мастэктомический лоскут отдельно фиксировали к сетке. Дренажи удаляли на 4–6 сутки при объеме отделяемого менее 50 мл. У всех больных были установлены высокопрофильные протезы: 200–300 мл у 25 больных, 300–400 мл – у 20, 400–500 мл у 6.

Результаты. Ранних послеоперационных осложнений не было. Лимфорея в области эксплантa к 14 суткам составляла в среднем 20 мл и обычно прекращалась через 2 недели. У одной больной произошла протрузия протеза на 2-м месяце на фоне курсов химиотерапии в связи с расположением кожного рубца непосредственно над сетчатым эксплантом. Эстетические результаты через 6–24 месяцев после завершения хирургического лечения наблюдались как отличные (n=18), хорошие (n=8), удовлетворительные (n=10). У восьми больных удалось восстановить птоз молочной железы, достигнув значительной симметрии без вмешательства на противоположной железе. Ни у одной пациентки не зарегистрировано формирование фиброзной капсулярной контрактуры 3–4 степени, напротив, отмечалась выраженная подвижность импланта в сравнении с больными, у которых выполнено полное мышечное укрытие эндопротеза.

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

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

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

Место работы: *[1]ФГБУ Алтайский филиал «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Минздрава РФ, г. Барнаул; [2]КГБУЗ «Алтайский онкологический диспансер», г. Барнаул*

e-mail: *Anatolij0199@yandex.ru*

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

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

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

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

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

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

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

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

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

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

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

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

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

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

Бровкина О.И.[1], Гордиев М.Г.[2], Шигапова Л.Х.[3], Дружков М.О.[2], Шагимарданова Е.И.[3], Еникеев Р.Ф.[2], Ходырев Д.С.[1], Гусев О.А.[3,4], Никитин А.Г.[1]

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

e-mail: *brov.olia@gmail.com*

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

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

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

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

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

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

Таблица 1

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

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

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

Таблица 2

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

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

С помощью метода NGS появилась возможность выявить редкие мутации, характерные для татарского этноса, что дает возможность исследовать обнаруженные мутации с помощью секвенирования по Сэнгеру у родственников пациенток.

Выводы. В результате проведенного NGS анализа 56 пациенток с наследственных РМЖ татарской национальности было выявлено 16 мутаций в генах BRCA1/BRCA2 (28%). Использование только коммерческих ПЦР наборов для определения мутаций в генах BRCA1, BRCA2 у татарских пациенток приводит к большому количеству ложноотрицательных результатов, поэтому при отсутствии мутаций по результатам ПЦР-анализа рекомендуется проводить для данных пациенток анализ с помощью NGS.

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

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

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

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

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

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

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

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

Эффективность химиотерапии**	Соотношение уровней экспрессии генов ATP1A1 / ATP1A2 злокачественной ткани молочной железы**
Хорошая эффективность (полный регресс)	36
Средняя эффективность (частичный регресс)	74
Плохая эффективность (отсутствие регресса или прогрессирование)	115

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

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

Заключение. В нашей работе на основании анализа дифференциальной экспрессии генов ATP1A1 и ATP1A2 было показано, что соотношение данных изоформ может обладать предиктивным значением для цитостатической терапии, а также статистически достоверно различается между опухолями различных молекулярно-генетических подтипов. Согласно уже имеющимся данным, Альфа-2 изоформа Na+/K+- АТФазы более активна (Km (АТФ) для альфа-2 изоформы примерно в 3 раза меньше, чем для альфа-1 изоформы) и эффективно работает при меньшем уровне АТФ, чем альфа-1 изоформа. При этом, согласно литературным данным, злокачественные клетки обладают пониженным значением трансмембранного потенциала по сравнению с нормальными.

Возможной причиной повышения уровня экспрессии гена ATP1A1 и понижения экспрессии гена ATP1A2 может быть попытка нахождения злокачественной клеткой оптимального баланса для поддержки трансмембранного потенциала на минимально необходимом уровне в условиях дефицита АТФ. Тем самым, сдвиг в экспрессии может объясняться «экономией» энергии в условиях быстрого роста. Полученные данные говорят о целесообразности дальнейшего экспериментального изучения роли Na+/K+- АТФазы в патогенезе злокачественных опухолей.

Работа выполнена при поддержке Министерства образования и науки Российской Федерации (Уникальный идентификатор прикладных научных исследований: RFMEFI60414X0070).

Коэкспрессия эстрогеновых рецепторов α и β в клетках рака яичников как потенциальный предиктивный маркёр чувствительности к гормонотерапии

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

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

Цель. В последние годы возродился интерес к гормональному лечению рака яичников и изучению роли эстрогеновых рецепторов (ЭР) в прогнозе этого заболевания. В клинических исследованиях по оценке тамоксифена и ингибиторов ароматазы при лечении распространённого рака яичников показано, что эффективность гормональной терапии практически идентична с эффективностью этих препаратов при лечении метастатического рака молочной железы. Однако в отличие от рака молочной железы, вопрос о предиктивных маркёрах ответа на гормональную терапию рака яичников до настоящего времени остаётся не решенным. В предыдущих работах авторов при сравнительной количественной оценке уровня и интенсивности экспрессии эстрогеновых рецепторов разных типов было показано, что показатели выраженности экспрессии ЭРβ в ткани рака яичников существенно превышают таковые для ЭРα, при этом в ряде опухолей выявлена экспрессия α и β рецепторов. Принимая во внимание информацию о разной роли ЭРα и ЭРβ в регуляции опухолевого роста – как стимуляторов и, наоборот, – как ингибиторов пролиферации опухолевых клеток, мы попытались выяснить, что означает выявление в опухоли одновременно ЭРα и ЭРβ. Это экспрессия разных маркеров в разных клетках опухолевого образования или ЭРα и ЭРβ коэкспрессируются в одной и той же клетке? Это принципиально важный фундаментальный вопрос, ответ на который позволит в дальнейшем более точную клиническую оценку прогностической значимости экспрессии ЭРα и ЭРβ в ткани рака яичников.

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

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

Результаты.

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

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

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

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

Гордиев Марат Гордеевич
Место работы: *ГАУЗ «РКОД» МЗ РТ, г. Казань*
e-mail: *marat7925@gmail.com*

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

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

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

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

Материалы и методы. Методом секвенирования нового поколения (NGS) были проанализированы гены у 24 четырех пациенток с наследственным РМЖ. В генетический анализ вошли как гены BRCA1 и BRC2, так и основные гены систем репараций: CHEK1, CHEK2, ATM, FANCI, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD54L, RAD51D,, CHEK2, CDK12, FANCJ/BRIP1, PPP2R2A, BARD1, XRCC3.

Критерии влечения были следующими: молодой возраст возникновения РМЖ (до 40 лет), отягощенный семейный анамнез (наличии одного и более РМЖ или РЯ у родственниц первой или второй линии родства), самоидентификация больных к татарскому этносу (не менее чем в двух поколениях в роду все родственники должны принадлежать к татарскому этносу). ДНК из лейкоцитов периферической крови выделялось с помощью набора NucleoSpin tussue kit (Macherey Nagel). Подготовка библиотек для секвенирования осуществлялась с помощью NimblGen SepCapEZ Choice (Roche). Секвенирование проводилось на приборе Illumina Miseq. Картирование прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19) проводилось при помощи алгоритма BWA-MEM, качество выравнивания, обогащения и покрытия целевых регионов проверялось с помощью BAMQC и NGSrich.

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

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

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

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

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

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

Ольга Г. Г.[1,2], Пупкова Е. Э.[2], Базулина Л. М.[2], Лазарев А. Ф.[1 2]
Место работы: *[1]Алтайский филиал ФГБНУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина; [2]КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»*
e-mail: *cytolakod@rambler.ru*

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

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

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Мультипланарная МРТ в стадировании рака эндометрия

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

Место работы: *РНЦРХТ, ЛДЦ МИБС им. С.М. Березина*

e-mail: *vsharakova@mail.ru*

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

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

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

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

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

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

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

Результаты. Наиболее часто была диагностирована Т 1 стадия в 63,6% случаев. Результаты магнитно-резонансной томографии в определении Т-стадии соответствовали результатам патоморфологического исследования в 88% случаев. Наиболее часто диагностические трудности возникали при диагностике стадий Т 1a, T1b. Т 2 стадия была выявлена в 18,2% случаев, в 16,9%% случаев диагностирована стадия Т 3, 1,3% была выявлена 4 стадия.

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

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

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

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

Иммуногистохимическая оценка пограничных опухолей яичников

Покуль Л.В., Порханова Н.В., Цаплина Н.Н.
Место работы: *Краснодарский краевой клинический онкологический диспансер, Россия*
e-mail: *Tkachenkonatali@yandex.ru*

Пограничные опухоли (ПО) занимают особое положение – промежуточное между доброкачественными и злокачественными и чаще протекают вполне благоприятно, но в ряде случаев могут распространяться имплантационно по серозным оболочкам и рецидивировать, а иногда даже метастазировать. Основной морфологической характеристикой данных новообразований является наличие железистой пролиферации без стромальной инвазии.

Цель исследования. Изучить особенности экспрессии рецепторов эстрогеновых гормонов и маркера пролиферации Ki 67 в ткани пограничных опухолей опухолей яичников.

Материалы и методы исследования. Материалом настоящего исследования послужил операционный материал 187 случаев различных форм эпителиальных опухолей яичников (ОЯ). Выделены три группы наблюдения. В первую вошли 59 больных с серозными пограничными цистаденофибромами яичников, во вторую – 47 больных с муцинозными пограничными цистаденофибромами яичников. Группа III (n=81) сформирована из пациенток с доброкачественными цистаденофибромами и аденофибромами яичников.

Средний возраст пациенток составил 32,04±0,52 (σ=7,16).

Всем больным проведена морфологическая оценка удаленного макропрепарата и иммуногистохимическая оценка экспрессии рецепторов стероидных эстрогенов гормонов и Ki 67 в ткани опухоли. Исследование экспрессии рецепторов α-эстрогенов, β-эстрогенов и Ki 67 с раздельной оценкой интенсивности и количества окрашенных клеток проведено с использованием моноклональных антител производства Dako, DBS, LabVision на парафиновых срезах по стандартной методике с предварительной демаскировкой антигенов в ЭДТА.

Результаты. Обнаружена высокая экспрессия эстрогеновых рецепторов α и β (ЭРαβ) в серозных пограничных опухолях яичников (Мср. гр I = 9,69±0,28) у пациенток составивших группу I. У данной когорты пациентов в соответствии с ростом риска возникновения рецидива и малигнизации возрастала и реакция на эстрогеновые рецепторы.

У больных группы женского здоров II с муцинозными пограничными опухолями яичников уровень экспрессии рецепторов стероидных гомонов был высоким, однако на достоверно меньшем уровне, чем у респондентов группы I: Мср. гр II = 7,12±0,13, т.е. t=9,14, p<0,001. В строме и гранулезе доброкачественных цистаденом яичника уровень суммарной экспрессии эстрогеновых рецепторов присутствовала, но находилась на минимальных пороговых уровнях, что рассматривалось как вариант нормальной экспрессии: Мср. гр III = 3,4±0,24.

Экспрессия Ki67 увеличивалась прямо пропорционально пролиферативной активности овариальных опухолей, со следующими особенностями: в серозных и муцинозных ПО уровень экспрессии составил суммарно 20%. При этом экспрессия Ki67 в группе сравнения достигала 7%.

Выводы. Таким образом, данные экспрессии рецепторов стероидных эстрогеновых гормонов и маркера пролиферации Ki 67 в тканях ПО свидетельствуют о преобладании пролиферативных изменений в тканях пограничных цистаденофибром по сравнению с доброкачественными эпителиальными опухолями без признаков атипии. При этом наибольшая экспрессия характерна для серозных опухолей.

Клинико-морфологические факторы прогноза рака тела матки I стадии

Чулкова С.В.[1,2], Галаева З.М.[2], Егорова А.В.[2], Петерсон С.Б.[2]
Место работы: *[1] НИИ клинической онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, г. Москва; [2] ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.Н. Пирогова Минздрава РФ, г. Москва*
e-mail: *chulkova@mail.ru*

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

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

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

Седаков И.Е.[1,2], Попович А.Ю.[1,2], Золотухин С.Э.[1,2], Белецкий С.Г.[1], Донец В.Л.[2]

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

e-mail: *balaban-med2@mail.ru*

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

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

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

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

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

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

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

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

Брахитерапия рака тела матки в послеоперационном периоде

Усманова Л.Ш., Козлов О.В., Кравец О.А., Кузнецов М.А., Федянина А.А., Нечушкин М.И.
Место работы: *РОНЦ им. Н.Н. Блохина МЗ РФ*
e-mail: *mila220567@mail.ru*

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

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

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

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

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

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

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

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

Иванцов А.О., Клещёв М.А., Городнова Т.В., Соколенко А.П.
Место работы: *ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова Минздрава России, г. Санкт-Петербург*
e-mail: *shurikiv@mail.ru*

Цель. Оценка предиктивных возможностей морфологического исследования при изучении BRCA-позитивных резидуальных опухолей яичника после платина-содержащей неоадъювантной химиотерапии.

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

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

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

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

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

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

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

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

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

Характеристика показателей системы ПОЛ-АО защиты у больных колоректальным раком

Добровольская М.М., Матвеева И.И., Свиридова С.П.
Место работы: *ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, г. Москва, Россия*
e-mail: *marina.dobrovolskaya.1975@mail.ru*

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

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

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

Содержание оксида азота (NOx) определяли при помощи реактива Грисса микропланшетным методом на аппарате Multiskan Spectrum Microplate Spectrophotometr (Финляндия) при длине волны 546нм, и результаты выражали в мкМ. Содержание Cu/ZnСОД измеряли тест-набором для иммуноферментного анализа, который основан на фотометрии ферментного комплекса, образованного при связывании молекул СОД с пероксидазным конъюгатом моноклональных антител. Интенсивность окраски измеряли при длине волны 450нм микропланшетным методом на аппарате Multiskan Spectrum Microplate Spectrophotometr. Уровень МДА определяли общепринятым методом, основанным на образовании окрашенного триметинового комплекса, содержащего одну молекулу МДА и две молекулы тиобарбитуровой кислоты, и измеряли его содержание при длине волны 532 нм на спектрофотометре «Beckman DU-650».

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

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

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

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

Станоевич У.С., Боженко В.К., Захаренко М.В., Гончаров С.В., Солодкий В.А.
Место работы: *ФГБУ Российский научный центр рентгенорадиологии МЗ РФ. г. Москва*
e-mail: *8158791@gmail.com*

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

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

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

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

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

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

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

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

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

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

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

e-mail: *a_meshcheryakov@mail.ru*

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

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

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

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

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

Комбинированные резекции толстой кишки и мочевого пузыря

Башеев В.Х.[1,2], Балабан В.В.[1,2], Золотухин С.Э.[1,2], Мутык М.Г.[2], Мотрий М.О.[2]

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

e-mail: *balaban-med2@mail.ru*

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

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

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

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

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

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

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

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

Место работы: *[1]Тюменский государственный медицинский университет; [2]Больница Медицинского центра Управления Делами Президента Республики Казахстан; [3]ГКП на ПХВ «Онкологический центр» акимата г. Астаны*

e-mail: *nkseidalin@mail.ru*

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

Результаты. Проведен анализ результатов 19111 сигмоидоскопий при проведении скрининговой программы (г. Тюмень РФ, 201–2014 гг.), у целевой группы с наличием в анамнезе хронической, предопухолевой патологии и поведенческих факторов риска для развития опухолей сигмовидной и прямой кишок. Обследовано: 14058 женщин (73,6%) и 5053 мужчин (26,4%). Средний возраст обследованных составил 52,9 года, при значении медианы 56 лет (±3,1). По результатам сигмоидоскопии было сформировано 3 группы: условно здоровые лица, группа с предопухолевой патологией, и группа с впервые выявленным подтвержденным злокачественным новообразованием сигмовидной и прямой кишки. За анализируемый период выявлено 515 (2,7%) пациентов с предопухолевой патологией. Большинство выявленных больных с предопухолевой патологией находилась в возрастной группе 53–56 лет.

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

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

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

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

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

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

Место работы: *ГБУЗ, Ленинградский областной онкологический диспансер*

e-mail: *andrewpavlenko@yandex.ru*

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

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

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

Цель исследования. Изучить безопасность методики тотальной мезоколэктомии.

Материалы и методы исследования. С 2010 года в 1 х/о проводится исследование по оценке безопасности и онкологической эффективности метода тотальной мезоколэктомии у пациентов с опухолями правых отделов ободочной кишки. Для анализа результатов лечения была составлена карта кодирования историй болезни основанная на 91 признаке. Для статистической обработки информации использован пакет прикладных программ Statistica 10.0 for Windows.

Результаты. С 2010 по 2014 гг выполнено 63 операции с выполнением тотальной мезоколэктомии и лимфодиссекции D3, эти пациенты составили контрольную группу. У 99 пациентов выполнена правосторонняя гемиколэктомия по стандартной методике с лимфодиссекцией D2, эти пациенты вошли в группу сравнения. Комбинированные операции с резекцией или удалением смежных органов были выполнены у 11 (17,5%) пациентов в контрольной группе и у 20 (20,2%) в группе сравнения. Средний возраст, сопутствующая патология и индекс массы тела в обеих группах достоверно не отличались. Послеоперационные осложнения развились у 11 (11,1%) пациентов в группе сравнения и у 7 (9,5%) пациентов в контрольной группе. Летальность в группе сравнения составила 1%, умер 1 пациент. Летальных исходов в контрольной группе не было.

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

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

Отдаленные онкологические и функциональные результаты выполнения цилиндрической БПЭ прямой кишки

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

Место работы: *Московский Клинический Научный Центр, отделение колопроктологии*

e-mail: *m.danilov@mknc.ru*

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

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

Материалы и методы. За период 2006–2016 накоплен опыт выполнения 88 цБПЭ и 44 традиционных БПЭ (тБПЭ) у больных раком нижнеампулярного отдела прямой кишки. Проведен сравнительный анализ проспективно собираемых данных о результатах лечения пациентов в обеих группах. Группы были сопоставимы по демографическим показателям, соматическому статусу и клинической стадии опухолевого процесса.

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

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

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

Васильев С.В.[1,2], Смирнова Е.В.[2], Попов Д.Е.[1,2], Семёнов А.В.[2]

Место работы: *[1]ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. Кафедра хирургических болезней с курсом колопроктологии; [2]Городской колопроктологический центр. г. Санкт-Петербург. Россия*

e-mail: *dr.smirnova09@gmail.com*

Цель. Поиск наиболее эффективных методик скрининга колоректального рака.

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

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

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

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

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

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

Визуальная и автоматизированная интерпретация тестов при сопоставлении была практически идентичной.

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

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

Водолажский Д. И.
Место работы: *РНИОИ*
e-mail: *dvodolazhsky@gmail.com*

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

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

Результаты. В промоторных участках генов MLH1, RASSF1A, MGMT, P16 APC, CDH13 образцов опухолей отмечено повышение уровня метилирования в 6%, 9%, 23%, 29%, 31% и 53% случаях соответственно. При этом количественные различия в уровнях метилирования между опухолью и условно здоровой тканью составили от 3 до 10 раз для $p<0.01$. В целом, 27 образцов колоректальных неоплазий (80%) продемонстрировали CpG-гиперметилирование хотя бы по одному гену, 14 из них (41%) были гиперметилированы по двум и более генам. Выявлена ассоциация изменения статуса метилирования генов APC, CDH13, MGMT, P16 и RASSF1A с формированием метастазов ($\chi2=10,16$, $p=0,0014$).

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

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

Геворкян Ю. А.
Место работы: *ФГБУ РНИОИ МЗ РФ*
e-mail: *gevorkyan.000@mail.ru*

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

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

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

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

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

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

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

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

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

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

Уткина А.Б. В.М. Хомяков, И.В. Колобаев, Чайка А.В.
Место работы: *МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, г. Москва*
e-mail: *tbuk82@yandex.ru*

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

Материалы и методы. С 2013 года по настоящее время в НМИРЦ в условиях отделения торакоабдоминальной онкохирургии 31 больному с перитонеальным канцероматозом рака желудка выполнены 56 сеансов внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии. Первичный рак желудка был у 24 больных (77.4%), прогрессирование после ранее проведенного комбинированного лечения у 7 больных (22.5%). Среди больных преобладали женщины 22, мужчин было 9. Средний возраст больных составил 52.2 года. Методы выявления перитонеального канцероматоза были следующие: диагностическая лапароскопия – 20 больных, эксполоративная лапаротомия –11. По морфологической структуре (Lauren) преобладающей формой (30 больных) явился диффузный тип рака, интестинальный тип опухоли был диагностирован у одного больного. В зависимости от распространенности процесса больные были условно разделены на 3 группы: PCI < 9 баллов был выявлен у 7 (22.6%) пациентов, от 10 до 20 баллов – у 16 (51.6%), > 20 – у 8 (25.8%). Всего выполнено 56 процедур внутрибрюшной аэрозольной химиотерапии под давлением у 31 больному. По 1-му сеансу проведено 16-ти (28.6%) больным, по 2 сеанса – 7 (12.5%), по три сеанса – 6 (10.7%), двум больным (3.57%) выполнено четыре сеанса. Асцит был выявлен у 12 (38.7%) больных, стеноз, потребовавший эндоскопического стентирования у 5 (16.1%).

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

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

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

Организация системы активного выявления рака в Самарской области

Егорова А.Г., Орлов А.Е.
Место работы: *ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», г. Самара*
e-mail: *EgorovaAG@samaraonko.ru*

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

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

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

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

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

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

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

В результате, в 2012 году специалисты учреждений здравоохранения Самарской области получили стимулирующие выплаты в размере 2 673 000 руб. (за активное выявление 1782 онкобольных в ранних стадиях), в 2013 году – 3 025 500 руб. (за выявление 2017 онкобольных), в 2014 году – 3 338 500 руб. (за выявление 2299 онкобольных) и в 2015 году – 3 765 000 руб. (за выявление 2510 онкобольных). Общая сумма стимулирующих выплат в период 2012–2015 гг. составила 12 802 000 руб.

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

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

В 2015 году в Самарской области всего было зарегистрировано 13805 впервые выявленных онкологических больных, или на 8,1% больше, чем в 2011 году. Общие затраты на их лечение, по факту вышеописанной структуры по стадиям, характеризующейся ростом числа больных с локализованными формами процесса, составили 789 069 800 руб. Следует заметить, что затраты на лечение этих же больных, по факту структуры стадий 2011 года, составили бы 834846184 руб., или на 5,8% больше. Таким образом, экономический эффект реализации мероприятий, направленных на совершенствование системы активного выявления рака в учреждениях здравоохранения Самарской области, составил 45 776 384 руб.

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

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

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

Место работы: *Самарский областной клинический онкологический диспансер*

e-mail: *EgorovaAG@samaraonko.ru*

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

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

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

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

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

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

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

По результатам статистического мониторинга в регионе в 2014 году было зарегистрировано 5320 онкобольных с хроническим болевым синдромом, из них только 1350 получали препараты 3 ст. обезболивания (нарастающим итогом на конец года), или 25,4% (норматив – 40,0%). Шкала интегральной оценки качества диспансерного наблюдения онкологических больных с ХБС, сформированная по результатам статистического мониторинга и проверки амбулаторных карт показала, что в ГП-6 (0,959), ГП-15 (0,803) и МСЧ-5 (0,761) г. Самара зарегистрированы хорошие интегральные оценки,

Удовлетворительными они оказались в ГБ-9 (0,743), ГБ-4 (0,736), МСЧ-2 (0,734), ГП-14 (0,721) г. Самара, Борской ЦРБ (0,720), Похвистневской ЦРБ (0,680), Волжской ЦРБ (0,663), Нефтегорской ЦРБ (0,657), Клявлинской ЦРБ (0,655), Красноярской ЦРБ и ГП-4 (0,641), Сергиевской ЦРБ (0,621), а также в ГБ-8 и ГП-1 г. Самара.

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

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

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

Так, по сравнению с 2014 годом, доля онкобольных, получавших препараты 3-й ступени (нарастающим итогом за год) возросла с 25,4% до 26,1%; коэффициент соотношения числа онкобольных 2-й ст. и 3-й ст. снизился с 4,1 до 3,9; снизились число ошибок на 1-го больного (с 7,08 до 6,36) и их интегральная оценка (с 0,27 до 0,24). Интегральной оценка качества диспансерного наблюдения онкологических больных с ХБС, сформированная по результатам статистического мониторинга и проверки возросла с 0,705 до 0,716.

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

Пикалова Л.В.[1], Лазарев А.Ф.[2], Кудяков Л.А.[1]

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

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

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

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

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

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

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

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

В рамках впервые разработанного цикла ТУ «Актуальные вопросы ранней диагностики ЗНО» все 283 медицинских работника ФАП прошли специальную подготовку, с использованием дистанционных и симуляционных технологий. Это позволило организовать работу всех ФАП в режиме смотрового кабинета.

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

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

Начало работы ФАП в соответствии с новыми методологическими подходами позволили в 2015 г. относительно 2014 г. увеличить охват населения профилактическими осмотрами на онкопатологию, при этом темп прироста у мужчин составил 152,7%, у женщин 225,1% соответственно. Уровень статистической значимости составил $p<0,05$ между городскими смотровыми кабинетами и ФАП. Так же на ФАП наблюдается увеличение выявляемости предраковых и хронических заболеваний наружных локализаций: темп прироста у мужчин 277,7%, у женщин 211,9%, при этом различия между городскими смотровыми кабинетами и ФАП статистически значимы.

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

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

Хутиев Ц.С., Беслекоев У.С., Хутиев С.Ц., Годзоева А.О., Хутиева Н.Ц.
Место работы: *СОГМА*
e-mail: *irkez76@mail.ru*

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

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

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

Результаты. За 20 лет (1993–2012 гг.) РОД на учет было взято 2501 больной РЖ из которых мужчин-1406 (56, 2%) и женщин –1095(43,8%). У 89 (3,55%) пациентов был синхронный рак. В1993–1997 гг. поступило мужчин – 367(26,1%), 1998–2002–348 (24,75%), 2003–2007–354 (25,17%) и 2008–2012 гг. –335(23,82%). Число больных в последний 5-и летний период, по сравнению с первым, снизилось на 32 (2,28%). В 1990–1997 гг. поступило женщин 297 (27,12%), 1998–2002–270 (24,63%), 2003–2007–272 (24,84%) и 2008–2014 гг. – 256 (23,37%). Число больных в последний 5-летний период, по сравнению с первым, снизилось на 41 (на 3,75%). В 1990–1997 гг. больных обоего пола поступило 664 (26,54%), 1998–2002–618 (24,71%), 2003–2007–626 (25,02%) и 2010–2014 гг. – 591 (36,64%). Число больных в последнем 5-летним периоде, по сравнению в первым, снизилось на 73 (2,91%)

Усредненные «грубые» показатели заболеваемости по 5-и летним интервалом у мужчин соответствовали в 1993–1997 гг. – 23,92, 1998–2002–22,24, 2003–2007–21,30 и 2008–2012 гг. –20,34 на 100 тыс. мужского населения, т. е. показатель последнего 5-и летнего периода, по сравнению с первым, снизился в 1,17 раз. У женщин аналогичные данные были: 16,98,15,08,14,61и 13,59 на 100 тыс. женского населения, т. е. показатель, снизился в 1,24 раза, что в 1,05 раза

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

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

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

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

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

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

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

Распространенность РЖ за весь период наблюдения в среднем составила 38,57 на 100 тыс. населения. В 1993–1997 гг. 35,61, 1998–2002–33,58, 2003–2007–38,9 и 2008–20012 гг. – 46,16 на 100 тыс. населения, т. е. увеличилась в 1,29 раза, при снижении заболеваемости, низкой ранней выявляемости и выживаемости.

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

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

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

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

Хутиев Ц. С., Годзоева А. О., Хутиева И. К., Хутиева Н. Ц.
Место работы: *СОГМА*
e-mail: *irkez76@mail.ru*

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

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

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

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

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

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

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

ОНКОПСИХОЛОГИЯ И СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

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

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

Анализ динамики состояния основных показателей онкологической помощи показал, что активная выявляемость РТМ составляет в среднем 7,3%. В 1990 году она составила 4,0%, в 2014 г. – 5,83%, а в РФ – 18,1% (2014 г.), т. е. в 3,1 раза больше. Диагноз подтвержден морфологически в среднем 97,58%. В 1990 г. – 100%, 2014 г. – 99,03% и в РФ – 97,8%. В ранней (I–II) стадии заболевание выявлено в среднем у 77.83% больных. В 1990 г. – 76,0%, 2014 г. – 82,52% и 81,1% в РФ. В III стадии средний показатель соответствовал 17,2%. В 1990 г. – 12%, 2014 г. – 10,68% и 10,7% в РФ. В IV стадии средний показатель – 4,95%. В 1990 г. – 12%, 2014 г. – 6,8% и 5,6% в РФ. Показатель выявляемости РТМ в ранней стадии достаточно высокий, а поздней – низкий как в республике, так и РФ в целом.

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

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

Доля больных, закончивших специальное лечение составило в среднем 75,18%. В1990–72,0%, 2014 г. – 65,05%. Только хирургическое лечение получили всего 24,1% больных. В 1990 г. – 30,56% и 31,34% в 2014 г. Комбинированное или комплексное лечение – 72,23%. В 1990 г. – 58,33% и 68,66% – в 2014 г. Лучевое лечение – 4,31%.

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

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

Белая Ю.А.[1], Захарова Н.А.[2]

Место работы: *[1]БУ ХМАО Окружная клиническая больница. Окружной онкологический центр; [2]Ханты-Мансийская государственная медицинская академия*

e-mail: *juliyabelaya86@gmail.com*

Рак молочной железы (РМЖ) занимает первое место в структуре онкологической заболеваемости у женского населения в России, большинстве стран мира. Диагностика рака молочной железы на ранних стадиях является основной целью скрининговых программ. РМЖ, диагностированный на ранних стадиях, характеризуется благоприятным прогнозом и высокими показателями безрецидивной и общей выживаемости. Качественно проведенный скрининг РМЖ приводит к существенному сокращению смертности от данного заболевания.

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

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

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

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

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

e-mail: *galya_57@mail.ru*

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

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

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

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

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

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

Видовая структура возбудителей кандидемии

Куцевалова О.Ю.[1,2], Панова Н.И.[1], Дмитриева В.В.[1], Лысенко И.Б.[1], Шатохина О.Н.[1], Козель Ю.Ю.[1], Кузнецов С.А.[1], Пак Е.Е.[1], Козюк О.В.[1], Капуза Е.А.[1], Николаева Н.В.[1]

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

e-mail: *olga_Kutsevalova@mail.ru*

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

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

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

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

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

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

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

ОНКОПСИХОЛОГИЯ И СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

Опыт имплантации и использования венозных порт-систем в г. Набережные Челны

Мухамадеев М.Ф., Шкляев К.В., Дунай И.Н.
Место работы: *ГАУЗ РТ «БСМП», ГАУЗ РТ «Городская больница № 2»*
e-mail: *dndwn@bk.ru*

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

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

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

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

При имплантации порт-систем наблюдались следующие технические сложности и осложнения – 15 случаев (22%): пункция подключичной артерии – 4 (27%), многократные попытки пункции подключичной вены – 10 (67%), попадание дистального конца катетера во внутреннюю яремную вену против тока крови – 1 (7%). Возникавшие при имплантации порт-систем осложнения и технические трудности устранялись интраоперационно и не приводили к нарушению программ лечения. При эксплуатации ИВПС наблюдалось два случая (3%) венозного тромбоза подключичных сосудов. Установка ИВПС в условиях рентген-операционной с использованием ЭОП значительно уменьшает время операции и позволяет более точно зафиксировать местоположение дистальной части катетера. При имплантации ИВПС с послеоперационным рентген-контролем в 5 случаях (7%) возникала необходимость в дополнительной коррекции местоположения катетера. Длительность послеоперационного наблюдения в условиях стационара составляла от 1 до 4 дней. У 30 пациентов (45%) периферический венозный доступ был затруднен ввиду сопутствующих сосудистых заболеваний, предшествующих курсов ПХТ. При этом в шести случаях (4%) установка – установка порт-системы являлась единственным возможным вариантом получить специальное лечение.

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

Системный подход в организации терапии хронической боли у пациентов онкологического профиля на примере Томской области

Пикалова Л.В.[1], Загромова Т.А.[1], Кудяков Л.А.[1]
Место работы: *ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер»*
e-mail: *l.v.pikalova@tomonco.ru*

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

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

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

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

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

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

Первый уровень: врачи–терапевты участковые, врачи общей практики, медицинские работники ФАП. Задачи: диагностика и терапия ХБС, динамическое наблюдение за больными с ХБС и направление их на консультацию в первичный онкологический кабинет (второй уровень) либо в кабинет противоболевой терапии (далее КПБТ) ОГАУЗ «ТООД» (третий уровень).

Второй уровень: врачи-онкологи первичных онкологических кабинетов и отделений. Задачи: учет больных 4-й клинической группы, методическая помощь медицинским работникам первого уровня по вопросам рациональной фармакотерапии.

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

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

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

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

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

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

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

e-mail: *7707170m@gmail.com*

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

Основой исследования является методика самооценки дистресса Международного общества психосоциальной онкологии (IPOS, http://www.ipos-society.org), где на вертикальной шкале, выполненной в виде условного «градусника», пациенты отмечают субъективно оцениваемый уровень дистресса в связи с онкологическим заболеванием и изменениями,

ОНКОПСИХОЛОГИЯ И СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

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

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

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

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

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

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

Проведение скрининга психоэмоционального напряжения пациентов позволяет плодотворно решать три задачи в работе психологической службы НИИ онкологии имени Н.Н. Петрова – изучить общую ситуацию психоэмоционального напряжения онкологических пациентов, оказать экстренную психологическую помощь тем пациентам, которые в ней остро нуждаются, а также упрочить профессиональную взаимосвязь врача-онколога и медицинского психолога.

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

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

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

Злокачественные новообразования у ВИЧ-инфицированных пациентов

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

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

e-mail: *9095842005onco@mail.ru (Анастасия Некрасова)*

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

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

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

ОНКОПСИХОЛОГИЯ И СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

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

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

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

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

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

Эмоциональное выгорание у врачей онкологической клиники

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

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

e-mail: *vi-lena1@mail.ru*

В своей деятельности врачи-онкологи вынуждены постоянно сталкиваться с переживаниями пациентов и непроизвольно вовлекаться в них, испытывая повышенное эмоциональное напряжение. В итоге у них формируется синдром эмоционального выгорания как неадаптивная реакция на стресс, возникающий в профессиональной деятельности. Постоянное эмоциональное напряжение, невозможность справиться с профессиональным стрессом создают ряд серьезных проблем у медицинского персонала онкологических учреждений: появляется чувство эмоциональной усталости и опустошенности, циническое отношение к работе, бесчувственность по отношению к пациентам. Все это обуславливает снижение качества жизни как врачей-онкологов, так и их пациентов.

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

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

Использовались следующие методы:

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

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

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

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

ОНКОПСИХОЛОГИЯ И СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ

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

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

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

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

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

Взаимодействие врача-онколога с больными: трудности и решения

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

Ситуация онкологического заболевания обладает всеми признаками экстремальных и кризисных ситуаций: витальной угрозой, разрушением картины мира, неопределенностью будущего, отсутствием контроля над ситуацией и др. В этой связи у онкологического больного возникают негативные переживания, предельные по своей интенсивности, что создает угрозу психической травмы. Врачу-онкологу в своей профессиональной деятельности приходится взаимодействовать не с обычным, а с глубоко страдающим пациентом, нуждающимся в психологической поддержке. От врача требуется психологически грамотное профессиональное взаимодействие с больным. Отсутствие подготовки врачей в этой области, особенно отсутствие их эмоциональной подготовки, ведет к тому, что врач-онколог либо избегает общения с больным, скупо отвечая на его вопросы, либо эмоционально идентифицируется с больным, что приводит к вторичной психической травме и эмоциональному выгоранию уже самого врача.

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

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

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

Анализ полученных данных показал, что 94,2% врачей считали профессию врача коммуникативной. Иначе говоря, врач должен отвечать требованиям, предъявляемым к коммуникативным умениям и навыкам. Одним из них является разговор с больным: 97,1% врачей признали необходимость разговора врача с больным. Вместе с тем, как показывает наш опыт, сами больные далеко не всегда удовлетворены общением с врачом: недостаточно времени врач уделяет больному, не в достаточной степени, по мнению больного, его информируют о болезни и лечении. 57,3% врачей отметили, что у них существуют вопросы, которые им трудно обсуждать с больными.

Как правило, это были вопросы, касающиеся смерти (например, о прогнозе заболевания, о неизлечимости болезни, «буду ли я жить?», «когда умру?»). То, что большинство врачей-онкологов осознают трудность разговора с больным вообще и о смерти, в частности, показывает, на наш взгляд, необходимость специального обучения врачей ведению разговора с больным на трудные темы. Врачам также было предложено закончить высказывание в свободной форме: «пациент, с которым хочется общаться...» и «пациент, с которым общаться не хочется...».

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

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

ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

Место работы: *ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина*

e-mail: *Gurza_81@mail.ru*

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

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

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

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

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

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

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

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

Индуцированная противоопухолевым лечением кардиотоксичность была выявлена только у 1 пациента (менее 0,5% случаев), страдающего саркомой Юинга с 2009 года и получившего ранее лучевую терапию на область средостения и Доксорубицин в общей дозе 650 мг/м^2.

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

При проведении противоопухолевого лечения таргетными препаратами кардиотоксичности выявлено не было.

Литература:

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

Реконструктивные операции на грудной стенке у онкологических больных

Жеравин А. А.

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

e-mail: *zheravin2010@yandex.ru*

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

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

ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

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

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

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

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

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

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

Место работы: *Первый Санкт-Петербургский медицинский Университет им. академика И.П. Павлова*

e-mail: *kirill.vovin@mail.ru*

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

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

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

Учитывая тщательное дооперационное обследование, все пациенты были радикально оперированы в объеме гастрэктомии или дистальной субтотальной резекции желудка, выполнялась лимфодиссекция в объеме D2 и D2+.

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

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

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

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

В 4 случаях выявлена краниальная ЛПА, отходящая от ЧС с последующим отхождением ЛЖА. При такой особенности строения артерий высок риск перевязки краниальной ЛПА под видом ЛЖА с возможным дальнейшим развитием некроза левой доли печени. Исходя из этого лимфодиссекция выполнялась в двух направлениях – удалялись группы лимфатических узлов 12а и 8а. Далее осуществлялась диссекция от печени по стволу краниальной ЛПА с её скелетированием на всем протяжении с визуализацией основания ЛЖА и последующей её перевязкой. После этого осуществлялась диссекция по ходу селезеночной артерии (11р, 11d), и диссекция в зоне чревных лимфатических узлов (9 группа).

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

У 3 пациентов отсутствовала ОПА, ЛПА и ППА отходили собственными стволами от ЧС. В данном случае осуществлялась препаровка печеночно – двенадцатиперстной связки и печеночно – желудочной связки с удалением жировой клетчатки, лимфатических сосудов и узлов групп 12а, 8а вдоль обеих артерий. Далее, после выявления их устьев осуществлялась диссекция узлов 9 и 7 групп, перевязка у основания ЛЖА.

ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

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

У 4 больных выявлен вариант строения висцеральных сосудов, при котором ПЖА отходила от ВБА. В данном случае осуществлялась диссекция по ходу артерии в печеночно – двенадцатиперстной связке, до верхнего контура поджелудочной железы.

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

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

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

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

Козырин И.А.

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

e-mail: *kozyrin82@yandex.ru*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Медиана наблюдения составила 8 (3–19) мес.

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

В настоящее время уже не ведутся споры о необходимости резекции печени пациентам со злокачественными очаговыми заболеваниями, нерешенными вопросами остаются показания в каждом конкретном случае, т. е. критерии резектабельности.

Наибольший объем материала накоплен у пациентов с метастатическим колоректальным раком, где, в случае стабилизации распространенного процесса на фоне химиотерапии, единственным ограничивающим фактором, кроме опыта хирурга, является достаточный объем предполагаемого остатка печени. Этот барьер обычно преодолевается прерыванием воротного кровотока удаляемой части печени и/или выполнением двухэтапных резекций в случае билобарного поражения печени. ALPPS по сути является вариантом двухэтапной резекции печени со значительно редуцированным временным интервалом между этапами операции.

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

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

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

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

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

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

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

ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

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

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

Ближайшие результаты видео-ассистированных дистальных резекция желудка при раке

Лядов В.К., Ильина О.В.
Место работы: *ФГАУ «ЛРЦ»*
e-mail: *ol.v.ilina@gmail.com*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

К вопросу о воротной лимфодиссекции в хирургии метастатического поражения печени

Ищенко Р.В., Фесак И.В.
Место работы: *Московский областной онкологический диспансер*
e-mail: *ishenkorv@rambler.ru*

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

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

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

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

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

Результаты 27 панкреассохраняющих резекций 12-перстной кишки, несвязанных с диффузным семейным полипозом

Егоров Вячеслав, Петров Роман
Место работы: *ГКБ 5 ДЗ г. Москвы*
e-mail: *egorov12333@gmail.com*

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

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

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

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

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

Возможности коллатерального кровотока после дистальных резекций поджелудочной железы с резекцией магистральных артерий. Опыт 20 операций Appleby и 27 операций Sutherland-Warsaw

Егоров Вячеслав[1], Петров Роман[1], Старостина Наталия[2], Дмитриева Кристина[3], Журина Юлия[1]
Место работы: *[1] Городская клиническая больница № 5 ДЗМ; [2] Московский клинический научный центр; [3] Городская клиническая больница № 29, г. Москва*
e-mail: *egorov12333@gmail.com*

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

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

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

ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

рассчитывалась степень изменения интенсивности кровотока по коллатеральным артериям.

Результаты.

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

Заключение. Расчет ИКАК позволяет объяснить почему:

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

Обширные резекции поджелудочной железы при синдроме von Hippel-Lindau

Егоров Вячеслав[1], Петров Роман[1], Бельцевич Дмитрий[2]
Место работы: *[1] ГКБ 5 ДЗ г. Москвы; [2] Эндокринологический научный центр, г. Москва, Россия*
e-mail: *egorov12333@gmail.com*

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

Цель. Оценить результаты резекций поджелудочной железы у пациентов с VHL

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

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

1. Тотальная дуоденопанкератэктомия по поводу пНЭО головки и хвоста ПЖ, на фоне ее тотального поражения серозными цистаденомами различного размера у женщины, 54 лет, которой 6 лет до этого была выполнена правосторонняя нефрэктомия по поводу светлоклеточного рака. Пациента умерла через 8 месяцев после операции от диссеминации рака почки;
2. Пациентке 45 лет с можественными гемангиобластомами мозжечка и спинного мозга, пНЭО в головке и хвосте ПЖ, 5 лет после правосторонней адреналэктомии по поводу феохромоцитомы, была выполнена центрсохраняющая резкция ПЖ и левостороння адреналэктомия по поводу феохромоцитомы. Неосложненный послеоперационный период;
3. Мужчина 47 лет с множественными гемангиобластомами спинного мозга, большими пНЭО (5–6 см) в головке ПЖ, 10 лет после двухсторонней адреналэктомии по поводу феохромоцитом был успешно излечен посредством ПДР и резекции тела ПЖ. 4. 28-летний мужчина с множественными гепангиобластомами спинного мозга, 5 лет после двухсторонней адреналэктомы по поводу феохромоцитом и 1 год после резекции правой почки по поводу рака, был успешно излечен от пНЭО хвоста ПЖ посредством дистальной резекции ПЖ. Все пациенты были выписаны и трое из них функциональны, работают и полностью компенсированы.

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

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

Егоров Вячеслав[1], Петров Роман[1]
Место работы: *Городская клиническая больница № 5 ДЗ г. Москвы, Россия*
e-mail: *egorov12333@gmail.com*

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

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

Результаты. 30 дистальных резекций ПЖ, 116 стандартных ПДР, 94 расширенных ПДР, 20 операций Appleby и 54 тотальных дуоденопанкреатэктомий было сделано по поводу ПАПЖ (60,5%), IPMN(22,5%), нейроэндокринного рака, тубуло-папиллярной карциномы, серозной и муцинозной цистаденокарциномы, а также метастазов рака почки в поджелудочную железу(17%). Все ТДПЭ по поводу IPMN и ПАПЖ были выполнены при сочетанном поражении головки и тела и/или хвоста ПЖ, или при ее диффузном поражении. Резекция воротной или верхней брыжеечной вен были выполнены в 32% случаев (при ТДПЭ – в 58%), среднее количество удаленных лимфоузлов было 16, 28 и 34, R0-резекция была достигнута в 60% случаев. Средняя кровопотеря составила 1225± 818 мл, 1445±1043 мл и 1150 ± 952 мл, среднее время операции- 344 ± 115 минут, 406 ± 73 и 441 ±152 минут соответственно. Послеоперационный койко-день составил 21.8±10.9, 21.9±6.9 и 30.7 ±12.6. Общее число осложнений и летальность были соответственно 60%, 4%, 54% и 4%, 37,5% and 0%. Медиана выживаемости при протоковой аденокарциноме оказалась, примерно, одинаковой для всех операций (19 мес). Не отмечено случаев смерти от гипогликемии или декомпенсации сахарного диабета.

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

Желчеотведение при механической желтухе. Опыт работы

Кит О. И., Колесников Е. Н., Мезенцев С. С., Снежко А. В., Фоменко Ю. А., Черняк М. Н., Каймакчи О. Ю.
Место работы: *Ростовский научно-исследовательский онкологический институт*
e-mail: *stas@mezentsev.me*

ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Надежный и простой панкреатоэнтероанастомоз. 100 анастомозов без фистул grade B и C. Видеопрезентация

Егоров Вячеслав, Петров Роман

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

e-mail: *egorov12333@gmail.com*

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

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

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

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

ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

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

Нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы

Карагёзян Г.А., Багмет Н.Н., Чардаров Н.К.
Место работы: *ФГБНУ Российский научный центр хирургии им. акад. Б.В. Петровского, г. Москва*
e-mail: *hpb-surgery@mail.ru*

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

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

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

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

При диагностике инсулиномы наряду с изучением клинической картины заболевания исследовали уровни С-пептида и инсулин, а также проводили пробу с голоданием (n=7) для исключения органического гиперинсулинизма. У больных с нефункционирующими опухолями определяли уровень хромогранина А (n=9). Согласно литературным данным, чувствительность теста определения уровня хромогранина А в крови в лабораторной диагностике нейроэндокринных опухолей поджелудочной железы, варьирует от 70 до 100%.

В целях исключения синдрома МЭН-1 изучали гормональный профиль возможных органов-мишеней – гипофиза и паращитовидных желез (СТГ, паратгормон), а также использовали лучевые методы диагностики.

Для проведения топической диагностики применяли следующие методы исследования: трансабдоминальное УЗИ (n=29), КТ и/или МРТ органов брюшной полости (n=27), эндоскопическое УЗИ (n=4), сцинтиграфия соматостатиновых рецепторов с 111In (n=1). Эндо-УЗИ обладает высокой информативностью и в ряде случаев является единственным методом, позволяющим выявлять множественные опухоли (в том числе локализованные в двенадцатиперстной кишке) и опухоли диаметром до 4 мм на дооперационном этапе. Наряду с установлением локализации и формы опухоли, неоспоримыми преимуществами этого метода являются возможность оценить ее топографо-анатомические соотношения с крупными сосудами и протоковой системой поджелудочной железы, а также возможность биопсии (n=2), что имеет огромное значение при выборе хирургической тактики.

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

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

Седаков И.Е. [1, 2], Семикоз Н.Г. [1, 2], Богданов Б.А. [1, 2], Жильцов А.В. [2], Антипов В.Н. [2], Дзюба Е.С. [2], Пивоваров Р.А. [2]
Место работы: *[1]Донецкий национальный медицинский университет имени М. Горького; [2]Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря, г. Донецк*
e-mail: *balaban-med2@mail.ru*

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

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

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

ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

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

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

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

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

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

Улучшение непосредственных результатов хирургического лечения первичного и метастатического рака печени

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

Место работы: *Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России)*

e-mail: *kharinleonid@gmail.com*

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

Материалы и методы. В клинике Ростовского научно-исследовательского онкологического института с 2009 по 2016 годы по поводу первичного и метастатического поражения печени злокачественными опухолями оперированы 495 пациента. В 427 случаях резекция печени выполнялась по поводу метастатического поражения, в 68 по поводу первичного рака. 22 пациентам, исходно имеющих функциональное поражение печени (Child – Pugh A и выше) и/или перенёсших обширную хирургическую резекцию печени, в раннем после операционном (п/о) периоде выполнялась экстракорпоральная детоксикация. Основной целью проводимой терапии являлось обеспечение экстракорпорального выведения водорастворимых и белковосвязанных токсинов, поддержка КОС и водноэлектролитного обмена. Пациентам со II – III стадией эндотоксикоза выполнялся терапевтический плазмообмен с продлённой вено-венозной гемофильтрацией либо селективный плазмообмен с использованием технологии Evaclio.

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

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

Клинический опыт применения различных вариантов панкреатодигестивных анастомозов при панкреатодуоденальной резекции

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

Место работы: *Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России)*

e-mail: *kharinleonid@gmail.com*

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

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

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

ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

тезирование магистральных сосудов, всем этим пациентам выполнялась панкреатогастростомия.

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

Опыт лапароскопических резекций печени в одном центре

Козырин И. А.
Место работы: *ФГАУ «Лечебно-Реабилитационный центр» Минздрава России*
e-mail: *kozyrin82@yandex.ru*

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

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

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

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

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

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

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

Лядов В. К.
Место работы: *ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр»*
e-mail: *vlyadov@gmail.com*

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

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

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

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

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

Ратушный М. В.
Место работы: *Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Федеральный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации*
e-mail: *mvr75@mail.ru*

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

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

ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

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

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

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

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

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

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

e-mail: *skoropad@mrrc.obninsk.ru*

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

Материалы и методы. Исследование начато в феврале 2016 г. и в течение двух-трех лет планируется включение 80 больных с равным распределением между группами. Основные критерии включения больных в исследование следующие: первичный, морфологически подтвержденный рак желудка cT3–4N0–3, M0 (UICC7 издание, 2009); отсутствие распространения опухоли на пищевод и двенадцатиперстную кишку; возраст больных от 18 до 75 лет; статус активности по ECOG ВОЗ 0–2; адекватные показатели кроветворения, функции почек и печени; отсутствие активных инфекционных, психических заболеваний, выраженных аллергических состояний, а также другой патологии, которая может помешать проведению предусмотренных протоколом лечебных и диагностических мероприятий. Перед включением в исследование больные должны подписать информированное согласие. Критерии исключения больных из исследования следующие: наличие отдаленных метастазов по данным клинического обследования, включая лапароскопию (в том числе Cy+ по данным цитологического исследования лаважа брюшной полости); опухолевые осложнения, препятствующие проведению неоадъювантной терапии; наличие вторых, синхронных и метахронных, злокачественных опухолей; гиперчувствительность к препаратам платины, капецитабину, фторурацилу или их компонентам; нежелание больного продолжать участие в исследовании. Центральная рандомизация проводится до начала лечения. Больным первой (исследуемой) группы будет проведено лечение в составе: неоадъювантная химиолучевая терапия с последующей гастрэктомией D2 и адъювантной химиотерапией. Больным второй (контрольной) группы будет выполнена гастрэктомия D2 и адъювантная химиотерапия. Лучевая терапия проводится в РОД 2 Гр до СОД 46 Гр, 5 раз в неделю. Облучение осуществляется высокоэнергетическими фотонами на линейном ускорителе электронов. Применяется конформное облучение. Продолжительность курса облучения с учетом выходных дней – 31 день. Клинический объем облучения (CTV) включает весь желудок, лимфатические коллекторы перигастральные и в области чревного ствола и его ветвей (1–13 группы); планируемый объем облучения (PTV) превышает клинический на 1 см.

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

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

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

ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

Оценка течения послеоперационного периода будет произведена на основании анализа частоты и структуры послеоперационных осложнений, а также их степени тяжести по шкале Clavien-Dindo. После завершения лечения больные будут наблюдаться в сроки 3–6–9–12–18–24–30–36 мес. Обследование включает физикальное обследование; УЗИ, ФГС, рентгенографию легких, опухолевые маркеры (CEA, CA125, CA19–9) – два раза в год или по показаниям. СКТ органов брюшной полости – один раз в год или по показаниям.

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

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

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

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

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

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

Место работы: *Республиканский Онкологический Центр им. академика Г.В. Бондаря, г. Донецк*

e-mail: *balaban-med2@mail.ru*

Цель исследования. Оценить посредством рентгенокинематографии восстановление резервуарной, моторно-эвакуаторной и частично защитной функции желудка после гастрэктомии с использованием методики восстановления непрерывности пищеварительного тракта по методике академика Г.В. Бондаря.

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

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

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

Рентгенокинематография тонкокишечного резервуара между пищеводно-кишечным анастомозом и тощекишечным двенвадцатиперстным анастомозами, показывает задержку контрастного вещества в сформированном резервуаре до 60 минут, через 90 минут резервуар опорожняется наполовину, что свидетельствует о восстановлении утраченной резервуарной функции желудка в сформированной конструкции. Средний объем формируемого резервуара составляет 450 $см^3$.

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

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

Разработанный способ восстановления непрерывности пищеварительного тракта после гастрэктомии обеспечивает

ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ

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

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

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

Стандартизованная техника лапароскопической панкреатодуоденальной резекции

Лядов В. К.

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

e-mail: *vlyadov@gmail.com*

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

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

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

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

Хирургическое лечение больных опухолями надпочечников

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

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

e-mail: *mdmuradyan@gmail.com*

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

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

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

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

Цель работы. Анализ результатов хирургического лечения больных опухолями надпочечников.

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

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

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

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

Статистические данные оценивали при помощи программного пакета STATISTICA.

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

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

РАК ЛЕГКОГО

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

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

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

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

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

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

Таблица 1. Распределение больных в зависимости от этиологии опухоли

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

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

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

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

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

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

Время наблюдения за больными со ЗФХЦ варьирует от 12 до 102 месяцев, с медианой 60 (IQR18–102) месяцев. Медиана выживаемости без прогрессирования (ВБП) составила 26 (IQR15–38) месяцев, 5-летняя ОСВ и ОВ составили – 33±27%.

При проведении многофакторного регрессионного анализа по Коксу не выявлено достоверных прогностических факторов влияющих на ВБП и ОВ, что, вероятнее всего, связано с малой выборкой пациентов.

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

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

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

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

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

e-mail: *box9939@mail.ru*

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

РАК ЛЕГКОГО

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Место работы: *[1]ФГБУ Алтайский филиал «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» Минздрава РФ, г. Барнаул; [2]КГБУЗ «Алтайский онкологический диспансер», г. Барнаул*

e-mail: *Anatolij0199@yandex.ru*

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

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

Материалы и методы. Материалом для определения мутаций в гене EGFR и KRAS послужила ДНК выделенная из ткани с НМРЛ, фиксированная в 10% нейтральном забуференном формалине от 6 до 24 часов и заключённая в парафин. Ткань, из которой выделялась ДНК, верифицировалась патоморфологом, проводилась оценка характера опухоли, количества опухолевой ткани в материале, при необходимости выполнялась макродиссекция нужного фрагмента. Выделение ДНК из ткани производили с помощью набора FFPE QIAGEN по протоколу производителя на автоматической станции для выделения нуклеиновых кислот и белков QIAcube(QIAGEN). Определение мутаций в генах EGFR, KRAS проводили методом аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени. Реакции и анализ результатов проводили на аппарате SFX 96 («BIORAD», США) по протоколам производителей реактивов. Гистологический диагноз аденокарцинома установлен у 174 больных (87,4%), плоскоклеточная карцинома у 24 (12,1%), крупноклеточный рак у 1 (0,5%). Статус курения у больных не учитывался. Среди пациентов было 60(30.2%) женщин и 139 (69,8%) мужчин. Образцы были исследованы на наличие 29 соматических мутаций в гене EGFR и 7 в гене KRAS. В гене EGFR исследованы: T790M, 19 делеций в 19 экзоне, L858R, L861Q, G719S, G719A, G719C, S768I, 3 инсерции в 20 экзоне. В 2 экзоне гена KRAS оценивался статус мутаций G12A, G12C, G12D, G12R, G12S, G12V, G13D.

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

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

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

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

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

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

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

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

e-mail: *mari-bakano@ya.ru*

Эпидемиологические исследования свидетельствуют о повсеместном росте заболеваемости и смертности от злокачественных опухолей легкого, изучение предрасположенности, к формированию которых стало в последние годы предметом широкомасштабных исследований во всем мире. Полногеномный анализ ассоциаций (GWAS) уже позволил выявить достаточно большое количество маркеров, ассоциированных с формированием РЛ [Weissfeld et al., 2015], что имеют большое значение в практической онкологии. Многих же ученых привлекает внимание изучение особенностей нетрансформированных клеток онкологических больных, так как это является важным для оценки индивидуальных рисков рака. Так цитогенетические исследования лимфоцитов периферической крови онкологических больных устанавливают превышение хромосомных аберраций (ХА) у пациентов с онкозаболеваниями [Rossner et al., 2005; Norpa et al., 2006, Boffetta et al., 2007, Vodicka et al., 2010, Полещук, 1995, Закурдаева, 2010, Исламов, 2015]. Гетерогенность при формировании ХА, позволяет судить об индивидуальной чувствительности к действию генотоксикантов. В литературе есть сведения о возможности использования генов ферментов биотрансформации ксенобиотиков (БК) [Засухина, 2005; Ахмадишина и др., 2007; Григорьева, 2007; Фрейдин, Гончарова, 2007; Shi et al., 2008; Economopoulos et al., 2010], в качестве маркеров риска цитогенетических нарушений. Высокая концентрация предприятий угледобывающего и перерабатывающего комплекса на территории Кемеровской области, обусловливают наличия большого количества химических канцерогенов. Как следствие, в данном регионе высок уровень онкологической заболеваемости, а РЛ стабильно занимает лидирующие позиции [Доклад главного врача ГБУЗ КО ОКОД к. м.н. С. А. Коломиеца, 2016], среди которого превалирует немелкоклеточная форма.

Цель исследования. Анализ ассоциаций полиморфных вариантов генов ферментов БК: CYP1A1(3801T>C) rs4646903, CYP1A2(–163C>A) rs762551, GSTM1 (del), GSTT 1 (del), GSTP1(313A>G) rs1138272, GSTP1(341C>T) rs1695 и ХА у больных немелкоклеточным РЛ Кемеровской области.

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

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

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

Сравнение частот генотипов проводили с помощью четырехпольной таблицы сопряженности с поправкой Йетса на непрерывность вариации (x2). Нулевую гипотезу отвергали при p (достигнутый уровень значимости) $\leq 0,05$. Использовали также поправку на множественность сравнений (поправка Бонферрони (Bonferroni)). Силу ассоциации анализируемых признаков определяли с помощью величины отношение шансов (ORadj), которую высчитывали по модифицированной формуле для малых выборок с коррекцией на пол, возраст, индекс курения. Для ORadj рассчитывали доверительный интервал (CI) при 95% уровне значимости.

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

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

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

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

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

Использование мутации EGFR для оценки эффективности лечения пациентов НМРЛ

Гордеев М. Г.

Место работы: *ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер*

e-mail: *alba352007@yandex.ru*

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

Материалы и методы. В основу работы положены результаты обследования и лечения 18 пациентов с диагнозом рака легкого в период с 2013 по 2016 год в Республиканском клиническом онкологическом диспансере МЗ РТ. Возраст пациентов колебался от 48 до 70 лет. Пациенты проходили стандартный объем обследования. Все пациенты имели гистологический подтип опухоли аденокарциному. Пациенты включенные в исследования имели различные стадии от III А до IV стадии. Всем пациентам перед началом химиотерапии выполнялся анализ на наличие мутации EGFR. Пациенты получали различные комбинации химиотерапии у 12 (66,7%) использовался дуплет цисплатин+этопозид, 4(22,2%) пациента получали в рамках клинического исследования дуплет цисплатин+гемзар и 2(11,1%) пациентов в первой линии химиотерапии применялась комбинация таксол+карбоплатин.

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

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

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

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

Зарецкий А. Р.

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

e-mail: *a-zaretsky@yandex.ru*

Цель исследования. Отработать оптимальную стратегию детекции мутаций опухолевого происхождения в биологических жидкостях пациентов, получающих таргетную терапию, на примере аденокарциномы легкого в процессе лечения ингибиторами EGFR1–2 поколений.

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

Результаты. Мутации опухолевого происхождения были детектированы у 49 (43%) пациентов на этапе ответа на терапию и у 92 (80%) пациентов в момент обнаружения признаков прогрессирования (p = 0,018). Мутация p. T790M была обнаружена у 43 пациентов и только в момент прогрессирования. Мутации, не детектированные в опухоли, не были обнаружены ни в одном случае. По итогам сравнения методик оптимальной была признана технологическая цепочка из следующих компонентов: консервант для цельной крови «ПлазмаПротект ДНК» (ООО «Номотек», Россия), набор для выделения циркулирующей ДНК «QiaAmp Circulating Nucleic Acids Kit» (Qiagen, Германия) и наборы для детекции редких мутаций методом

РАК ЛЕГКОГО

ПЦР-РВ «СуперИнсайдер» (ЗАО «Евроген», Россия). Чувствительность метода составила 3–5 копий, избирательность – 0,1%-0,025% в зависимости от типа мутации, что не уступает показателям метода цифровой ПЦР, считающегося «золотым стандартом» для подобных задач.

Выводы. Анализ циркулирующей ДНК плазмы крови с помощью предложенной технологической цепочки является надежным инструментом детекции опухолевых мутаций и динамического мониторинга лекарственной чувствительности. Уровень «мутационной нагрузки» в плазме крови на этапе прогрессирования опухоли значимо выше, чем на этапе ответа на таргетную терапию. Достоверная детекция мутаций, ассоциированных с приобретенной резистентностью, открывает возможность для коррекции терапии на основе результатов неинвазивного монторинга.

Цитоморфологическая диагностика опухолей легких с использованием иммуноцитохимических исследований

М.В. Савостикова, Е.Ю. Фурминская, Е.С. Федосеева
Место работы: *ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва*
e-mail: *furm@mail.ru*

Среди комплексных методов предоперационной диагностики опухолей легких цитологический метод (ЦМ) занимает одно из ведущих мест. Чувствительность метода составляет 89,4–97,3%, специфичность –79–98%. Диагноз карциномы удается подтвердить при локализации опухоли в прикорневой зоне – в 62%, в средней – в 79% и плащевой – у 88% больных. Однако, при идентификации низкодифференцированных карцином, анапластических раков, метастатических новообразований требуется применение новых, дополнительных, уточняющих методов, таких как иммуноцитохимическое исследование (ИЦХ).

Цель исследования. Оценить возможности иммуноцитохимического метода в цитологической диагностике первичных и метастатических образований легкого с использованием жидкостной технологии Cytospin.

Материалы и методы. Для уточнения гистологической формы новообразования легкого (первичного или метастатического) проведено 440 ИЦХ исследований 118 пациентам (77 мужчин и 41 женщина). Средний возраст пациентов составил 63,6 года (23–84 г.). Большинство пациентов имело клинический диагноз: «рак легкого», в трети случаев врач не исключал и вторичное поражение легкого метастазом другой опухоли. Цитологический материал был получен при трансторакальной пункции от 105 пациентов (89%), при бронхоскопическом исследовании – 7 (5,9%), при аспирации содержимого бронхов – 4 (3,4%). В одном исследовании проводился ИЦХ анализ мокроты (0,85%) и, также в 1 – отпечаток кусочка образования главного бронха (0,85%).

ИЦХ исследования проводились на иммуногистостейнере Вентана (BenchMark ULTRA). Для ИЦХ анализа применяли МКАТ фирмы ДАКО: к общим цитокератинам (клон MNF116, разведение 1:50–1:100), цитокератину 20 (клон KS20.8, разведение 1:25–1:50), цитокератину 5/6 (клон D5/16 B4, разведение 1:50), TTF-1 (клон 8G7G3/1, разведение 1:200), хромогранину А (клон DAK-A3, разведение 1:100–1:200), синаптофизину (клонSY38, разведение 1:10–1:20), Cdx2 (клон DAK Cdx2, 1:50), RCC (клон SPM3/4, разведение 1:50), Melan A (клон A103, разведение 1:25), HMB45 (клон HMB45, разведение 1:50), ER α (клон 1D5, разведение 1:60), PR (клон RgR636, разведение 1:50), Thyroglobulin (клон DAK-Tg6, разведение 1:100), CA125 (клон M11, разведение 1:20), CD45 (клон 2B11+PP7/26), белок S100 (поликлональные кроличьи антитела Anti-S100, разведение 1:400), Vimentin (клон V9, разведение 1:100); моноклональные кроличьи антитела Cell Marque: к CD56 (MRQ-42, разведение 1:250), цитокератину 7 (OV-TL 12/30, разведение 1:400). Цитопрепараты докрашивали гематоксилином Майера и заключали в бальзам. Реакции проводились на цитологических монослойных мазках, полученных при накоплении пунктатов в специальной, питательной среде с последующим центрифугированием на системе Cytospin – 3 в режиме 1000 g/мин. в течение 5 минут.

С учетом формулировок цитологических заключений материал был распределен на несколько групп:

- уверено поставленный диагноз первичной аденокарциномы легкого (АКЛ),
- предположительное заключение об АКЛ,
- низкодифференцированный рак, возможно, немелкоклеточный,
- дифференциальная диагностика первичной АКЛ и метастаза,
- злокачественная опухоль неэпителиальной природы.

Результаты. Из 118 пациентов 55 был поставлен уверенный цитологический диагноз АКЛ, ИЦХ он подтвердился в 94,5% наблюдений положительной экспрессией СК 7 и TTF1. В этой группе заключений в одном варианте АК показала TTF-1 негативный фенотип, и также в 1- был выявлен МТС АК кишки, иммуноцитохимически наблюдалась экспрессия Cdx2 и CK20 (при CK7-/ TTF-1).

В 6 наблюдениях из 118 диагноз АК легкого был поставлен в предположительной форме. После проведения ИЦХ исследования: в 2 случаях подтвердилась АКЛ (TTF1+/CK7+), в 4 экспрессия TTF1 отсутствовала.

В 31 наблюдении необходимо было исключить метастаз другой опухоли. После ИЦХ исследования в 13 наблюдениях верифицировали первичную АКЛ (TTF1+/CK7+), в 4 – метастаз АК кишки (Cdx2+/CK20+/ TTF1-/CK7-), в 4 – метастаз почечно-клеточного рака (RCC+/CK20-/TTF1-/CK7-), в 4 – метастаз уротелиальной карциномы (CK20+/TTF1-/CK7+) и 2 – метастаз рака молочной железы (RE+/CK20-/TTF1-/CK7+).

Пятую часть исследований составили опухоли наиболее сложные для цитоморфологической верификации – низкодифференцированные карциномы. Из 22 наблюдений (18,6%) после ИЦХ исследований 15 оказались первичными АКЛ (TTF1+/CK7+). Экспрессия нейроэндокринных маркеров синаптофизина, хромогранина А, CD56 и TTF1+ при отсутствии реакций с МКАТ к CK7-/CK20- позволила в 4 наблюдениях утвердительно поставить диагноз МРЛ, в одном – плоскоклеточный рак (CK5/6+/ TTF1-/CK7-/CK20-).

Злокачественные опухоли не эпителиальной природы – всего 4 наблюдения, из которых в 2 – метастазы меланомы, подтвержденные ИЦХ реакциями с HMB45, MelanA и белком S100. В 2 случаях требовалось подтвердить или исключить наличие рецидива опухоли легкого не эпителиальной природы (ЭМА-/общие цитокератины -/виментин+) без дополнительных уточнений.

Выводы.

1. Чувствительность ИЦХ исследования в определении первичной карциномы легкого, гистологического типа рака и органной принадлежности метастатических опухолей составила 95,6%.
2. При ИЦХ исследовании АКЛ экспрессия TTF-1 наблюдалась в 90,6%. Определение данного маркера в 24% наблюдений позволило уверено диагностировать первичную АКЛ.
3. Применение ИЦХ исследования при низкодифференцированных карциномах и недифференцированных

новообразованиях в 53% позволило верифицировать первичную АКЛ и в 27% определить наличие метастаза и его органную принадлежность.

4. При ИЦХ исследовании карцином с низкой дифференцировкой – 20% из них верифицированы как МРЛ, 80% – НМРЛ.
5. Считаем актуальным проведение ИЦХ исследования при первично-множественных опухолевых заболеваниях.
6. Таким образом, использование иммуноцитохимических исследований в диагностике опухолей легких позволяет расширить возможности современных цитоморфологических методов и на дооперационном этапе уточнить гистогенез новообразования, диагностировать первично – множественные поражения, степень распространения патологического процесса.

Первый успешный опыт применения в России нового метода навигационной системы КТ с дополненной реальностью (SIRIO, «система роботизированного контроля операций») для чрескожной (трансторакальной) биопсии легкого, средостения

Манихас Г.М.[1,2], Карасева Н.А.[1,2], Аносов Н.А.[1], Федоров Е.С.[1], Полежаев Д.А.[1,2]

Место работы: *[1] СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» (отделение лучевой диагностики, хирургическое онкоторакальное отделение), г. Санкт-Петербург; [2] ФГБОУ ВО ПСПбГМУ им. И.П. Павлова Минздрава России (кафедра онкологии факультета последипломного образования), г. Санкт-Петербург*

e-mail: *polezhaevdm@gmail.com*

Актуальность. Современное лечение рака легкого (РЛ) невозможно без знания морфо-иммунно-молекулярно-генетической информации об опухоли, а для этого необходимо достаточное количество биоматериала. Чрескожная биопсия (ЧБ) легкого и увеличенных лимфатических узлов средостения является высокоинформативным малоинвазивным методом, позволяющим верифицировать диагноз при опухоли легкого (М.И. Давыдов, Б.Е. Полоцкий 1994; Чиссов В.И. с соавт., 2006). В 1883 г. H. Leyden выполнил первую ЧБ легкого тонкой иглой с целью уточнения этиологии пневмонии. В последующем происходило как усовершенствование игл, так и усовершенствование способов контроля положения иглы (Ищенко Б.И., 2001; Глаголев Н.А., 2007, Королев Д.Г., 2010, Ghaye B. et al., 2001; Chakhabarti B. et al., 2009; Grasso R.F. et al., 2012, 2013).

Цель. Клиническая верификация и подтверждение преимуществ использования навигационной системы дополненной реальности при проведении ЧБ легких под контролем КТ. В центре исследования – в основном техническая надежность и эффективность в отношении клинического исхода, а также такие аспекты, как соответствие системы определенным стандартам безопасности и возможность адаптировать ее для применения в России.

Материалы и методы. Произведено 43 биопсии 41 пациенту с очаговыми образованиями легкого или средостения. Пол: мужчины (18); женщины (23). Локализации очага: легкое (37); средостение (4). Минимальный размер очага в легком – 6 мм. У одной пациентки выполнена биопсия очаговых образований обоих легких. Критерии включения были следующими: солидные очаги повреждения или фокусы уплотнения по типу «матового стекла» с подозрением на злокачественность; отсутствие доказательств эндобронхиальной опухоли; отсутствие диагноза после бронхоскопии; непригодность УЗ-контроля для ЧБ; способность пациента соблюдать необходимые требования (способность лежать в заданном положении или задерживать дыхание на протяжении нескольких секунд).

Размеры очагов повреждения не ограничивались, минимальный от 5мм. Критерии исключения были следующими: противопоказания для ЧБ (например, аномальная свертываемость крови, ЧБ единственного легкого) или отказ предоставить письменное информированное согласие. Манипуляции выполняли в условиях кабинета КТ-диагностики с монтированной системой SIRIO. Использовали полуавтоматические гильотинные иглы 14G-16G-18G*200 мм. Демографические данные пациентов, особенности и размеры очагов, связанные с процедурой осложнения, качество изображения были документированы и сопоставлены.

Навигационная система дополненной реальности.

Навигационная система дополненной реальности, использованная в данном исследовании, называется SIRIO® (MASMEC Biomedical Division, Modugno, Bari, Italy; ww.masmecbiomed.com) и состоит из блока обработки данных, дисплея и оптического блока, который подает и принимает инфракрасные сигналы, осуществляющие непрерывное наблюдение за положением грудной клетки пациента и иглы, используемой для биопсии. Имеются также пассивные оптические элементы, которые отражают инфракрасный сигнал, исходящий из оптического блока, и осуществляют пространственное наблюдение за иглой и областью вмешательства в трехмерном виртуальном пространстве. Навигационная система дополненной реальности соединяется напрямую с сервером управления спирального КТ с многоканальным детектором, который сохраняет изображения в формате DICOM с первоначального скана груди пациента и создает виртуальную трехмерную модель грудной клетки и внутренних органов. Посредством автоматического алгоритма калибровки система сопоставляет трехмерную виртуальную модель грудной клетки или ее ориентируемые двухмерные отделы с грудной клеткой самого пациента, модифицируя модель в соответствии с движениями груди. Подобная взаимосвязь создается между виртуальной моделью иглы и реальной иглой, которую держит оператор, передавая данные о положении иглы для биопсии, ее ориентации в пространстве, направлении движения, местонахождении по отношению к целевым тканям и ближайшим анатомическим структурам. Все это выводится на дисплей в реальном времени. Система также включает алгоритмы компенсации небольших вариаций позиции и дыхания пациента, что увеличивает точность интервенционной фазы (Grasso R.F. et al., 2012, 2013).

Результаты. ЧБ технически успешно выполнена в 100% случаев. Полученный материал был направлен на цитологическое и гистологическое исследования. Гистологическое подтверждение получено в 83% манипуляций. Осложнения: серьезных не отмечено. Малые осложнения: пневмоторакс у 8 больных(18,6%), у 3 (7%) потребовавший дренирования, кровохаркание у 5 больных (11,6%).

Заключение. Навигационная система дополненной реальности, использованная в данном исследовании, является безопасным, технически надежным и эффективным дополнительным инструментом при проведении ЧБ легких под контролем КТ и позволяет снизить дозу облучения, получаемой пациентами, а также процент неинформативных образцов. Более того, данная система потенциально может увеличить количество процедур, проведенных за определенное время, не увеличивая при этом процент осложнений.

Система подобного типа может с успехом использоваться при сложных диагностических ситуациях, как, например,

РАК ЛЕГКОГО

малые размеры (6–10мм) и расположение (глубина, наличие рядом сосудов, бронхов, булл) очага в легких.
Новый метод ЧБ под контролем навигационной системы КТ (SIRIO) позволяет получить оптимальное количество опухолевого материала с максимальной точностью и информативностью, с минимальной травматичностью для пациента и 100% безопасностью для персонала и заслуживает внедрения в клиниках РФ.

Определение взаимного влияния параметров иммунного статуса и уровня циркулирующих в крови опухолевых клеток (ЦОК) у больных раком лёгкого

Бахтин А. В., Новикова И. А., Златник Е. Ю., Гранкина А. О., Селютина О. Н., Шульгина О. Г., Золотарева Е. И., Бондаренко Е. С., Закора Г. И., Ульянова Е. П.
Место работы: *Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский-на-Дону научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава РФ*
e-mail: *grankina.anastasia@mail.ru*
Сведений об избегании ЦОК иммунного надзора при раке легкого (РЛ) очень мало, в связи с чем детекция их уровня с детальным определением иммунного статуса может дать важную оценку взаимодействия опухолевых и иммунокомпетентных клеток, для анализа их роли при различных видах онкопатологии.
Цель. Оценить частоту выявления опухолевых клеток циркулирующих в крови опухоленосителя при генерализованных формах рака легкого, а также их взаимоотношение с иммунокомпетентными клетками крови.
Материалы и методы. Исследование проведено 20 больным раком легкого IV стадией заболевания (T 2–3N2–3M1; 52–75 лет). У 11 человек (55%) гистологический тип опухоли соответствовал немелкоклеточному раку, у 9 (45%) – мелкоклеточному. Анализ образцов крови на наличие ЦОК осуществляли на системе CellSearch с использованием набора реагентов CELLSEARCH® CTC Kit. По количеству ЦОК больные были разделены на группы с низким количеством (до 10) ЦОК, со средним (от 11 до 100) ЦОК, и высоким (свыше 100) ЦОК.
Популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов определяли на проточном цитометре BD FACSCantoII. Протоколы интерпретации данных включали определение основных субпопуляций лимфоцитов периферической крови, количества Т- регуляторных клеток (CD4+CD25+CD127dim), NKT-клеток, двойных негативных CD3+/CD4-/CD8- (DN) и двойных позитивных CD3+/CD4+/CD8+ (DP) Т-лимфоцитов, количества активационных маркеров (CD25, CD38, CD95, HLADR) на Т-хелперах (CD3+CD4+) и ЦТЛ (CD3+CD8+).
Результаты. ЦОК были выявлены у 80% больных в количестве от 1 до 980 клеток в 7,5 мл крови, при НМРЛ в 91%, при МРЛ в 66,7%. Доля больных раком легкого с количеством ЦОК от 1 до 10 клеток составила 50%, с уровнем ЦОК от 11 до 100 и свыше 100 клеток, по 25%. При МРЛ количество ЦОК находилось в пределах от 1 до 980, тогда как при НМРЛ от 1 до 13 клеток. У 60% больных МРЛ количество выявленных ЦОК превышало 100 клеток. У 80% больных НМРЛ уровень ЦОК соответствовал низким и у 20% средним значениям.
При высоком уровне ЦОК отмечено достоверно более низкое процентное содержание CD3+CD4+ лимфоцитов по сравнению с показателями больных, у которых ЦОК были обнаружены в количествах до 100. Противоположные различия отмечены для CD3+CD8+CD38+, хотя по общей субпопуляции CD3+CD8+ лимфоцитов они не установлены. Уровень лимфоцитов с иммунофенотипом активированных цитотоксических Т-клеток в 2–3 раза выше у больных с максимальным содержанием ЦОК по сравнению с остальными группами.
Выявлены статистически достоверные различия для В-лимфоцитов, относительное содержание которых в 3 раза ниже, чем в остальных группах, а также для T-regs, количество которых было в 2 раза ниже, чем у больных с высоким содержанием ЦОК. При этом у больных со средними уровнями ЦОК обнаружено более высокое содержание Т-лимфоцитов обеих основных субпопуляций с маркерами поздней активации CD3+CD4+HLA-DR+ и CD3+CD8+HLA-DR+, которое вследствие значительной индивидуальной вариабельности определялось в виде тенденции.
При проведении корреляционного анализа наличия в крови больных ЦОК и иммунологическими параметрами выявлена сильная отрицательная корреляционная связь (r -0,87) между присутствием в крови ЦОК и CD3+CD4+ клеток. Сильная положительная корреляция (r 0,78) обнаружена между лимфоцитами с иммунофенотипом активированных цитотоксических Т-клеток и наличием ЦОК. Уровень ЦОК демонстрирует сильную корреляционную связь с некоторыми минорными субпопуляциями лимфоцитов: CD3+CD4+CD25+ (r 0,74) и CD3+CD4+CD8+ (r 0,67).
Заключение. Проведенное исследование с использованием системы CellSearch показало высокую частоту выявления ЦОК у больных раком легкого. У больных с высокими значениями ЦОК выявленная положительная корреляция уровней DP (CD3+CD4+CD8+) лимфоцитов и ЦОК, возможно, связана с увеличением выброса незрелых клеток из тимуса.
Этим же можно объяснить и повышение уровня CD3+CD8+CD38+ клеток, однако, то, что подобные изменения не распространяются на лимфоциты с фенотипом CD3+CD4+CD38+, говорит о нарушении Т-хелперного звена на уровне посттимических предшественников. Полученные нами результаты о повышении содержания клеток этой субпопуляции на фоне высокого уровня ЦОК в целом соответствуют представлениям об их негативной роли при распространенных опухолевых процессах.
Работа поддержана грантом РФФИ № 16–34–00244 мол_а «Оценка взаимного влияния уровня циркулирующих опухолевых клеток и параметров иммунного статуса у больных раком легкого».

Фотодинамическая терапия при стенозирующих злокачественных новообразованиях бронхов

Гатьятов Р.Р.[1], Важенин А.В.[1], Гюлов Х.Я.[1], Яйцев С.В.[1,2], Лукин А.А.[1], Кулаев К.И.[1], Манцырев Е.О.[1], Мирончено М.Н.[1], Гнатюк Я.А.[1], Тимофеев С.Н.[1], Колосова Е.С.[1], Печерица Е.Д.[1]
Место работы: *[1]ГБУЗ Челябинский областной клинический онкологический диспансер, 454087, г. Челябинск, Россия; [2]ГБОУ ВПО Южно-Уральский государственный медицинский университет Министерства здравоохранения России, 454092, г. Челябинск, Россия*
e-mail: *gat_rud@mail.ru*
Цель работы. Оценить эффективность фотодинамической терапии в лечении стенозирующего центрального рака легкого.
Материалы и методы исследования. В отделение торакальной онкологии ЧОКОД с 2009 по 2014 гг. проведен анализ результатов терапии 122 пациентов с центральным стенозирующим раком легкого. ФДТ проводилась с использованием фотосенсибилизаторов хлоринового ряда («Фотолон»,

РАК ЛЕГКОГО

«Радахлорин») в дозе 1,4–2,1 мг/кг массы тела. Облучение проводили лазерными терапевтическими установками «Лахта-милон» и «Латус» длиной волны 662 нм. Мощность подаваемой дозы составляла 0,8–1,5 Вт., плотность энергии лазерного излучения 200–300 Дж/см^2. Облучение проводилось путем подведения гибкого моноволоконного кварцевого торцевого световода диаметром 400 или 600 мкм, или световода с микролинзой на конце через биопсийный канал эндоскопа.

Результаты. Эффективность процедуры фотодинамической терапии оценивали по следующим критериям: 1) динамика жалоб: уменьшение одышки, кашля, кровохарканья; 2) эндоскопическая картина; 3) рентгенологическая картина; 4) показатели спирометрии. Контрольные исследования проводились через 4–5 недель после ФДТ.

Результаты. Уменьшение одышки отметили 82 пациента, исчезновение –1, отсутствие эффекта – 12, усиление – 4; уменьшение кашля – 81 пациент, у 5 – кашель прекратился, у 16- без эффекта, у 4 – усилился. Кровохарканье уменьшилось у 12 пациентов, у 1 – без эффекта, у 1 – усиление. ($p<0,0001$). Положительная рентгенологическая и эндоскопическая картина в виде увеличения просвета бронхов, разрешения ателектаза и уменьшения вентиляционных нарушений была выявлена у 88 (72,1%) пациентов ($p<0,0001$). У 34 (27,9%) пациентов изменений при рентгенологическом контроле не выявлено либо выявлена отрицательная динамика.

Прирост ЖЕЛ в среднем составил 13,4%, ОФВ1–18,4%, при этом уменьшение ЖЕЛ и ОФВ1, зарегистрированное у 30,3% исследуемых, составили 14% и 12,5% соответственно ($p<0,0001$).

Выводы. Таким образом, можно утверждать, что ФДТ является достаточно эффективной при паллиативном лечении злокачественных стенозирующих опухолей бронхов. Метод не сопряжен со значительными техническими трудностями, обладает выраженной паллиативной эффективностью, безопасен.

Отдалённые результаты лечения аденокарциномы легкого с применением адьювантной терапии

Лазутин Ю.Н., Пыльцин С.П., Чубарян А.В., Анистратов П.А., Айрапетова Т.Г., Исаева Р.Г.

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

e-mail: *pylserg@yandex.ru*

Цель исследования. Ретроспективное изучение отдаленных результатов хирургического и комбинированного лечения больных аденокарциномой (АК) легкого.

Материалы и методы. В исследование включено 247 радикально оперированных больных с I–IIIA стадией АК легкого, находившихся на лечении в торакальном отделении Ростовского НИИ онкологии с октября 1996 г. по ноябрь 2011 г. Средний возраст составил 61,5года, мужчин было 163 (66%), женщин-84 (34%). Распределение по стадиям осуществлялось в соответствии с TNM классификацией AJCC7-th ed. 2010.: I ст. отмечена у 20 (8,1%) больных; II ст. – у 85 (34,4%); IIIA ст. – у 142 (57,4%). Только хирургическое лечение проведено 86 (34,8%) пациентам, хирургическое лечение с адьювантной лучевой терапией (ЛТ)-64 (21,5%), хирургическое лечение с адьювантной химиотерапией (ХТ)-90 (36,4%), хирургическое лечение с последовательной адьювантной химиолучевой терапией-7(2,8%). Последние 2 группы объединены.

По основным прогностическим факторам существенных различий сравниваемых групп не отмечено. Послеоперационная ЛТ проводилась в режиме конвенциального фракционирования РОД=2 Гр. 5 раз в неделю до СОД=40 Гр. Адьювантная ХТ проводилась по следующим трем режимам: CAP, PE, PC. Всего планировалось проведение 4-х курсов адьювантной ХТ с интервалом 3 недели. Лечение в режиме CAP получили 37 (38,1%) больных, из них 2 курса-21(56,7%), 3курса-12 (32,4%), 4 курса –4(10,8%); в режиме PE-40 (41,2%) пациентов, из них 2 курса-14(35%), 3 курса –11 (27,5%) и 4 курса –15(37,5%). Режим PC использован у 10 (10,3%) больных, 2 курса получили 8, а 4 курса только 2.

Адьювантная ЛТ в полном объёме проведена всем пациентам, в то время как запланированная адьювантная ХТ выполнена только 21(21,6%) из 97больных. Общая выживаемость исчислялась со дня выполнения операции до дня смерти или для живущих лиц до дня последнего посещения, различия между группами сравнивались посредством log-rank test. Значение P менее 0.05 считалось статистически достоверным. Медиана последующего наблюдения составила 58 месяцев.

Результаты. К 5-ти летнему сроку наблюдения выявлена тенденция к улучшению общей выживаемости в группе больных, получивших адьювантную ХТ, медиана выживаемости в этой группе достигла 42 мес. по сравнению с 31 мес. в группе хирургического лечения ($p=0.074$). Каких либо различий в результатах хирургического лечения и хирургического лечения с послеоперационной ЛТ не обнаружено. Иные взаимоотношения выявляются при анализе отдаленных результатов лечения IIIA ст. АК легкого. Отмечено увеличение 5-ти летней общей выживаемости до 27,2% в химиотерапевтической группе больных по сравнению с 10% в группе только хирургического лечения ($p<0.05$) и медианы выживаемости до 32 мес. против 18 мес. ($p= 0.056$).

Трехлетняя общая выживаемость составила 46% в радиотерапевтической группе и 39% в химиотерапевтической группе. Только к 5-ти летнему сроку наблюдения обозначилась тенденция к улучшению общей выживаемости больных с IIIA ст. АК легкого, которым проводилась адьювантная ХТ на 8,2%, 27,2% против 19% ($p=0.07$). Обобщенные отдаленные результаты лечения радикально оперированных больных II–IIIA ст. АК легкого представлены в таблице.

Представленные данные демонстрируют достоверное увеличение 5-ти летней общей выживаемости на 15% в химиотерапевтической группе больных до 29,8% по сравнению с группой только хирургического лечения –14,7% ($p<0.05$). Сравнительная оценка результатов лечения с группой послеоперационной ЛТ выявила тенденцию к увеличению 5-ти летней общей выживаемости на 12% в химиотерапевтической группе ($p=0.059$).

Заключение. В последние годы отмечается увеличение удельного веса АК легкого среди других гистологических подтипов немелкоклеточного рака легкого до 54–79%. Несмотря на то, что хирургический метод дает шансы на выздоровление больных с резектабельными опухолями, отдаленные результаты хирургического лечения АК весьма вариабельны, но остаются малоудовлетворительными.

Проведенное ретроспективное исследование демонстрирует достоверное увеличение 5-ти летней общей выживаемости в химиотерапевтической группе больных по сравнению с только хирургическим лечением, при отсутствии позитивного влияния послеоперационной ЛТ на показатели выживаемости. Дальнейшее улучшение выживаемости связывается с индивидуализацией показаний к адьювантной ХТ, основанной на изучении современных предикторов прогноза в комбинации с иммунной и таргетной терапией.

РАК ЛЕГКОГО

Изучение иммуногистохимической экспрессии тимидилатсинтазы и Ki-67 как факторов прогноза аденокарциномы легкого

Пыльцин С.П., Лазутин Ю.Н., Туркин И.Н., Лаптева Т.О., Чубарян А.В., Айрапетова Т.Г., Анистратов П.А.
Место работы: *Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, г. Ростов-на-Дону*
e-mail: *pylserg@yandex.ru*

Цель. Сравнительное иммуногистохимическое исследование (ИГХИ) экспрессии тимидилатсинтазы (ТС) и Ki-67 в зависимости от некоторых характеристик аденокарциномы легкого.

Материалы и методы. ИГХИ образцов опухолевой ткани проведено от 63 радикально оперированных больных аденокарциномой легких (АК). В возрасте 40–59 лет-31(50,2%), 60 лет и старше-32 (50,8%); мужчин-42(66,7%), женщин-21(33,3%); 1ст-31(49,2%), 2 ст-16(25,4%), 3А ст-16(25,4%). Степень дифференцировки: G1–11(17,7%), G2–40(63,5%), G3–12(18,8%). ТС определялась моноклональными антителами 4H4B1, Ki-67 моноклональными антителами MIB-1. Экспрессия ТС оценивалась по интенсивности окрашивания цитоплазмы опухолевых клеток в баллах: 0-отрицательный, 1-низкий, 2-высокий. Для Ki-67 учитывались клетки с отчетливо окрашенным ядром. Индекс экспрессии Ki-67 разделен на:<20%-низкий, 20–30%- высокий, >30%- очень высокий.

Результаты. Сравнительный анализ выявил существенные половые различия высокой экспрессии ТС: у мужчин достигла 73,8%, у женщин 61,9% (p= 0,042), а также высокого и очень высокого индекса Ki-67 54,7% против 47,6% (p=0,048) и 28.6% против 14,3% (p=0,024).

Изучение ТС и Ki-67 в возрастных группах не установило достоверных различий высокой экспрессии ТС 83,8% против 58,2% (p=0,07) как и высокого и очень высокого индекса Ki-67:58% против 46,8% и 29% против18,7%, соответственно. Высокий уровень ТС зарегистрирован у 38 (82,6%) и очень высокий индекс Ki-67 у 30(65,2%) больных с размерами первичной опухоли Т 2. При G2 и G3 опухолях превалируют высокие показатели обоих предикторов ТС в 33(87,5%) и Ki-67 в 28 (70%) случаях.

Также был проведен анализ бессобытийной выживаемости больных с различными уровнями ТС, выявлено что в группе с высоким уровнем экспрессии тимидилатсинтазы она оказалась ниже на 14%, чем в группе с низким и средним уровнем экспрессии, и составляет 74% и 88% соответственно.

Для сравнения, проведен аналогичный анализ бессобытийной выживаемости у пациентов с различным уровнем экспрессии KI-67, которые были разделены на две группы: с уровнем экспрессии >30% и <30%. Бессобытийная выживаемость составила 78%, против 76% в группе>30% (p=0,39382), что позволяет сделать вывод об отсутствии зависимости бессобытийной выживаемости от уровня экспрессии KI-67.

Заключение. Пролиферативный потенциал АК у женщин значительно ниже, чем у мужчин при отсутствии влияния возрастного фактора. Лица старшего возраста нуждаются в контроле резидуальной болезни не меньше, чем более молодые пациенты. Экспрессия ТС и Ki-67 коррелирует не только между собой, но и со степенью дифференцировки опухоли, что позволяет на основании оценки этих двух тканевых маркеров определять показания к проведению адъювантной терапии при локализованных стадиях заболевания с учетом пола и возраста.

Комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого III стадии с персонализированным назначением адъювантной химиотерапии

Родионов Е. О.
Место работы: *Томский НИМЦ*
e-mail: *scorpion1612@list.ru*

Актуальность. Существенная роль в формировании устойчивости опухоли легкого к применяемым химиопрепаратам принадлежит генам ABC и монорезистентности, которые определяют чувствительность опухолевых клеток к отдельным химиопрепаратам и связаны с фармакокинетикой этих препаратов. В настоящее время, в этом отношении, при раке легкого рассматриваются такие гены как: BRCA1, RRM1, ERCC1, TOP1, TOP2a, TUBB3, TYMS, в связи с чем экспрессию данных молекулярно-генетических маркеров в опухолевой ткани легкого важно учитывать для персонализации лекарственной терапии НМРЛ.

Цель исследования. Улучшение результатов комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии с использованием персонализированного назначения адъювантной химиотерапии на основании уровня экспрессии генов ABC-транспортеров и монорезистентности в опухоли.

Материалы и методы исследования. В проспективное исследование были включены 63 больных немелкоклеточным раком легкого IIIA стадии, которые были распределены на две группы. Всем больным проведено 2 курса неоадъювантной химиотерапии по схеме винорелбин / карбоплатин. Хирургическое лечение являлось основным этапом проводимого лечения в обеих группах.

Непосредственно после удаления препарата у больных основной группы произведен забор опухолевого материала для молекулярно-генетического исследования.

После хирургического вмешательства больным основной группы проведено 3 курса адъювантной химиотерапии на основе комбинации двух противоопухолевых препаратов: гемцитабин, карбоплатин, винорелбин – доксорубицин, иринотекан и паклитаксел (в зависимости от разработанного нами алгоритма выбора персонализированной химиотерапии на основании уровней экспрессии генов ABC-транспортеров и монорезистентности ABCC5, RRM1, ERCC1, BRCA1, TOP1, TOP2a, TUBB3, TYMS).

Больным контрольной группы были проведены 3 курса химиотерапии по схеме: винорелбин / карбоплатин.

Результаты. Различий в структуре осложнений при проведении химиотерапии, в том числе в адъювантном режиме, в обеих группах выявлено не было. Количество послеоперационных осложнений в исследуемых группах статистически значимых различий не имели.

Прослежены двухлетние результаты лечения в обеих группах. В основной группе прогрессирование заболевания наблюдалось у 3 (9,7%) больных (в 2 случаях – метастатическое поражение плевры и лимфоузлов средостения с контралатеральной стороны и в 1 случае местный рецидив).

В контрольной группе прогрессирование заболевания выявлено у 12 больных (38,7%), отдаленное метастазирование выявлено в 10 (83,3%) случаях, а в 2 (16,7%) наблюдениях – местный рецидив. Прогрессирование процесса за счет отдаленного метастазирования проявлялось наиболее часто поражением головного мозга и л/у средостения (по 27,8%), затем костей скелета, противоположного легкого и печени (по 11,1%), надпочечников (5,6%). У 1 больного выявлен метастаз в ягодичную область слева.

Безрецидивная выживаемость в основной группе составила 90,3%, в группе контроля – 61,3% (статистические разли-

чия находятся на уровне тенденции, Log Rank test $\chi 2$ =3,548; p=0,06; Gehan\'s Wilcoxon Test χ 2 =4,677; p=0,031).

В результате проведенного исследования была оценена ассоциация экспрессии изучаемых генов с основными клинико-морфологическими параметрами пациентов: возрастом, размером опухоли, лимфогенным метастазированием, клинико-анатомической формой и гистологическим типом опухоли. Установлено, что экспрессия слабо коррелирует с клинико-морфологическими параметрами заболевания.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности определения уровней экспрессии генов ABC и монорезистентности для назначения персонализированной химиотерапии, что позволяется повысить эффективность комбинированного лечения за счет уменьшения количества отдаленных метастазов и улучшения показателей общей выживаемости по сравнению с группой контроля с эмпирическим назначением послеоперационной химиотерапии.

Комбинированное лечение немелкоклеточного рака легкого с использованием предоперационной термохимиолучевой терапии

Добродеев А.Ю.[1], Завьялов А.А.[1,2], Тузиков С.А.[1,2], Старцева Ж.А.[1], Костромицкий Д.Н.[2]

Место работы: *[1]Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия; [2]ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия*

e-mail: *dobrodeev@oncology.tomsk.ru*

Цель. Изучить непосредственную эффективность и переносимость комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с использованием предоперационной химиолучевой терапии, локальной гипертермии и радикальной операции.

Материалы и методы. Комбинированное лечение, включающее предоперационную термохимиолучевую терапию (ТХЛТ) и радикальную операцию, проведено 12-ти больным НМРЛ II–III стадии. Распределение больных по полу: мужчины – 10 (83,3%), женщины – 2 (16,7%). Средний возраст составил 61,7 года. Из клинико-анатомических форм наиболее часто встречался периферический рак – 9 (75%), затем центральный – 3 (25%). Плоскоклеточный рак выявлен у 8 (66,7%) больных, аденокарцинома – у 4 (33,3%) больных. До начала лечения по результатам комплексного обследования 10 (83,3%) больных были операбельные, а 2 (16,7%) больных расценены как неоперабельные по распространенности опухолевого процесса (в обоих случаях – НМРЛ IIIB стадии).

Лучевая терапия проводилась на аппарате Theratron Equinox 1,25 МэВ (Канада) в режиме гиперфракционирования 1,3 Гр × 2 раза в день, 5 дней в неделю, на протяжении 3-х недель до суммарной очаговой дозы (СОД) 40 Гр. Дозиметрическое планирование осуществлялось с использованием спиральной компьютерной томографии в системе дозиметрического планирования Xio (США). Клинический объем мишени включал первичную опухоль и регионарные лимфатические узлы.

Одновременно с лучевой терапией больные получали 2 курса химиотерапии по схеме: паклитаксел 175 мг/м^2 в/в 1-й день, карбоплатин – расчет дозы по AUC6 в/в 1-й день (интервал между курсами химиотерапии составлял 3 недели).

Сеансы локальной гипертермии проводились на аппарате Celsius TCS (Германия), который позволяет осуществлять эффективное термическое воздействие при глубоко расположенных опухолях. Локальная гипертермия применялась 2 раза в неделю, 10 сеансов, за 2 часа до облучения или непосредственно сразу после введения химиопрепаратов в течение 45–60 минут при температуре 41–43 °C.

Результаты. Непосредственная общая эффективность предоперационной ТХЛТ была достаточно высокой и составила 91,7%, включая полную регрессию – 3 (25%) и частичную регрессию – 8 (66,7%), что было подтверждено морфологическим исследованием. Стабилизация опухолевого процесса зафиксирована в 1 (8,3%) случае, прогрессирования заболевания выявлено не было.

Лучевая терапия переносилась удовлетворительно и была завершена у всех больных в запланированном объеме. При достижении СОД 40 Гр в 1 (8,3%) случае зафиксирована слабость I степени и в 1 (8,3%) случае – отсутствие аппетита.

При проведении химиотерапии по схеме паклитаксел/карбоплатин основными видами токсичности явились артралгия/миалгия – 6 (50%) и обратимая алопеция – 7 (58,3%). Гематологическая токсичность проявлялась лейкопенией – 4 (33,3%) и тромбоцитопенией – 2 (16,7%). Во всех случаях выраженность симптомов соответствовала I степени. Осложнения химиотерапии носили кратковременный характер и достаточно хорошо купировались назначением симптоматической терапии.

Во время сеансов локальной гипертермии ни в одном случае не было отмечено непереносимости или дискомфорта в зоне теплового воздействия. Использование локальной гипертермии не влияло на продолжительность курса химиолучевой терапии и сроки проведения хирургического лечения. Оперативное вмешательство проводили через 3 недели после окончания ТХЛТ.

В результате проведения предоперационной ТХЛТ распространенность первичной опухоли значимо уменьшилась («downstaging»), вследствие чего радикальную операцию удалось выполнить у всех 12-ти больных: лобэктомии – 8 (66,7%), пневмонэктомии – 4 (33,3%).

В процессе выполнения оперативного этапа лечения каких-либо особенностей не отмечено, интраоперационных осложнений, связанных с проведением предоперационной ТХЛТ не наблюдалось. Послеоперационные осложнения развились у 2 (16,7%) больных: в 1 (8,3%) случае была выявлена послеоперационная пневмония оставшейся доли легкого, которая развилась у больного с исходной хронической обструктивной болезнью легких II степени, и в 1 (8,3%) случае – нагноение послеоперационной раны. Развившиеся осложнения были разрешены консервативно и не удлиняли время пребывания больных в стационаре. Послеоперационной летальности не было.

При динамическом наблюдении больных НМРЛ в течение 12–14 мес после окончания комбинированного лечения случаев местного рецидива и отдаленных метастазов выявлено не было.

Заключение. Предварительный анализ полученных данных свидетельствует о том, что предоперационная ТХЛТ у больных НМРЛ II–III стадии хорошо переносится, приводит к значительной регрессии опухолевого процесса, расширяет показания к хирургическому лечению и демонстрирует обнадеживающие результаты.

Молекулярная генетика нейроэпителиальных опухолей в свете новой классификации опухолей ЦНС ВОЗ (2016)

Мацко М.В.[1,2,4], Мацко Д.Е.[1,2,3,4], Моисеенко В.М.[2,4], Улитин А.Ю.[1], Иевлева А.Г.[5], Имянитов Е.Н.[2,3,5]

Место работы: *[1]РНХИ им. проф. А.Л.Поленова – филиал ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А.Алмазова»;*

НЕЙРООНКОЛОГИЯ

[2]Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); [3]Санкт-Петербургский государственный университет; [4]Медико-социальный институт, 5ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, г. Санкт-Петербург, Россия
e-mail: *marinamatsko@mail.ru*

Впервые за всю историю существования классификаций ВОЗ опухолей ЦНС с новым выходом очередной классификации (весна 2016 года), для формулировки полного и окончательного диагноза для некоторых нозологических единиц (диффузная и анапластическая астроцитома, олигодендроглиома GII/GIII, первичная глиобластома и др) требуется указывать генетические аберрации. При этом некоторые из них, такие как RELA-транслокация и H3K27M мутация, «привели» в новую классификацию новые нозологические формы – «диффузная глиома средней линии GIV» и «эмбриональная опухоль с многослойными розетками GIV» (соответственно), в результате высокой частоты их встречаемости и наличия прогностической ценности для этих опухолей. Они не так хорошо известны отечественным нейрохирургам и нейроонкологам как мутация в генах IDH1/IDH2 и коделеция 1p19q, определение которых для постановки диагноза теперь так же обязательно, причем данные аберрации претендуют на важную роль в постановке морфологического диагноза, который на ближайшие 6–7 лет впервые стал морфо-молекулярным.

Цель. Выявление частоты встречаемости мутации в генах IDH1/IDH2 и коделеции 1p19q, и определение их роли в дифференциальной диагностике у пациентов с супратенториальными нейроэпителиальными опухолями.

Материалы и методы. Проведено проспективное иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследование послеоперационного материала у 163 пациентов с глиомами разной степени злокачественности и редкими нейроэпителиальными опухолями. При ИГХ исследовании использовались следующие антитела: GFAP, Syn, NSE, NB и Ki-67. После морфологической и иммуногистохимической верификации диагноза выявлялись мутации в генах IDH1 и IDH2 при помощи методики анализа кривых плавления ПЦР-продуктов с высоким разрешением (HRMA – High Resolution Melting Analysis) с последуюшим секвенированием ДНК. Сочетанная делеция 1p19q определялась методом ПЦР.

Результаты. Реже всего IDH1 (R132H) мутация встречалась в первичной глиобластоме/глиосаркоме – у 3-х из 69 больных (4,3%). Более чем в половине случаев она наблюдалась у пациентов с доброкачественными (GII) и анапластическими (GIII) астроцитомами, олигодендроглиомами и смешанными олигоастроцитомами GII/GIII, а так же гемистоцитарной астроцитомой. Практически с равной частотой данная мутация присутствовала в таких редких нейроэпителиальных новообразованиях как эмблиональные опухоли ЦНС (нейробластома GIV и ганглионейробластома GIV) и анапластическая ганглиоглиома GIII – 36,3% (у 4-х из 11 больных) и 35,3% (у 6-ти из 17 пациентов) соответственно.

Частоту встречаемости коделеции 1p19q мы оценили у 129 больных. Более чем в половине случаев (75%) она была выявлена у пациентов с доброкачественными и анапластическими олигодендроглиомами и смешанными олигоастроцитомами (в 12 из 16 случаев). Что касается диффузной астроцитомы и анапластической астроцитомы, то коделеция 1p19q присутствовала в них значительно реже – 12,5% и 22,7% соответственно. У больных с анапластической ганглиоглиомой – в 26,7% случаев и в 25,0% у пациентов с гемистоцитарной астроцитомой. Ни у одного из 54 пациентов с первичной глиобластомой/глиосаркомой и 6 больных с эмблиональными опухолями ЦНС коделеция 1p19q не встречалась.

Заключение. Согласно результатам большинства зарубежных работ и данным наших исследований наличие мутации в генах IDH1/IDH2 и коделеции 1p19q оказывают позитивное влияние на показатели безрецидивной и общей выживаемости особенно если встречаются одномоментно. Помимо этого, с учетом частоты их встречаемости (порой полярно разной для разных нозологических единиц) две эти аберрации в ряде случаев можно использовать как дополнительные факторы в дифференциальной диагностике. Однако, не следует забывать о том, что IDH1/2 мутация, хоть и редко, но может встречаться в первичной глиобластоме, поэтому не нужно слепо разделять первичные от вторичных глиобластом (в которых эта мутация встречается очень часто), опираясь только на один этот признак.

В данном случае крайне важны тщательный сбор анамнеза (наличие в анамназе астроцитомы GII/GIII) и данные гистологического исследования (присутствие внутриопухолевой морфологической гетерогенности). А коделеция 1p19q не так уж и редко наблюдалась в анапластической ганглиоглиоме (более чем в четверти случаев). Поэтому, утверждение в последней классификации ВОЗ (2016) о том, что если имеется коделеция 1p19q, то опухоль следует рассматривать как олигодендроглиому или олигоастроцитому, весьма спорно. Для определения прогноза эти аберрации более чем убедительны, но для дифференциальной диагностики они скорее носят вспомогательный характер, за исключением, пожалуй, одной ситуации – сочетанная делеция 1p19q не встречается в первичной глиобластоме/глиосаркоме и эмбриональных опухолях ЦНС.

Результаты радиохирургического лечения пациентов с метастазами в головной мозг

к.м.н. Банов С.М.[2], д.м.н., проф. Голанов А.В.[1], к.м.н. Ильялов С.Р.[2], к.м.н. Ветлова Е.Р.[1], Антипина Н.А.[1], Дургарян А.А.[1].
Место работы: *[1]ФГАУ «НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко», г. Москва; [2]Центр Гамма Нож, г. Москва*
e-mail: *smbanov@gmail.com*

Симптоматические метастазы в головной мозг (МГМ) встречаются у 8–10% онкологических больных. Частота регистрации МГМ, вероятно, будет возрастать, поскольку общая выживаемость онкологических пациентов увеличивается в связи с совершенствованием лекарственного лечения.

Облучение всего головного мозга (ОВГМ) назначается в самостоятельном варианте лечения, или как адъювантное лечение после хирургического или радиохирургического лечения. Проведение ОВГМ обеспечивает контроль как видимых МГМ, так и микрометастазов. В среднем, выживаемость пациентов после проведения ОВГМ в самостоятельном варианте составляет около четырёх месяцев и 6–9 месяцев в случае проведения комбинированного лечения (хирургическое лечение и ОВГМ).

В настоящем исследовании проведён анализ результатов лечения пациентов с МГМ, получивших радиохирургическое лечение на аппарате Гамма нож в самостоятельном варианте лечения.

Цель. Изучить показатели общей выживаемости и частоты интракраниальных рецидивов у пациентов с метастазами в головной мозг после проведения радиохирургического лечения в самостоятельном варианте лечения.

Материалы и методы. Проведён анализ результатов лечения 416 пациентов с метастазами в головной мозг (178 мужчин и 239 женщин), которые получили только один сеанс радиохирургического лечения. Первичный онкологический диагноз

НЕЙРООНКОЛОГИЯ

был представлен не мелкоклеточным раком легкого, раком молочной железы, меланомой, раком почки и колоректальным раком у 120, 115, 93, 63 и 26 пациентов соответственно. У 224 пациентов (53,7%) было множественное (≥4) метастатическое поражение головного мозга. Медиана суммарного объема и количества метастазов в головном мозге составила 5,2 см^3 (интервал 0,09–56,6) и 4 (интервал 1–39) соответственно. Средняя краевая доза ионизирующего облучения была 21 Гр (диапазон 15–24 Гр). Среднее время клинического наблюдения составило 9,5 месяцев (0,3–102 месяцев).

Проведена оценка влияния на общую выживаемость следующих клинических факторов: возраст (≤ 60 лет в сравнении с >60 лет), число МГМ (≥4 в сравнении с ≤3), суммарный объем МГМ (≤5 см3 в сравнении с >5 см^3), морфология первичной опухоли (РМЖ, НМРЛ в сравнении с меланомой, РП, КРР), индекс Карновского (≥80 в сравнении с ≤70) и экстракраниальными метастазами («да» в сравнении с «нет»).

Результаты. Общая выживаемость пациентов в целом по группе на сроке 12 и 24 месяцев составила 34,6% и 19,9% соответственно. Медиана общей выживаемости после радиохирургического лечения была 7,4 месяцев (95% доверительный интервал (ДИ) – 5,7–8,7).

Локальный контроль МГМ, на сроке 12 месяцев, достигнут у 79,6% пациентов. Выживаемость без развития новых (дистантных) метастазов на сроке 12 месяцев составила 44,1% с медианой времени без прогрессирования 9,6 месяцев (95% ДИ 7,4–16,9).

В многофакторном анализе число МГМ ≥4 (ОР=1,95; 95% ДИ 1,08–3,52; p=0,026) и наличие экстракраниальных метастазов (ОР=3,53; 95% ДИ 1,29–9,63; p=0,014) ассоциированы с худшей общей выживаемостью, в то время как суммарный объем МГМ ≤5 см^3 (ОР=0,47; 95% ДИ 0,24–0,90; p=0,022) и индекс Карновского ≥80 (ОР=0,34; 95% ДИ 0,17–0,70; p=0,003) ассоциированы с лучшей общей выживаемостью.

В группе пациентов с наличием всех благоприятных факторов (группа хорошего прогноза) общая выживаемость на сроке 12 и 24 месяца составляет 96,0% и 58,1% соответственно.

При наличии всех неблагоприятных факторов (группа плохого прогноза) общая выживаемость на сроке 12 и 24 месяца составляет 6,8% и 0% соответственно.

Все остальные пациенты вошли в группу промежуточного прогноза, где общая выживаемость составляет на сроке 12 и 24 месяца 48,4% и 21,8% соответственно.

Выводы. Проведение радиохирургического лечения пациентов с МГМ обеспечивает в целом по группе медиану общей выживаемости 7,4 месяцев. Хороший функциональный статус (индекс Карновского ≥ 80), ограниченное метастатическое поражение головного мозга (≤3 МГМ), суммарный объем МГМ (≤5см^3) и отсутствие экстракраниальных метастазов являются предикторами лучшей выживаемости пациентов с МГМ. Формирование групп прогноза позволит индивидуализировать лечебную тактику у пациентов с МГМ.

Стереотаксическая радиотерапия ложа удаленного метастаза в головной мозг

Ветлова Е.Р.[1], Голанов А.В.[1], Банов С.М.[2], Антипина Н.А.[1], Беляшова А.С.[1]

Место работы: *[1]ФГАУ НИИ нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко, г. Москва; [2]Центр Гамма Нож, г. Москва*

e-mail: *vetlova@inbox.ru*

Адъювантная радиотерапия является необходимым звеном в обеспечении локального контроля удаленного метастаза в головной мозг (МГМ) после хирургического лечения. Локальные рецидивы МГМ в случае только хирургической резекции возникают у 46–58% пациентов. Использование облучения всего головного мозга (ОВГМ) после хирургической резекции до недавнего времени считалось стандартом лечения, и согласно рандомизированным исследованиям показало значительное снижение местного рецидива – до 30%. Однако, учитывая развитие нейрокогнитивных расстройств и отсутствие увеличения общей выживаемости у пациентов после ОВГМ в адъювантном периоде, стала чаще использоваться стереотаксическая радиотерапия (СРТ) ложа удаленного МГМ для обеспечения локального контроля.

Цель. Установить эффективность адъювантной стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования (ГФ) ложа удаленного МГМ.

Материалы и методы. Проведена ретроспективная оценка 134 пациентов (83 мужчины и 51 женщина), которым проведено хирургическое лечение симптоматических МГМ в ФГАУ «НИИ Нейрохирургии им акад. Н.Н. Бурденко» с 2011г по 2015 г. Из них 52 пациентам в послеоперационном периоде проводилась стереотаксическое облучение ГФ ложа удалённого очага головного мозга. Мишень определялась по МРТ с контрастным усилением, как послеоперационная полость и остаточная опухоль с краевым захватом 2 мм. Лечение проводилось на линейных ускорителях «Кибер-нож» или «Новалис» с РОД = 5,5–7 Гр до СОД= 21–27,5Гр. В случае наличия остаточной метастатической опухоли радиотерапия дополнялась интегрированным бустом с РОД= 6–8Гр до СОД= 24–30Гр.

Морфология первичной опухоли представлена раком молочной железы, немелкоклеточным раком легкого, меланомой, гинекологическим раком, раком почки, колоректальным раком и метастазами без первично выявленного очага у 42 (31%), 31 (23%), 19 (14%), 13 (10%), 9 (7%), 7 (5%), 10 (7%) пациентов, соответственно.

Результаты. Медиана общей выживаемости в группе только хирургического лечения была 8,1 мес. в сравнении с 13,7 мес. в группе хирургического лечения и СРТ ГФ (p=0,088).

Общая выживаемость пациентов в группе только хирургического лечения на сроке 12 мес. составила 34,6% в сравнении с 73,7% в группе хирургического лечения и СРТ ГФ соответственно, а на сроке 24 мес. – 14,9% и 18,4% соответственно.

Выживаемость без локального рецидива на сроке 12 мес. в группе только хирургического лечения и в группе хирургического лечения и СРТ ГФ составила 44% и 85,9% соответственно с медианой развития локального рецидива 6,9 и 23,3 мес. соответственно (p=0,0014).

Выживаемость без развития новых метастазов в головной мозг в группе только хирургического лечения в сравнении с группой хирургического лечения и СРТ ГФ составила 48,9% и 53,2% соответственно с медианой наступления дистантного рецидива 10,3 против 12,1 мес. соответственно (p=0,249).

Заключение. Проведение адъювантной стереотаксической радиотерапии в режиме гипофракционирования ложа удаленного МГМ обеспечивает лучшие показатели локального контроля в сравнении с группой только хирургического лечения МГМ и хирургического лечения с ОВГМ.

Роль прогностических факторов у взрослых пациентов с медуллобластомой

Пименова М.М., Шарабура Т.М., Ложков А.А., Сыролева К.Н., Давыдова О.Н., Максимовских А.Ю.

Место работы: *ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер» ГБОУ ВПО «Южно-Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», г. Челябинск*

e-mail: *pimenovamm@mail.ru*

НЕЙРООНКОЛОГИЯ

Введение. Медуллобластома- злокачественная опухоль мозжечка, возникающая главным образом у детей, с наиболее частым метастазированием по оболочкам спинного мозга. Составляет около 20% всех опухолей ЦНС в детском возрасте и около 1% у взрослых. Частота встречаемости 0,5–0,7 случаев на 100 000 детского населения до 15 летнего возраста. Пик заболеваемости приходится на возраст 5–7 лет. По заболеваемости соотношение девочек и мальчиков составляет 1.1:1.7.У взрослых медуллобластома встречается в возрасте от 21 до 40 лет. Чаще всего представлена десмопластическим вариантом. Соотношение мужчин и женщин 2:1. Средняя продолжительность жизни у взрослых составляет 36 месяцев, 5-летняя выживаемость – 78%, 10-летняя 30%, соответственно (HauerstockD, GuiotMC, KasymjanovaG-2013). В настоящее время признан комплексный подход в лечение медуллобластом у взрослых, включающий в себя проведение на первом этапе хирургического вмешательства с максимально возможным и безопасным удалением опухоли с последующим проведением лучевой или химиолучевой терапии.

Цель работы. Изучение результатов комплексной терапии медуллобластом у взрослых.

Материалы и методы. Изучены результаты комплексной терапии 10 пациентов со злокачественными глиомами головного мозга за период с 2012 по 2015 гг. Все пациенты мужского пола. Средний возраст составил 31± 12.8 год. Распределение согласно критериям Chang было следующим: у 10 пациентов изначально опухолевый субстрат был боле 3см (Т 2); при проведении диагностических исследований у 2 из 10 пациентов отмечены метастазы в субарахноидальном пространстве спинного мозга (М3), таким образом 8 пациентов отнесены в группу среднего риска и 2 пациента в группу с высоким риском прогрессирования. Всем пациентам был проведен курс конформного краниоспинального облучение с РОД-1.8Гр, до СОД-36Гр, далее локально на заднечерепную ямку с РОД –2Гр, до СОД-54Гр; у пациентов с высоким риском прогрессирования дополнительно подведено 9 фракций в дозе 1.8Гр на область краниальных метастазов. У 2-х пациентов группы высокого риска и 3-х среднего риска прогрессирования проведена радиомодификация Винкристин в дозе 1мг/м^2 в 1 раза в неделю в течение 3-х недель, с последующим адьювантным проведением 6 циклов ПХТ по схеме PCV.

Результаты исследования. Проведена оценка результатов лечения медуллобластом у взрослых. Медиана наблюдения составила 36 месяцев. Однолетняя общая выживаемость-100%, 3-х летняя 90%, безрецидивная выживаемость составила 100 и 80% соответственно. Безрецидивная выживаемость была выше у пациентов среднего риска прогрессирования в сравнении с группой высокого риска и составила 100% и 90%, а вот показатели обшей выживаемости напротив были выше в группе высокого риска. Токсическая реакция в виде гепатотоксичности 1–2 степени отмечена у 2-х пациентов, в одном случае отмечены проявления нейротоксичности.

Выводы. Риск рецидива – наиболее важный прогностический фактор. Проведение химиотерапии у взрослых сопровождается умеренной токсичностью и обеспечивает высокие показатели выживаемости.

Содержание регуляторов плазминогена в доброкачественных и злокачественных опухолях головного мозга

Кит О.И., Франциянц Е.М., Козлова Л.С., Росторгуев Э.Е., Погорелова Ю.А., Кавицкий С.Э.

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

e-mail: *super.gormon@yandex.ru*

Активаторы плазминогена являются сериновыми протеиназами, которые в норме, осуществляют санирующие функции, участвуют в росте, ремоделировании ткани, адаптационных реакциях и воспалении. При злокачественных процессах с урокиназой (uPA) и её ингибитором-1 (PAI-1) связывают прогрессию опухолей и неоваскуляризацию.

Цель исследования. Сравнительное изучение активаторов плазминогена в метастазах в головной мозг рака молочной железы, злокачественных глиом, менингиом, а также окружающей их ткани.

Материалы и методы. Исследован операционный материал 56 больных (35–72 лет), находившихся на лечении в РНИОИ: 19 метастазов рака молочной железы (РМЖ), 24 глиобластомы, 13 менингиом без перифокального отёка. Гистологический контроль осуществлялся в каждом случае. В супернатанте гомогенатов ткани определяли содержание проурокиназы, урокиназы, протромбокиназы, тромбокиназы (uPA-АГ, uPA-акт, tPA-АГ, tPA-акт), а также их ингибитора PAI-1 (PAI-1-АГ и PAI-1-акт) методами ИФА со стандартными тест-наборами ELISA. Результаты пересчитывали на 1 мг влажной ткани, статистика: сертифицированная программа Statistika 10.

Результаты. Доброкачественные менингиомы, взятые для изучения, не имели перифокального отёка, поэтому в качестве перифокальной зоны исследована гистологически неизменённая ткань, окружающая очаг менингиомы. Эта ткань рассматривалась нами как неповреждённая или условно интактная.

Установлено, что в менингиоме содержание uPA-АГ и uPA-акт было выше, чем в перифокальной ткани в 1,7 и 2,1 раза. Количество обеих форм tPA, наоборот, в очаге менингиомы достоверно снижено в 3,9 и 1,8 раза, соответственно. PAI-1-АГ в менингиоме был ниже, чем в её перифокальной ткани в 2,5 раза, а PAI-1-акт имел чёткую тенденцию к повышению. Метаболизм активаторов плазминогена и их ингибитора PAI-1 в очаге доброкачественной менингиомы отличался от гистологически неизменённой ткани.

Показатели равновесия uPA-АГ/uPA-акт и tPA-АГ/tPA-акт в менингиоме ниже, чем в гистологически неизменённой ткани на 24,2% и в 2,2 раза, а PAI-1-АГ/PAI-1-акт – в 3 раза. Вероятно, PAI-1 не может являться продуктом метаболизма доброкачественной менингиомы, т. к. его антигенная форма в опухоли истощена. Коэффициент взаимодействия PAI-1-акт/uPA-акт в опухоли менингиомы ниже, чем в окружающей ткани в 1,8 раза, а коэффициент PAI-1-акт/tPA-акт – выше в 2,1 раза.

В обеих злокачественных опухолях достоверно повышено содержание uPA-АГ и uPA-акт, но, несмотря на это, коэффициент uPA-АГ/uPA-акт значительно повышен только в первичных опухолях и их перитуморозной ткани. Метастатические опухоли содержат в 2,6 раза больше uPA-акт, чем первичные, имеют более чем вдвое пониженный коэффициент uPA-АГ/uPA-акт, сравнительно с условно интактной тканью и более чем в 5 раз ниже, чем в первичной опухоли. В перифокальной зоне метастазов коэффициент uPA-АГ/uPA-акт не отличался от условно интактной ткани и был в 4,2 раза ниже, чем в аналогичной ткани первичной злокачественной опухоли. Очевидно, что во всех исследованных

НЕЙРООНКОЛОГИЯ

образцах опухолевой ткани усилено образование uPA-акт при повышенном содержании uPA-АГ. Однако в первичных злокачественных глиомах uPA-акт в 1,6 раза меньше, чем в доброкачественных менингиомах, а в метастатических опухолях – в 1,7 раза больше.

Что касается tPA-АГ и tPA-акт tPA, мы наблюдали их преобладание в глиобластомах, по сравнению с метастазами РМЖ. Цифровые данные tPA всех остальных исследованных тканей были достоверно понижены, относительно гистологически неизменённой ткани, кроме самой первичной опухоли. Коэффициенты tPA-АГ/tPA-акт всех злокачественных опухолей были повышены на порядок, сравнительно с условной интактной тканью, tPA-АГ/tPA-акт перифокальной зоны первичных опухолей был повышен в 2,8 раза, а в аналогичной ткани вторичных опухолей – понижен в 1,3 раза.

Наши результаты показали преобладание антигенной формы tPA в тканях первичных злокачественных глиом, против доброкачественных менингиом, и низкое содержание его активной формы. В тканях метастатических опухолей преобладание tPA-АГ, сравнительно с тканью менингиом, было небольшим, но достоверным, и также фиксировалось низкое содержание tPA-акт. Имеющиеся данные могут служить достаточным основанием для предположения о том, что на территории злокачественной опухоли переход tPA-АГ в активную форму затруднён из-за токсического влияния опухоли и/или иных механизмов активации. Напротив, в менингиомах и окружающей их гистологически неизменённой ткани содержание tPA-акт было высоким, а tPA-АГ – снижено только в самой опухоли. В доброкачественных менингиомах процесс активации tPA-АГ, содержащегося в ткани опухоли, в tPA-акт проходил с настолько высокой активностью, что наблюдалось истощение профермента и снижение tPA-АГ/tPA-акт. Напрашивается вывод о том, что доброкачественная менингиома не содержит tPA в качестве собственного метаболита или его количество в опухоли недостаточно для выделения в окружающую среду.

PAI-1 во всех злокачественных тканях содержался в достоверно повышенном количестве, относительно условно нормальной ткани, окружающей менингиому, и относительно самой менингиомы также. Существуют убедительные доказательства того, что повышенный уровень активаторов плазминогена и PAI-1 в злокачественной опухоли головного мозга коррелирует с её прогрессией, генерализацией и снижением сроков выживаемости пациентов. Высокое количество PAI-1 во всех злокачественных опухолях и их перифокальной зоны (с преобладанием в опухолях) свидетельствует не только об участии ингибитора в злокачественной трансформации и прогрессии, но и о наличии в первичных и вторичных образованиях опухоль-ассоциированного PAI-1.

Таким образом, проведённое исследование доказывает непосредственное участие сериновой протеиназы uPA и её ингибитора PAI-1 в метаболизме злокачественных глиом и метастазов РМЖ в мозг. Оба компонента, скорее всего, являются собственными метаболитами первичных и вторичных злокачественных опухолей с последующим перераспределением фракции uPA-АГ в перифокальную область. Роль tPA в этом конкретном случае, вероятно, сводится к защите доброкачественных менингиом, в злокачественных опухолях головного мозга этот активатор плазминогена подавлен.

Выводы.

1. Сериновая протеиназа uPA и ингибитор PAI-1 являются метаболитами злокачественных глиом и метастазов молочной железы в мозг.
2. Протромбокиназа не активируется на территории первичных и вторичных злокачественных опухолей головного мозга, находясь в них, в основном, в виде tPA-АГ и уменьшается в ряду: опухоль глиомы, её перифокальная зона, метастаз РМЖ и его перифокальная зона.
3. Менингиомы содержат повышенные количества урокиназы и PAI-1-акт, относительно окружающей их ткани.

Некоторые факторы роста в тканях новообразований головного мозга различной гистологической структуры

Кит О.И., Францианц Е.М., Росторгуев Э.Е., Бандовкина В.А., Черярина Н.Д., Козлова Л.С., Погорелова Ю.А., Козлова М.Б., Ткаля Л.Д.

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

e-mail: *super.gormon@yandex.ru*

Цель исследования. Изучение в сравнительном аспекте уровня некоторых факторов роста в ткани глиобластом, метастазов рака молочной железы в головной мозг и менингиом, а также соответствующих перитуморальных зон.

Материалы и методы. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «РНИОИ». Обязательным условием включения в обследование было добровольное информированное согласие всех больных. Исследовали образцы тканей, полученных от 56 больных, поступивших на оперативное лечение в РНИОИ: 24 – глиобластомы, 19 – метастазы рака молочной железы в головной мозг, 13 – менингиомы без перитуморального отека. Гистологический контроль осуществлялся во всех случаях. Возраст больных составил от 35 до 72 лет. В 10% цитозольных фракциях ткани, приготовленных на калий-фосфатном буфере pH 7.4, содержащим 0,1% Твин-20 и 1% БСА методом ИФА с использование стандартных тест-систем определяли уровень ростовых факторов – VEGF-A и его рецептора VEGF-R1 (BenderMedSystem, Австрия), VEGF-C и его рецептора VEGF-R3 (BenderMedSystem, Австрия), EGF (Biosource, США), IFR-1 и IFR-2 (Mediagnost, США), TGF-β1 (BenderMedSystem, Австрия). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ MicrosoftExcel (Windows XP).

Результаты. Было установлено, что уровень VEGF A в ткани глиобластом и метастазов был выше, чем в ткани менингиом в 65,5 раза и 80,1 раза соответственно, а VEGF R1- в 2,7 раза и 3,9 раза. При этом уровень VEGF A в ткани глиобластом и метастазов не имел достоверных различий, в содержание VEGF R1 в ткани метастазов в 1,5 раза превышало таковой в ткани глиобластом. Коэффициент VEGF A/VEGF R1 в ткани глиобластом и метастазов был выше, чем в ткани менингиом в 28,1 раза и 24,1 раз соответственно и не имел достоверных различий между уровнем в тканях злокачественных новообразований головного мозга. Уровень VEGF C и VEGFR3 был повышен относительно менингиом только в ткани глиобластом в среднем в 1,7 раза. Коэффициент VEGFC/VEGF R3 был равнозначен во всех исследуемых опухолях.

Содержание EGF в ткани глиобластом и метастазов был выше, чем в ткани менингиом в 4,4 раза и 2,9 раза, при этом имея достоверные отличия между показателями в ткани злокачественных новообразований: в ткани глиобластом показатель был выше в 1,5 раза. Повышенным относительно ткани менингиомы был и уровень TGF-β1: в ткани глиобластомы в 1,9 раза, в ткани метастазов – в 2,6 раза, при этом пока-

НЕЙРООНКОЛОГИЯ

затель в ткани метастазов превосходил таковой в ткани глиобластом в 1,3 раза.

На наш взгляд особый интерес представляли результаты изучения инсулиноподобных факторов роста. Так в ткани менингиомы уровень IFR-1 превосходил показатели в ткани глиобластом и метастазов в 1,3 раза и 1,7 раза соответственно а IFR-2 – в 1,8 раза и 3,4 раза соответственно. Оба фактора были выше в ткани глиобластомы относительно ткани метастазов в 1,4 раза и 1,9 раза соответственно IFR-1 и IFR-2.

Учитывая, что ткань перитуморальной зоны менингиом представляет собой по сути интактную ткань головного мозга, можно оценить какие нарушения в системе ростовых факторов произошли при каждом из исследуемых патологических процессов при сравнении показателей со значениями в ткани перитуморальной зоны менингиом.

Так, при глиобластомах резко в 260,7 раза возросла экспрессия VEGFA в ткани злокачественной опухоли и несколько менее выражено в ее перитуморальной зоне – в 105,2 раза (табл). Несмотря на увеличение уровня VEGF-R1 в опухоли и ее перитуморальной зоне – в 27 раз и 16,2 раза соответственно, соотношение VEGF-A/VEGF-R1, указывающее на долю свободного эндотелиального фактора оказалось повышенным в 9,7 раза и 6,5 раза соответственно. Еще более выраженные изменения уровня VEGF-A найдены в ткани метастазов: в опухоли и окружающих тканях показатель увеличился в 318,1 раза и 138,1 раза соответственно. Содержание VEGF-R1 было увеличено только в ткани неоплазмы в 39,8 раза, поэтому свободного VEGF-A оказалось значительно больше именно в перитуморальной зоне: соотношение VEGF-A/VEGF-R1 было увеличено в ткани опухоли в 8 раз, а в ткани окружающей – в 153,2 раза, т. е. в 19,2 раза выше, чем в ткани метастаза. В ткани менингиом уровень VEGF-A был повышен только в 4 раза, а VEGF-R1 – в 10,1 раза. В этой связи соотношение VEGF-A/ VEGF-R1 в ткани менингиом оказалось ниже уровня в интактной ткани в 2,5 раза.

Уровень VEGF-C в ткани глиобластомы был повышен в 8,3 раза, в перитуморальной зоне – в 3,5 раза. Содержание VEGF-R3 было повышено в 1,7 раза в ткани опухоли и, напротив, снижено в 1,2 раза в перитуморальной ткани, а соотношение VEGF-C/ VEGF-R3 оказалось повышенным практически одинаково в среднем в 5,2 раза. При метастатическом поражении головного мозга уровень VEGF-C был менее повышен, чем при глиобластомах, ткани метастазов – в 5,4 раза относительно интактной ткани, в перитуморальной ткани – в 1,6 раза, а уровень VEGF-R3 не имел достоверных отличий. Несмотря на это, соотношение VEGF-C/ VEGF-R3 в ткани метастазов было повышено в 5 раз относительно интаткной ткани, как и в ткани глиобластомы, а в ткани перитуморальной зоны – в 2,5 раза. В ткани менингиом уровень VEGF-C превышал показатели в интактной ткани в 4,4 раза, VEGF-R3 не имел достоверных отличий, а VEGF-C/ VEGF-R3 был выше, чем в контрольных образцах в 5 раз.

Содержание EGF в ткани глиобастом и перитуморальной зоны было повышено относительно интактной ткани в 3,2 раза и 1,3 раза соответственно. При метастазах рака в головной мозг уровень этого показателя был повышен только в ткани опухоли в 3,3 раза, но не в ткани перитуморальной зоны. В ткани менингиом содержание EGF было ниже контрольных величин в 1,9 раза.

Уровень TGF-β1 был увеличен при злокачественных новообразованиях головного мозга, но не в доброкачественных. Так в ткани глиобластом и их перитуморальной зоны показатель превосходил нормативных значения в среднем в 1,7 раза, при метастазах – в 2,3 раза и 1,8 раза соответственно. В ткани менингиом показатель не имел достоверных отличий от значений в интактной ткани.

Содержание инсулиноподобных факторов роста в ткани глиобастом и перитуморальной зоны было повышено в равной степени: IFR-1 – в среднем в 2,2 раза и IFR-2 – в среднем в 2,8 раза. При метастазах повышение инсулиноподобных факторов роста найдено только в ткани метатстатической опухоли: IFR-1 и IFR-2 были повышены в среднем в 1,7 раза, тогда в ткани перитуморальной зоны, напротив, уровень IFR-1 и IFR-2 был снижен в 1,5 раза и 2 раза соответственно. Наибольшие уровни инсулиноподобных факторов роста были обнаружены в ткани менингиом: относительно интакной ткани IFR-1 был повышен в 2,8 раза, а IFR-2 – в 5,7 раза.

Заключение. Таким образов найдены как общие, так и отличительные особенности в содержании ростовых факторов в ткани опухолевых образований различной гистологической структуры и соответствующих перитуморальных зон. К общим чертам метаболизма ткани опухоли глиобластом, метатстазов рака в головной мозг и менингиом следует отнести увеличение, хотя и разноуровневое, содержания VEGF-A, VEGF-R1, VEGF-C, IFR-1, IFR-2 и и показателя соотношения VEGF-C/ VEGF-R3, Различия заключались в том, что в доброкачественной опухоли не обнаруживалось увеличение уровня VEGF-R3 и TGF-β1, а содержание EGF и показатель соотношения VEGF-A/ VEGF-R1, в отличие от значений в злокачественных новообразованиях, были ниже контрольных величин.

Негативное воздействие темозоломида на нормальную ткань головного мозга в экспериментальной модели in vivo

Цидулко А.Ю.[1], Айдагулова С.В.[1,2]), Григорьева Э.В.[1]

Место работы: *[1]Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики», г. Новосибирск; [2]Новосибирский государственный медицинский университет, г. Новосибирск*

e-mail: *alexandra.tsidulko@gmail.com*

Введение. В настоящее время ведутся активные исследования глиобластомы и поиск оптимальной стратегии лечения. Общепринятая схема лечения глиобастомы представляет собой комбинацию лучевой и химиотерапии, часто на фоне приема противовоспалительных препаратов для предотвращения отека мозга. Однако эффективность лечения по-прежнему остается невысокой. Используемые методы не обладают большой селективностью и могут не только приводить к гибели опухолевых клеток, но и оказывать негативное воздействие на окружающую опухоль нормальную ткань мозга. Известно, что характерной особенностью глиобластомы является высокая инвазивность опухоли, которая во многом зависит от структуры окружающей опухоль нормальной ткани, в частности, от состояния ее внеклеточного матрикса (ВКМ). Нарушения структуры ВКМ ткани мозга могут быть одной из причин ускоренного развития опухолей и возникновения рецидивов. К сожалению, на данный момент влияние современной схемы лечения глиобластомы на нормальную ткань мозга практически не изучено.

Цель. Изучение влияния темозоломида и дексаметазона на структуру внеклеточного матрикса нормальной ткани головного мозга на модели экспериментальных животных.

Материалы и методы. Исследование проводили на здоровых самцах крыс линии Wistar (n=59). Проводили сравнительный анализ воздействия на ВКМ нормальной ткани головного мозга коммерческих препаратов темозоломида (Темодал, Темозоло-

НЕЙРООНКОЛОГИЯ

мид-Тева и Темцитал) в дозе, соответствующей одному курсу лечения (п/о 150мг/м2/сут в течение 5 дней). Также анализировали воздействие комбинации темозоломида и дексаметазона и отдельно дексаметазона в терапевтической и шоковой дозах на структуру ВКМ. Состояние внеклеточного матрикса после применения исследуемых препаратов оценивали по уровню экспрессии таких основных компонентов ВКМ в ткани мозга как протеогликаны (синдекан-1, глипикан-1, перлекан, версикан, бревикан, NG2, декорин, бигликан, люмикан). Экспрессию протеогликанов определяли методом ОТ-ПЦР в реальном времени, а также подтверждали на белковом уровне с помощью иммуногистохимического окрашивания.

Результаты. Было показано, что использование темозоломида приводит к значительному снижению общего уровня экспрессии протеогликанов в нормальной ткани головного мозга крысы. Наибольший эффект наблюдается для экспрессии синдекана-1, перлекана и люмикана (снижение в 2 и более раза). Известно, что синдекан-1 играет важную роль в нейрогенезе, миграции клеток и аксональном наведении, а перлекан – в васкуляризации ткани. Снижение их экспрессии может приводить к гипоксии и нарушению структуры нервной ткани. Несмотря на снижение общего уровня экспрессии протеогликанов, было показано, что под влиянием темозоломида увеличивается экспрессия декорина, а использование комбинации темозоломида и дексаметазона приводит также к увеличению экспрессии NG2. В недавних исследованиях было показано, что высокие уровни экспрессии декорина и NG2 ассоциированы с низкой выживаемостью пациентов с диагнозом глиобластома, а также развитием устойчивости к лучевой и химиотерапии. Таким образом, общий паттерн экспрессии протеогликанов под воздействием темозоломида и дексаметазона значительно изменяется, что свидетельствует о значительном нарушении структуры внеклеточного матрикса нормальной ткани головного мозга после воздействия этих препаратов.

Заключение. Применение темозоломида и высоких доз дексаметазона при терапии глиобластомы оказывает негативное воздействие на структуру внеклеточного матрикса нормальной ткани головного мозга, окружающей опухоль, что может создавать благоприятные условия для активного роста опухолевых клеток, и, следовательно, возникновению рецидивов заболевания.

Стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования при больших интракраниальных метастазах на аппарате Гамма нож. Гамма нож

Князев С.М.[1], Екимов А.А.[1], Асеев Н.И.[1], Вальков М.Ю.[2]
Место работы: *[1]ОКБ ХМАО Югры Окружной онкологический центр г. Ханты-Мансийск; [2]ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск*
e-mail: *sergey28.76@mail.ru*

Цель исследования. Оценка эффективности стереотаксической радиохирургии при крупных метастатических очагах и оценка непосредственных результатов лечения.

Материалы и методы. На сегодняшний день нет четких рекомендаций в лечении пациентов с крупными метастатическими очагами в головном мозге.По канонам онкологии данные пациенты относятся к группе онкологических больных с отдаленными метастазами, что является резко неблагоприятным фактором, отягощающим прогноз заболевания, считаются некурабельными. Средняя продолжительность жизни составляет менее 6–8 месяцев, без лечения. Согласно протоколам RTOG 95–05 дозы радиации ограничиваются размеров очага,15 Гр для опухоли масимальным размером 3–4 см. Далее встает вопрос тактики для метастазов более 4 см и если пациенту отказано в хирургическом лечении. Наиболее часто в данном случае используются дозы 24 Гр за 3 фракции. Мы приняли тактику, принятую в центре гамма нож г. Москва, однократно подводится доза в 12 Гр, далее МРТ контроль через 4 недели с оценкой динамики. Принцип стереотаксической радиохирургии заключается в использовании множественных источников гамма-излучения (радиоактивный кобальт-60), равномерно расположенных по полусфере, в центре которой фиксируется голова пациента. При этом воздействие от каждого из них в отдельности не оказывает повреждающего действия на мозг, но, сходясь в одной точке (в изоцентре), они дают суммарное излучение, способное разрушить биологическую ткань. Точность облучения составляет доли миллиметра. Для радиотерапии и радиохирургии установки должны соответствовать определенным требованиям: точность подведения дозы – 3%, пространственное разрешение – 1 мм. Радиохирургия проводилась на аппарате Leksell Gamma -Knife Perfexion с источником Co –60.Оплата случая производилась в рамках ОМС. Так, как аппарат Гамма нож в ХМАО, является первым государственным аппаратром, то окружные пациенты дополнительные средства не оплачивали. Изображения получены с помощью компьютерного томографа GE Lightspeed, МРТ GE –3,0 Т. За период с 2014 г. по декабрь 2015 г. 8 пациентам с метастазами в головной мозг, проведено лечение в режиме гипофракционирования, со статусом ECOG-ВОЗ 0–1. Всем пациентам до начала лечения проводилось контрольное КТ и МРТ исследование для оценки локально статуса, ПЭТ-КТ(по показаниям). Метастазы рака почки 2 случая, колоректальный рак 2, рак лекого 2 (гистология аденокарцинома), 2 случая метастаза рака молочной железы. Средний возраст пациентов составил 62 года.Средний размер 27см^3.Планирование проводилось в программе Gammaplan, с алгаритмом TMR10.Оценка плана по 50% изодозе покрывающая видимую границу опухоли, с отступом в 1 мм. Для метастазов использовались разовые дозы 12Гр.Всем пациентам через 4 недели проводился МРТ контроль с котрастным усилением, с шагом 1 мм. При контроле отмечалась положительная динамика, уменьшение размеров очага более чем на 50%, что в последующем позволило провести радикальное лечение.

Результат. Эффект лечения оценивался каждые 3 месяца. Полный регресс опухоли через 3 месяца наблюдался у 4 пациентов. Образование не визуализировалось на МРТ.У одного пациента образование визуализировалось на МРТ, но накопления радиофарм препарата С-метионин не наблюдалось. 3 пациента умерли от экстракраниальной прогрессии.

Выводы. Стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования может быть проведена пациентам с большими метастатическими очага. Дает шанс на увеличение продолжительности и качества жизни пациента.

Значение клинических, рентгенологических и морфологических прогностических факторов при лечении первичных супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности (WHO Grade II)

Милюков С.М.[1], Паньшин Г.А.[2], Харченко Н.В.[1], Кандакова Е.Ю.[2], Измайлов Т.Р.[2]
Место работы: *[1]Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образова-*

НЕЙРООНКОЛОГИЯ

ния «Российский университет дружбы народов» (РУДН) Министерства образования и науки Российской Федерации, г. Москва; [2]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» (РНЦРР) Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва
e-mail: *docsemi@yandex.ru*

Цель исследования. Выявление прогностически значимых факторов, влияющих на показатели общей выживаемости пациентов с первичными супратенториальными инфильтративными глиомами низкой степени злокачественности (ГНСЗ) (WHO Grade II).

Материалы и методы. В ФГБУ «РНЦРР» МЗ РФ с 2000 по 2013 годы проведено лечение 107 больным с ГНСЗ (WHO Grade II). Медиана наблюдения составила 5,6 лет. По данным морфологической верификации у 57 (53%) пациентов была диагностирована диффузная астроцитома, у 36 пациентов (34%) – олигодендроглиома, а у 14 (13%) – олигоастроцитома. Среди больных было 52 (49%) женщины и 55 (52%) мужчин. Возраст фиксировался на момент морфологической верификации диагноза. При этом, средний возраст составил 39,5 лет (стандартное отклонение +/- 12,0), а медиана возраста – 36,3 лет. Также необходимо отметить, что у 64 (60%) пациентов возраст был < 40 лет, а у 43 (40%) – ≥ 40 лет. До начала лечения у всех пациентов оценивалось функциональное состояние по шкале Карновского (распределение составило от 50 до 100%), наличие или отсутствие психических и когнитивных нарушений, наличие или отсутствие эписиндрома, острота дебюта заболевания, распространенность первичной опухоли, накопление опухолевым образованием контрастного препарата.

Так, индекс Карновского (ИК) 50–70% был у 26 (24%) больных, а ИК 80–100% у 81 (76%) больного. Различной степени выраженности нарушения психики или когнитивные расстройства имели 78 (73%) пациентов, а у 29 (27%) таких нарушений не было. Эпилептический синдром (эписиндром) отмечен у 76 (71%) пациентов, при этом, у 31 (29%) больного эписиндрома не было выявлено. В 10 (9%) случаях зафиксировано острое начало развития заболевания, сопровождавшееся нарастанием очаговой неврологической симптоматики имитирующее развитие инсульта (в последующем диагноз острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) не был подтвержден), при этом, у 97 (91%) пациентов отмечено постепенное развитие симптомов опухолевого процесса. Распространенность опухолевого образования и способность опухоли к накоплению контрастного препарата оценивалась по данным МРТ головного мозга (ГМ) в режимах Т2-, FLAIR и Т 1-, Т 1- с контрастом, соответственно.

При этом, были выделены 3 группы пациентов при оценки распространенности опухоли: 1) 27 (25%) больных с наличием дислокационного синдрома (ДС) (размер опухоли любой, отмечается смещение срединных структур ГМ и компрессия желудочков ГМ), 2) 28 (26%) больных имели максимальный линейный размер опухолевого образования ≥ 6см (отсутствует смещение срединных структур ГМ и компрессия желудочков ГМ), 3) у 52 (49%) пациентов максимальный линейный размер опухолевого образования составил < 6см (отсутствует смещение срединных структур ГМ и компрессия желудочков ГМ).

Накопление контраста опухолью было зафиксировано у 19 (18%) больных, в то время как у 88 (82%) пациентов опухолевое образование не накапливало контрастный препарат. На первом этапе лечения 28 (26%) больным была выполнена радикальная резекция, 41 (38%) пациенту субтотальное удаление опухолевого образования, при этом, 38 (36%) пациентам с целью верификации диагноза проведена стереотаксическая биопсия (СТБ). Оценка степени хирургической резекции опухоли проводилась по данным мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ) ГМ с контрастом.

На втором этапе лечения 53 (50%) пациентам был проведен курс радиотерапии (РТ) до развития прогрессирования, а 54 (50%) пациента прошли курс радиотерапевтического лечения после того как был диагностирован рецидив. РТ проводилась в режиме стандартного фракционирования с разовой очаговой дозой (РОД) 1,8–2Гр или в режиме гипофракционирования с РОД 3Гр с подведением к мишени облучения радикальных суммарных очаговых доз (СОД) 45–64Гр. Расчет эквивалентной СОД (экв. СОД) проводился при помощи LQ-модели, при этом, значение α/β = 6,8Гр (Milyukov S., Lysak Yu., Panshin G., Kharchenko N., Golub S., Izmailov T. Clinical radiobiology of infiltrative low grade gliomas (grade II), RAD-conference 2016).

Результаты. Оценка результатов исследования проводилась по показателю общей выживаемости (ОВ) с использованием модели пропорциональных рисков (регрессия Кокса) (SPSS Statistics 20). В итоговое уравнение регрессии Кокса были включены гистология, возраст, индекс Карновского, психический статус, эписиндром, дебют заболевания, распространенность опухоли, способность опухоли к накоплению контрастного препарата и степень хирургической резекции опухолевого образования.

По данным многофакторного анализа риск летального исхода был статистически значимо выше у пациентов с верифицированным диагнозом диффузной астроцитомы по сравнению пациентами, у которых были выявлены ГНСЗ с олигодендроглиальным компонентом (p=0,001, Hazard Ratio (HR) = 43,084), а также при наличии у пациентов возраста ≥ 40 лет по сравнению с пациентами в возрасте < 40 лет (p=0,038, HR = 5,565). Необходимо отметить, что статистически значимо на показатель ОВ повлияла распространенность опухоли (p=0,035), при этом, риск развития летального исхода был меньше у пациентов с максимальным размером опухоли < 6см (p=0,033, HR = 0,027) и ≥ 6см (p=0,070, HR = 0,223) по сравнению с пациентами у которых по данным МРТ ГМ было выявлено наличие ДС.

Статистически достоверно повышалась вероятность наступления летального исхода у пациентов с ИК 50–70% (p=0,001, HR = 22,920) по сравнению с пациентами, у которых ИК составил 80–100%, в то время как при наличии эписиндрома риск летального исхода был достоверно меньше, чем у пациентов без судорожного синдрома в клинической картине заболевания (p=0,054, HR = 0,180). Такие факторы прогноза, как психический статус (p=0,175, HR = 0,180), дебют заболевания (p=0,648, HR = 1,386), способность опухоли к накоплению контрастного препарата (p=0,786, HR = 0,708) и степень хирургической резекции опухолевого образования (p=0,139, HR = 0,177) не оказали статистически значимого влияния риск летального исхода.

Заключение. Значимыми факторами прогноза для супратенториальных инфильтративных глиом низкой степени злокачественности (WHO Grade II) по результатам проведенного исследования являются гистологическая форма опухоли, возраст пациента на момент постановки диагноза, распространенность первичного опухолевого образования, функциональное состояние пациента (индекс Карновского) и наличие эписиндрома до начала лечения.

При этом, диффузная астроцитома, возраст ≥ 40 лет, наличие дислокационного синдрома и максимальный линейный размер опухоли ≥ 6см, ИК 50–70%, а также отсутствие эписиндрома являются неблагоприятными прогностическими

НЕЙРООНКОЛОГИЯ

факторами. В тоже время такие факторы прогноза, как психический статус, дебют заболевания, способность опухоли к накоплению контрастного препарата и степень хирургической резекции не оказались значимыми.

Результаты данного исследования создают основу для формирования новых подходов при определении прогноза у пациентов с ГНСЗ WHO Grade II, что может способствовать разработке дифференцированных программ комплексного и комбинированного лечения данной нозологической категории.

Современное состояние нейроонкологической службы ФГБУ РНИОИ г. Ростова-на-Дону

Росторгуев Э.Е., Кит О.И., Франциянц Е.М., Кавицкий С.Э., Атмачиди Д.П., Кузнецова Н.С., Ядрышникова Г.Н., Пандова О.В., Поркшеян Д.Х.

Место работы: *ФГБУ РНИОИ*

e-mail: *ed.rost@mail.ru*

Внедрение эффективных методов лечения нейроонкологических больных является актуальной задачей. Известно, что открытая территориальная конкуренция нейрохирургических отделений с их материальной и интеллектуальной базой представляет пациенту реальный выбор качества оказания специализированной помощи.

Цель работы. Анализ нейроонкологической службы ФГБУ РНИОИ г. Ростова-на-Дону с момента основания отделения по настоящее время.

Материалы и методы. Для работы послужили отчеты научно-аналитического и статистического отдела ФГБУ РНИОИ с 2002 по 2016 годы.

30 коечное отделение нейроонкологии ФГБУ РНИОИ сформировано академиком РАН Сидоренко Ю.С. в мае 2002 года, первым в РФ в составе онкологических НИИ. Целью формирования отделения послужила необходимость создания научной базы, разработка и распространение оптимальных решений для комплексного лечения больных с первичными и метастатическими опухолями ЦНС и позвоночника.

За период с 2002 года в отделении пролечено 7447 больных. Выполнено 4196 оперативных вмешательств, из них 36% при первичных опухолях ЦНС, 24% при метастатическом поражении головного мозга, 5% оперативных вмешательств при опухолях спинного мозга, 12% при метастатическом поражении позвоночного столба, при опухолях костей черепа –6%, другие оперативные вмешательства- 17%.

Научные разработки отделения сформулированы и представлены в 3 докторских, 10 кандидатских диссертациях. За период с 2002 года опубликовано 98 статей в центральной, местной и зарубежной печати. Издано 4 монографии. Получено 35 патентов в области нейроонкологии и нейрохирургии.

В 2015–2016 годах отделение полностью реконструировано. В состав отделения введен операционный блок, совмещенный с блоком нейрореанимации. При реконструкции блоков нейрореанимации, операционных и лечебной зоны предусматривалось четкое и рациональное зонирование помещений, разделение технологических потоков, кратчайшие технологические графики движения между основными функциональными отделениями. Операционные, блок реанимации оснащены технологическим оборудованием, согласно приказа Минздрава России № 930н.

Сегодня в ФГБУ РНИОИ МЗ РФ осуществляется высокотехнологичная нейрохирургическая помощь пациентам, включая детей, с широким спектром хирургических заболеваний центральной нервной системы. Лечение пациентов с первичными внутримозговыми опухолями и метастатическим поражением головного мозга составляет сложную и существенную часть объёма работы нашего учреждения. Кроме этого, в нашей клинике мы оказываем нейрохирургическую помощь при гидроцефалии у взрослых и у детей, а также при пороках развития головного, спинного мозга и позвоночника в детском возрасте, дегенеративных заболеваниях позвоночника. В работу отделения внедрена функциональная нейрохирургия в лечении выраженных болевых синдромов и спастичности. Выполняются реконстуктивно-пластические оперативные вмешательства при посттравматических дефектах свода черепа с использованием трехмерного моделирования и изготовления индивидуального титанового имплантата. Для достижения необходимых результатов в арсенале ФГБУ РНИОИ МЗ РФ на сегодняшний день имеются современные методы нейронавигации: компьютерная и магнитно-резонансная томография с соответствующим программным обеспечением, нейрохирургический микроскоп последнего поколения «Carl Zeiss» OPMI PENTERO (Германия) с блоком флюоресцентной навигации, станция «Stealth Station S7» Medtronic (США) с блоками электромагнитной и оптической навигации. Кроме этого, материально-техническая база отделения нейроонкологии располагает операционными столами с системами жесткой фиксации головы, высокоскоростными электрическими краниотомами, холодноплазменными и высокочастотными хирургическими коагуляторами, ультразвуковыми нейрохирургическими аспираторами, системой нейроэндоскопии, системой нейрофизиологического мониторинга, системой безрамной биопсии опухолей головного мозга.

Результаты. Таким образом, в рамках одного учреждения (ФГБУ РНИОИ) пациент с нейрохирургической патологией получает уникальную возможность проведения комплексного лечения, а созданные возможности нейрохирургического этапа лечения в сочетании с материально-техническим и научным комплексом в ФГБУ РНИОИ г. Ростова-на-Дону позволяет минимизировать нарастание неврологического дефицита после оперативного вмешательства, а самое главное – поддерживает качество жизни на должном уровне у столь тяжёлого контингента нейроонкологических (нейрохирургических) больных.

Лечение больных с метастазами рака легкого в головной мозг

Куржупов М.И., Зайцев А.М., Потапова Е.А., Кирсанова О.Н.

Место работы: *Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва*

e-mail: *kmim@mail.ru*

Цель. Оценить отдаленные результаты лечения больных с метастазами рака легкого в головном мозге, выявить факторы, влияющие на выживаемость этих больных.

Материалы и методы. В исследование включили 129 больных с метастазами рака легкого в головном мозге, которым выполнили микрохирургическое удаление метастаза в период 2008–2015 гг. Средний возраст составил 57,8 ± 8,6 года (34–79 лет). Экстракраниальные МТС выявили у 74 (57,3%) пациентов, наиболее часто диагностировали МТС в легкие и кости. У 58 (44,9%) больных выявили более одного МТС в головном мозге. У 80 пациентов (62,0%) гистологически верифицирован аденогенный рак, у 36 (27,9%) плоскоклеточный, у 7 (5,4%) – мелкоклеточный, у 6 (4,6%) крупноклеточный рак. Среди всех пациентов с аденокарциномой у 18 пациентов проведено

НЕЙРООНКОЛОГИЯ

ПЦР исследование на наличие активирующих мутаций в 21 экзоне гена EGFR типа L858R (e.2573T>G) (NM 005228.3), предполагающих чувствительность опухоли к терапии Гефитинибом и Эрлонитинибом, а также транслокации гена ALK, предполагающих чувствительность к Кризотинибу. Выявлено лишь 7 пациентов с наличием активирующей мутации гена EGFR либо ALK, у 11 её не обнаружено. Важно отметить, что у 50 пациентов метастазирование в головной мозг стало первым проявлением рака легкого.

Результаты. Медиана общей выживаемости составила 12,4 мес (интерквартильный размах 6–19 мес), медиана безрецидивной (в отношении контроля зоны операции в головном мозге) – 11,0 месяцев (интерквартильный размах 5–17 мес). Общая выживаемость достоверно зависела от RPA класса (p = 0,01), гистологической природы опухоли, степени радикальности удаленной метастатической опухоли, наличия экстракраниальных очагов, объема и характера проведенного лечения после нейрохирургической операции характера выполненной нейрохирургической операции.

Выводы. Хирургическое лечение солитарных МТС рака легкого улучшает качество жизни этой неблагоприятной прогностической группы пациентов и создает условия для их дальнейшего лечения.

Метастатическое поражение головного мозга при онкогенитальной патологии

Неродо Г.А., Владимирова Л.Ю., Калабанова Е.А., Росторгуев Э.Е., Кабанов С.Н.

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

***e-mail:** alenakalabanova@mail.ru*

Цель. Оценить сроки возникновения метастазов в головной мозг при онкогенитальной патологии, локализацию очагов, клиническую картину при метастазировании.

Материалы и методы. По поводу метастазирования злокачественных опухолей гениталий в головной мозг в отделении нейронкологии ФГБУ РНИОИ МЗ РФ с 2005 по 2016 гг. прооперировано 14 больных, возрастной диапазон на момент обращения по поводу метастазирования в головной мозг от 25 до 64 лет (средний возраст 47 лет).

Результаты. Из 14 больных у 7 (50% из всех больных) первичной опухолью являлись злокачественные опухоли яичников, у 4 больных – рак тела матки (28,6%), у 2 – рак шейки матки (14,3%), у одной – хорионкарцинома (7,1%).

Среди больных злокачественными новообразованиями яичников у 6 больных гистологическая структура опухоли – аденокарцинома, у одной пациентки – злокачественная гранулезоклеточная опухоль. Стадия III по классификации FIGO диагностирована у 3 (42,9%) больных злокачественными новообразованиями яичников, у 4 (57,1%) больных изначально при обращении в ЛПУ для лечения первичной опухоли установлена IV стадия.

Среди 4 больных раком эндометрия, III стадия заболевания у 2 пациенток (50%), II стадия – у одной больной (25%), I стадия – также у одной женщины (25%).

У одной больной раком шейки матки диагностирована IIb стадия заболевания (гистологически низкодифференцированная плоскоклеточная карцинома), у второй – III стадия (железисто-плоскоклеточный рак).

От момента выявления первичной опухоли до момента выявления метастазирования в головной мозг прошло от 1 месяца до 60 месяцев (в среднем 24 месяца). Среди больных злокачественными опухолями яичников (7 человек) метастазы в головном мозге диагностированы в сроки от 17 до 44 месяцев (в среднем 30,8 месяцев). У больных раком эндометрия (4 пациентки) сроки выявления метастазов в головной мозг (от момента выявления первичной злокачественной опухоли гениталий) составили от 6 до 12 месяцев (в среднем 9,7 месяцев). У двух больных раком шейки матки сроки до выявления метастазов в головной мозг составили 21 и 60 месяцев.

У пациентки с хорионкарциномой метастаз в левую лобную долю головного мозга выявлен через 1 месяц после диагностирования хорионкарциномы и начала проведения химиотерапии.

По локализациям метастатических очагов в головном мозге было выявлено следующее распределение – у 5 пациенток (35,7%) было выявлено по 2–4 очага, у остальных (9 человек, 64,3%) – по одному очагу. Поражение левой лобной доли головного мозга отмечено в 2 случаях, левой височной – у одной пациентки, левой затылочной – у 2 больных, левой теменной – у одной пациентки. По одному случаю выявлено поражение левой лобно-теменной доли головного мозга и левой теменно-височной области. Метастатические очаги в правой лобной доле головного мозга обнаружены у 2 больных, правой лобно-теменной – у одной пациентки, правой теменной – у 3. В правой височно-затылочной доле локализовался метастатический очаг у одной больной, также и в правой височной (1 пациентка). В правой гемисфере мозжечка метастазы выявлены у 2 больных, а у одной – в левой гемисфере мозжечка. Кроме того, в одном случае нашего наблюдения выявлен метастаз в центральные извилины.

В пяти наблюдениях больных злокачественными новообразованиями яичников выявлены единичные метастатические очаги в головном мозге, у одной больной выявлено 2 очага, 4 очага – у еще одной пациентки. Чаще поражались правые отделы головного мозга (8 метастатических очагов справа против 3 очагов слева).

У больных раком эндометрия, метастазы аденокарциномы в головной мозг чаще наблюдались единичные (3 пациентки), в одном случае выявлено 2 метастатических очага (правая лобная доля головного мозга и правая центральная извилина). У одной больной раком шейки матки при генерализации заболевания выявлено 2 метастатических очага в головном мозге (левая лобная и левая теменно-височная области), у еще одной – одиночный очаг в левой лобно-теменной области.

Появление метастазов в головном мозге, как правило, сопровождается характерной неврологической симптоматикой. По нашим наблюдениям, чаще всего пациенток беспокоила головная боль (у 8 больных), головокружение (5 случаев), слабость в конечностях (5 случаев), общая слабость (4 случая). Реже отмечались судороги (2 пациентки), нарушение речи (2 пациентки), потеря сознания (1 больная), раздражительность (1 пациентка), рвота (1 больная), шаткость походки (1 больная), нарушение памяти (1 пациентка). На отсутствие движения в левых конечностях предъявляла жалобы одна больная.

Заключение. На основании представленных данных следует, среди изученных нами больных, чаще всего метастазы в головной мозг возникали у больных раком яичников, затем телом матки, шейкой матки. Самый короткий срок от момента выявления первичной опухоли до диагностирования метастатического поражения головного мозга 1 месяц (у больной хорионкарциномой), у больных раком тела матки он равен в среднем 9,7 месяцев, у больных раком яичников – в среднем 30,8 месяцев. Метастатическое поражение головного мозга имеет свои клинические особенности, которые должны учитываться при клинико-лабораторной диагностике с целью более раннего выявления патологических очагов в головном мозге и последующего лечения.

НЕЙРООНКОЛОГИЯ

Двухэтапное лучевое лечение опухолей головного мозга

Семикоз Н.Г.[1,2], Кардаш А.М.[2,3], Куква Н.Г.[1], Личман Н.А.[1], фефелова Никулина Н.В.[1], Бондарь А.В.[1,2]

Место работы: *[1]Республиканский онкологический центр имени профессора Г.В. Бондаря; [2]Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, [3]Донецкое областное клиническое территориальное медицинское объединение*

e-mail: *balaban-med2@mail.ru*

Ежегодно в мире регистрируются 10,9–12,8 на 100 000 населения первичных доброкачественных и злокачественных опухолей головного мозга, наблюдается тенденция неуклонного роста заболеваемости. Опухоли головного мозга составляют 1.4–2.3% от общего числа онкологических заболеваний.

Сложной категорией нейроонкологических пациентов остаются больные с большим объемом опухоли, отеком головного мозга и выраженной неврологической симптоматикой.

Цель. Оптимизировать методики лечения больных первичными опухолями головного мозга с выраженной неврологической симптоматикой, осложненным течением.

Материалы и методы. В 2006–15 гг. в РОЦ проведена конформная лучевая терапия 1431 пациенту с первичными опухолями головного мозга. В два этапа получили лечение 581 больной, из них 344 в послеоперационном периоде и 237 пациентов как самостоятельный вид лечения.

В объем облучения включалась граница или ложе опухоли, визуализируемая на КТ и МРТ + до 2 см здоровой мозговой ткани в зависимости от гистологической структуры. Лучевое лечение на всем протяжении проходило на фоне противоотечной терапии.

Двухэтапная методика лучевой терапии проводилась при: размерах опухоли более 6 см в наибольшем измерении; признаках выраженного отека мозга на КТ или МРТ, сдавлении желудочков мозга; локализации опухоли в стволе мозга; ослабленном состоянии пациента (индекс Карновского ≤ 50). На первом этапе суммарные очаговые дозы доводились до 30–40 Гр, с последующим 3-х недельным перерывом в лечении. Затем повторные КТ-разметка и планирования, в ходе которых оценка динамики процесса. Второй этап проводился до СОД 60–70 Гр.

Результаты. Лечение проведено у 573 из 581 (98.6%) пациентов пролеченных по двухэтапной методике.

Прослежена общая одно и двухлетняя выживаемость пациентов, пролеченных до 2014 г. по группам в зависимости от гистологической структуры: высокодифференцированные опухоли (G1-G2) – 97 и 93%, низкодифференцированные опухоли (G3-G4) – 86 и 71%, опухоли без верифицированной гистологической структуры – 89 и 74% соответственно.

Заключение. Проведение лучевой терапии в два этапа, использование конформного облучения с оптимизацией дозного распределения при большом объеме опухоли и перифокальном отеке позволяет подвести более высокую дозу к опухоли, избежать выраженных реакций и осложнений.

Иммунотерапия злокачественных глиом: современное состояние проблемы и перспективные направления

Борисов К.Е.

Место работы: *АО «Верофарм»*

e-mail: *konstantin9671@rambler.ru*

Основные положения лекции. Несмотря на внедрение в стандарты терапии злокачественных глиом темозоломида (при вновь выявленной глиобластоме) и бевацизумаба (при рецидивах), результаты лечения при этих опухолях остаются плохими. Низкая эффективность традиционной цитостатической терапии вынуждает искать альтернативные подходы к лечению. В последние годы догма об иммунопривилегированности центральной нервной системы (ЦНС) была существенно пересмотрена, и было убедительно доказано, что ЦНС является иммунокомпетентным органом и активно взаимодействует с иммунной системой. Это открывает возможности для иммунотерапии опухолей ЦНС.

Иммунотерапию можно разделить на 4 главных категории. Активная иммунотерапия подразумевает прямую сенсибилизацию иммунной системы к тумор-ассоциированным антигенам (ТАА), что достигается применением вакцин. Пассивная иммунотерапия использует готовые иммуноэффекторные молекулы, такие как антитела к тем или иным опухолевым антигенам без прямой активации иммунной системы. Адоптивная иммунотерапевтическая стратегия использует аутологичные иммунные клетки, которые приобретают тумороцидные свойства ex vivo после обработки опухолевыми антигенами или путем генной инженерии. И наконец, иммуномодулирующие терапевтические стратегии имеют целью увеличить общую реактивность организма путем активации иммуностимулирующих молекул или блокирования ингибирующих цитокинов.

Вакцинотерапия может осуществляться с использованием опухолевых лизатов или отдельных пептидов или мРНК. Для улучшения иммуногенности вакцины используются дендритные клетки и различные иммуноадъюванты. Среди пептидных вакцин изучаются вакцины к WT-1, сурвивину, мутированному варианту изоцитратдегидрогеназы (IDHR132H), мутированному варианту рецептора эпидермального фактора роста (EGFRvIII), а также методы вакцинации против антигенов стволовых клеток глиом, цитомегаловирусных антигенов. Генерация иммунного ответа, с одной стороны, может способствовать элиминации опухолевых клеток, а с другой стороны, за счет иммунной памяти, препятствовать рецидиву. Хотя пока нет результатов рандомизированных исследований III фазы, тем не менее, данные метаанализа нескольких исследований I–II фазы свидетельствуют о достоверном увеличении как безрецидивной, так и общей выживаемости больных, получавших ДК-вакцину, по сравнению с историческим контролем. Перспективным представляется сочетание нескольких иммунотерапевтических стратегий, в том числе с включением антител к иммунным чекпойнтам CTLA-4 и PD-1/PD-L1, а также препаратов, направленных на модуляцию опухолевого микроокружения, которое может играть ведущую роль в иммунном ответе в ЦНС.

При злокачественных глиомах наблюдается М2-поляризация микроглии с приобретением ею иммуносупрессивных и протуморогенных свойств. Также иммуносупрессивными свойствами обладают рекрутированные из периферической крови в ткань опухоли супрессорные клетки миелоидного происхождения (СКМП) и регуляторные Т-лимфоциты. Лечебное воздействие на микроокружение, является не менее значимым, чем традиционная цитостатическая терапия. Разрабатываются методы терапии, направленные на снижение рекрутинга иммунных клеток и их количества в ткани опухоли, на нейтрализацию иммуносупрессивных свойств микроглии и/или инверсию ее супрессивного фенотипа, а также на растормаживание и стимуляцию тумороцидных функций микроокружения.

Учитывая расширение знаний о биологии и иммунологии опухолей, а также большое количество текущих клинических исследований, в ближайшие годы можно ожидать внедрения новых лечебных опций и существенного изменения парадигмы лечения злокачественных глиом.

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Влияние химио- и лучевой терапии на динамику восстановления когнитивных функций у детей, имеющих в анамнезе нейроонкологическое заболевание

Бурдукова Ю.А[1], Алексеева О.С.[2]
Место работы: *[1]ФГБОУ ВПО МГППУ; [2]ФГБНУ «Психологический институт РАО»*
e-mail: *julia_burd@inbox.ru*

Цель исследования. Оценить динамику восстановления когнитивных функций у детей, имеющих в анамнезе нейроонкологическое заболевание, в зависимости от сопутствующего лечения.

После успехов в лечении детских нейроонкологических заболеваний исследователи, медики, нейропсихологи получили возможность обратить внимание на качество жизни таких детей, их дальнейшее когнитивное развитие. Стали появляться работы о том, что нейроонкологическое лечение, включающее в себя резекцию опухоли, лучевую терапию и химиотерапию, негативным образом сказывается на последующем когнитивном развитии ребенка [Spencer, 2006; Reimers et al., 2003; Duffner, 2004; Duffner, 2010; Schatz et al., 2000]. С другой стороны, в лонгитюдных исследованиях когнитивного развития детей, получивших травмы головного мозга, в которых было показано, что возраст ребенка и длительность периода времени, прошедшего после травмы являются факторами, которые влияют на последующее когнитивное развитие ребенка, в частности рабочую память. (Savage, R.C., 2009, Anderson, V., Catroppa, C., et. al., 2000). Было показано, что чем больше времени прошло после получения травмы, тем выше вероятность появления отсроченных негативных последствий (Savage, R.C., 2009, Chapman S.B., 2007, Anderson, V., Catroppa, C., et. al., 2000). Это ставит вопрос о том, какие именно факторы нейроонкологического лечения оказывают наибольшее повреждающее влияние на дальнейшее когнитивное развитие.

Материалы и методы. Выборка. В исследовании приняли участие дети, перенесшие операцию по удалению объемного образования головного мозга (тотальное или субтотальное удаление) в 1-м отделении нейрохирургии Морозовской детской городской клинической больнице (МДГКБ). Новообразования были локализованы в мозжечке и других структурах задней черепной ямки, в пинеальных отделах головного мозга и теменно-височных отделах коры головного мозга.

Были сформированы две клинические группы В первую группу вошли дети, получавшие в процессе лечения химио- и лучевую терапию Группу составили 30 человек в возрасте от 4 лет до 12 лет (M= 102,7 мес. SD= 29,8). Средний возраст операционного вмешательства в группе составил 94,3 мес. Средний временной интервал между операцией и тестированием интеллекта составлял 34,6 мес.

Вторую группу составили дети, не получавшие химио- и лучевую терапию в ходе лечения. Группа включала 27 детей в возрасте от 4,1 лет до 17 лет (M= 104,7 мес. SD= 28,1). Средний возраст операционного вмешательства в группе составил 94,5 мес. Средний временной интервал между операцией и тестированием интеллекта составлял 37,7 мес.

Методы. Уровень интеллектуального развития детей оценивался по тестам K-ABC (Kaufman Assessment Battery for Children, 1983) и K-ABC II (Kaufman Assessment Battery for Children Second edition, 2004). Анализировались показатели общего уровня интеллектуального развития, а также показатели по интегральным шкалам последовательной стратегии обработки информации (Sequential Processing Scale), и одновременной стратегии обработки информации (Simultaneous Processing Scale). Шкала последовательной стратегии обработки информации включает в себя субтесты, оценивающие возможности вербального запоминания, шкала одновременной стратегии обработки информации включает субтесты, направленные на оценку пространственного анализа.

Для статистического анализа использовался корреляционный анализ Пирсона.

Статистический анализ проводился с использованием пакета STATISTICA7.0 StatSoft Inc.

Результаты. Мы обнаружили, что в группе детей, подвергавшихся воздействию химио- и лучевой терапии анализ зависимости уровня интеллектуального развития от длительности восстановительного периода и возраста на момент операции выявил зависимость оценок общего уровня интеллектуального развития от длительности восстановительного периода($r= -0,4$; $p= 0,03$), но не от возраста операции. Влияние длительности восстановительного периода на показатели по интегральным шкалам обнаружено на уровне статистической тенденции ($r= -0,3$; $p= 0,99$ для шкалы последовательной стратегии обработки информации и $r= -0,3$; $p= 0,07$ для шкалы одновременной стратегии обработки информации). Это означает, что с течением времени после операции происходит падение уровня когнитивного развития, причем это справедливо как для общего уровня, так и для локальных характеристик.

В группе детей, не получавших химио- и лучевую терапию, не было обнаружено влияния ни длительности восстановительного периода, ни возраста операции на когнитивные характеристики.

Заключение. В связи с полученными данными можно говорить о специфике реабилитационного прогноза восстановления когнитивных функций в зависимости от применения химио- и лучевой терапии. Нами было показано, что снижение уровня когнитивного развития справедливо для детей, подвергавшихся данному лечению. Из литературы известно, что химио- и лучевая терапия является фактором, снижающим уровень общего когнитивного развития. [Duffner, 2006; Reimers et al., 2003; Schatz et al., 2000]. Нами было показано, что уровень общего когнитивного развития и интегральных характеристик планомерно снижается на протяжении реабилитационного периода, т. е. снижение когнитивных возможностей носит последовательный характер.

Качество жизни детей, перенесших злокачественные новообразования, и здоровых детей

Светличная С.Н.[2,3], Куденцова Г.В.[1], Киселев И.Л.[1]
Место работы: *[1]ОБУЗ Курский областной клинический онкологический диспансер; [2]ОБУЗ Областная детская клиническая больница № 1; [3]ОБУЗ Курский городская детская поликлиника № 8*
e-mail: *aktrisa707@yandex.ru*

Ежегодно в мире около 200 тысяч детей заболевают злокачественными опухолями. Смертность от злокачественных новообразований у детей остается высокой, зависит от многих причин и значительно варьирует между странами.

Выживаемость для большинства детских опухолей улучшается в последние годы. Более 80% детей и подростков переживают 5 лет и более.

В течение последних лет в Российской Федерации количество детей с впервые выявленными злокачественными новообразованиями неуклонно растет и в 2014 г. достигло 3624 человек. Заболеваемость на протяжении ряда лет составляет 12–15 человек на 100 тыс. детского населения (Давыдов М.И., 2014; Поляков В.Г., 2015 Старинский В.В., 2015).

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Смертность от злокачественных новообразований у детей Российской Федерации, занимает 6 место (4,0%) среди всех причин смерти, уступая состояниям, возникающим в перинатальном периоде, травмам и отравлениям, хромосомным нарушениям, болезням органов дыхания и нервной системы (М.И. Давыдов, 2014, А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова, 2015).

Лечение детей, страдающих онкопатологией с использованием современных программ и возможностей, привело к увеличению продолжительности жизни и выздоровлению. Однако, наиболее «опасным» методом лечения в плане отдаленных последствий, является лучевая терапия. Только у 1% больных, получивших лучевую терапию по поводу злокачественных опухолей, отсутствуют какие-либо нарушения (после химиотерапии – у 32% и хирургического лечения – у 28%). Наибольшая тяжесть последствий, наблюдается так же после лучевого лечения у 55%, реже – после хирургического (25%) и химиотерапевтического (15%) методов лечения (Колыгин Б. А., Кулева С. А., 2011).

По данным семинара по вопросам создания в России реабилитационных лагерей для детей, перенесших онкологические заболевания (2012 г.), отдаленные последствия химиолучевого лечения составляют: сердечно-сосудистые нарушения – 30%, заболевания органов ЖКТ – 70%, заболевания органов мочевыводящей системы – 25%, эндокринные нарушения – 60%, нарушения иммунного статуса – около 80%, неврологические нарушения – 60%, нарушения осанки – около 100%. Нарушения нутритивного статуса: избыточный вес и ожирение – 35%, сниженное питание – 17%, вторичные опухоли – 3–10%

Цель исследования. оценка качества жизни детей, получивших лечение по поводу злокачественного новообразования через год, через 3 года и через 5 лет в сопоставлении с детьми, не имеющих злокачественные новообразования.

Пациенты и методы исследования. Для исследования качества жизни проведено анкетирование 119 детей в возрасте от 3 до 17 лет, перенесших злокачественные новообразования по 22 параметрам.

Детей, перенесших злокачественные новообразования и получивших лечение 1 год назад, было 32 человека (26,9%), 3 года назад – 26 человек (21,8%), 5 лет и более – 61 человек (51,3%). Мальчиков – 69 человек (58,0%), девочек – 50 человек (42,0%).

У детей, получивших лечение по поводу ЗН, отмечалась следующая онкологическая патология: Лимфома Ходжкина – 23 человек (19,3%), опухоль головного мозга – 21 человек (17,6%), острый лейкоз – 19 человек (16,0%), ретинобластома – 12 человек (10,1%), нейроблатостома – 21 человек (17,6%), саркома Юинга – 7 человека (6,0%), опухоль Вильмса – 4 человека (3,4%), рабдомиосаркома – 6 человека (5,0%), неходжкинские лимфомы (лимфома Беркитта) – 6 человек (5,0%).

На момент проведения анкетирования, все дети окончили получать специфическое лечение, которое включало использование комплексной терапии, а именно: химиотерапии, лучевой терапии и радикального оперативного лечения.

Для сравнения качества жизни, было проведено анкетирование 103 здоровых детей, проживающих в спальном и промышленном районах г. Курска. Среди обследуемых детей, мальчиков было 49 человек (47,6%), девочек 51 человека (52,4%).

Возраст детей, контрольной группы, был следующий: 0–4 лет – 4 ребенка (3,9%), 5–9 лет – 39 детей (37,9%), 10–14 лет – 28 детей (27,2%), 15–17 лет –32 ребенка (31,0%). Для расчета показателей использовались стандартные методы статистики.

Результаты. Все дети, пролеченные по поводу онкопатологии, испытывали те или иные нарушения качества жизни.

Ухудшение состояния было незначительным у 3,1% детей, окончивших лечение до 1 года назад, у 7,7% детей, окончивших лечение по поводу злокачественного новообразования 3 года назад и у 6,6%, окончивших лечение 5 лет и более. Ограничения физической нагрузки испытывали 50,0% детей, окончившие лечение 3 года, 24,6% – окончившие 5 лет и более и 15,6% – 1 год назад. Затруднения в повседневной жизни в большей мере, было свойственно 38,5% детям, окончившим лечение 3 года назад; 26,2% детям, окончившим лечение 5 лет и более и 21,9% детям – пролеченным 1 год назад. Эмоциональная лабильность наблюдалась у 50,0% детей, окончивших лечение 3 года назад; у 34,4% – 5 лет и более и у 15,6% – 1 год назад. Чувство одиночества было характерно детям, окончившим лечение 3 года назад (26,9%) и по 12,5% – детям, окончившим лечение 1 года назад и 11,5% детям, окончившим лечение 5 лет и более. Неустойчивое настроение испытывали 46,2% детей, окончивших лечение 3 года назад; 26,2% – 5 лет и более и 15,6% – 1 год назад. Физическая боль определялась у 19,2% пациентов, окончивших лечение 3 года назад, у 13,1% – 5 лет и более и у 6,3% – спустя год. Боль мешала в повседневной жизни 23,1% пациентам, окончившим лечение 3 года назад, 9,8% детей, окончивших лечение и 5 лет назад и 3,1% детей, получавших лечение до года. Чувство страха испытывали 26,9% детей, окончивших лечение 3 года назад, 14,8% – 5 лет и 6,3% – 1 год назад. Ограничение общения со сверстниками было у 19,7% пациентов, окончивших лечение 5 и более лет, у 11,5% – окончивших лечение 3 год назад, и у 9,4% – 1 года назад.

Злокачественные новообразования были помехой в учебе у 30,8% детей, окончивших лечение 3 года назад, у 19,7% – окончивших лечение 5 и более лет и у 12,5% – окончивших лечение 1 год назад.

Посещали образовательные учреждения 46,2% детей, получивших специальное лечение 3 года назад, 29,5% детей, получивших лечение 5 и более лет назад и 15,6%. окончивших лечение 1 год назад. Хорошая успеваемость была у 34,6% детей, окончивших лечение 3 года назад, затем у 29,5% детей, окончивших лечение 5 лет и более назад и у 18,8% детей, окончивших лечение 1 год назад.

Ограничения в повседневной жизни были наиболее выражены у детей, окончивших лечение 3 года назад (30,8%), затем следовали дети с этим признаком, окончившие лечение 5 лет и более (27,9%). В последнюю очередь – дети, окончившие лечение 1 год назад (9,4%).

Не могли заниматься спортом 42,3% детей, окончившие лечение 3 года назад; 24,6% детей, окончивших лечение 5, и более лет и 9,4% детей, окончивших лечение 1 год назад.

Больше всего хронических заболеваний имели дети, окончившие лечение 3 года назад (34,6%), затем – дети, окончившие лечение 1 год назад (18,8%), далее следовали дети, окончившие лечение 3 год (14,8%).

Снижение аппетита чаще отмечалось в группе детей, окончивших лечение 3 года назад (15,4%), в группе детей, окончивших лечение 3 года назад (11,5%). В группе детей, окончивших лечение 1 год назад, данные нарушения не выявлялись (0%).

Нарушение сна было в большей степени свойственно детям, окончившим лечение 3 года (11,5%) и у детей, окончивших лечение 5 и более лет (6,6%).

Симптом диспепсии был наиболее выражен в группе детей окончивших лечение 5 лет и более (22,9%), затем 3 года назад (19,2%) и менее всего 1 год назад (6,3%).

Дефицит веса был боле выражен у детей, окончивших лечение 3 года назад (19,2%) и у детей, окончивших лечение 5 и более лет 9,8%).

САРКОМЫ, ОНКОУРОЛОГИЯ

Нарушения стула чаще отмечалось у детей, окончивших лечение 3 года назад (23,1%), менее выражено – у детей, окончивших лечение 5 лет назад (22,9%), а затем, у детей, окончивших лечение 1 год и более (6,3%).

Снижение памяти встречалось у детей, окончивших лечение 3 и 5 лет и более (23,1% и 19,7% соответственно), затем у детей, окончивших лечение 1 год назад (6,3%).

Анализ качества жизни в группе здоровых детей показал, что только у 27,0% имелись нарушения, связанные с наличием у 55,3% хронических заболеваний. Реже встречались: дефицит веса тела – у 8,7% детей, нарушения сна – у 5,9%, нарушения аппетита – у 5,8%, нарушения стула – у 4,9% детей и неустойчивость настроения – 1,9% детей.

Заключение.

1. У 100% детей, перенесших злокачественные новообразования и получившие лечение в разной степени давности, имелись те или иные нарушения качества жизни. К ним относились: ухудшение состояния, ограничения физической нагрузки, затруднение в повседневоной жизни, эмоциональная лабильность, чувство одиночества, неустойчивость настроения, физическая боль, чувство страха, помеха в учебе, невозможность занятия спортом, наличие хронических заболеваний, нарушение сна.
2. Наибольшие нарушения испытывали дети, получившие лечение 3 года назад, в меньшей степени – дети, перенесшие лечение 5 и более лет назад и наименьшие нарушения – 1 год назад. Это связано с тем, что до года ребенок находится под опекой родителей и меньше всего испытывает дезадаптацию. У детей, перенесших лечение 5 лет и более, возникает естественная адаптация, связанная с выздоровлением, и дети в меньшей степени испытывают социальный и психологический дискомфорт. Низкое качество жизни у детей, получивших лечение 3 года назад, очевидно, связано с прессингом семьи, продолжающего считать ребенка все еще больным и вносящим определенные адаптационные нарушения.
3. Только у 27% здоровых детей имелись те или иные нарушения качества жизни, в большей мере связанные с наличием хронических заболеваний. Поэтому дети, не имеющие злокачественные новообразования, нуждаются в проведении, в большей степени, оздоровительных мероприятий.
4. Всем детям, перенесшим злокачественные опухоли и получившим лечение по поводе злокачественных новообразований, необходимо проведение реабилитационных мер.

Биомаркеры у больных новообразованиями костей

Коршунов Г.В., Павленко Н.Н., Пучиньян Д.М., Шахмартова С.Г.

Место работы: *ФБГУ «Саратовский НИИ травматологии и ортопедии» Минздрава России, г. Саратов*

e-mail: *puchinyan@mail.ru*

Новообразования костей составляют от 1 до 2% всех опухолей человека. Диагностика, особенно дифференциальная, новообразований костей достаточно сложна.

Цель исследования. Оценить роль отдельных биомаркеров в дифференциальной диагностике опухолевых заболеваниях костной системы.

Материалы и методы. Обследованы 160 больных с доброкачественными (гигантоклеточная опухоль, костная киста, фиброзная дисплазия, хондрома, костно-хрящевой экзостоз) и злокачественными (метастатическое поражение костей, солитарная миелома, остеогенная саркома, хондросаркома) опухолями костной системы. Верификацию злокачественных и доброкачественных поражений костей проводили с использованием клинических, лучевых (рентгенографических, магнитно-резонансных и компьютерно-томографических) способов обследования, гистоморфологических и биохимических методов исследований с учетом последней гистологической классификации опухолей костей, принятой Всемирной Организацией Здравоохранения в Лионе (2002).

В сыворотке крови больных методом иммуноферментного твердофазного анализа определяли уровни неоптерина (NP, нг/мл), фактора некроза опухолей-α (TNF-α, пг/мл), интерлейкина-6 (IL-6, пг/мл), фактора роста сосудистого эндотелия (VEGF-A, пг/мл), молекул адгезии сосудистого эндотелия (sVCAM-1, нг/мл) на ридере «Anthos 2020» (Австрия) с помощью наборов «Bender MedSystems» (Австрия). Верификация новообразований опорно-двигательной системы проведена с использованием клинических, лучевых (рентгенографических, магнитно-резонансных и компьютерно-томографических) способов обследования, гистоморфологических методов исследований. Контрольную.группу составили 20доноров.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с применением параметрических методов анализа Различия считали достоверными при $p<0,05$. Кроме того, проведена оценка диагностической ценности лабораторных тестов.

Результаты. Содержание неоптерина в сыворотке крови больных при доброкачественных новообразованиях костной системы в 2,6 раза ($p<0,001$), а при злокачественных в 5,2 раза выше ($p1<0,0001$), чем у практически здоровых лиц. Уровень фактора некроза опухоли-α при доброкачественных новообразованиях в 18 раз ($p<0,001$) выше его количества в контрольной группе, а при злокачественных – в 28 раз ($p<0,0001$). Содержание IL-6 при опухолевых процессах также превышает его концентрацию у здоровых лиц: при доброкачественных опухолях – в 6,8 раза ($p<0,0001$), при злокачественных – в 3,4 раза ($p<0,0001$). Вместе с тем, между типами новообразований не обнаружено различий в содержании фактора роста сосудистого эндотелия ($p=0,5$) и молекул сосудистой адгезии ($p=0,5$). Следует отметить, что по сравнению с контрольной группой содержание sVCAM-1 у больных с новообразованиями было значимо сниженным ($p<0,001$).

Оценка диагностической ценности биомаркеров показала, что отношение правдоподобия положительных результатов выше 10 отмечено только у TNF-α и неоптерина, отношение правдоподобия для отрицательного результата для TNF-α – 0,12.

Заключение. Таким образом, повышенные уровни TNF-α и неоптерина с точки зрения доказательной медицины являются обосновывают дифференцировку между патологическими процессами, подтверждая диагностику злокачественности костной опухоли.

APOD, PTOV1 и FASN в диагностике новообразований предстательной железы

Аллина Д.О., Андреева Ю.Ю., Завалишина Л.Э., Москвина Л.В., Франк Г.А.

Место работы: *Российская медицинская академия последипломного образования, г. Москва*

e-mail: *allina_dasha@mail.ru*

Цель работы. Оценить диагностическую значимость экспрессии APOD, PTOV1 и FASN в новообразованиях предстательной железы.

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Материалы и методы. Для анализа было отобрано 95 пациентов с раком предстательной железы, перенесших радикальную простатэктомию. Наличие в образцах аденокарциномы и простатической интраэпителиальной неоплазии высокой степени (вПИН) подтверждалось иммуногистохимическими реакциями с антителами к AMACR и цитокератинам высокого молекулярного веса 34betaE12. Анализ экспрессии PTOV1, APOD и FASN проводился иммуногистохимическим методом на срезах, изготовленных с тех же блоков.

Результаты. Экспрессия APOD была отмечена в 75% случаев и в раке, и в вПИН, в 4% – только в раке и в 7% – только в вПИН, при этом в морфологически нормальной ткани предстательной железы экспрессия данного белка не наблюдалась. Во всех случаях с положительной экспрессией метка располагалась в апикальной части клеток и/или в секрете желез в просвете. Также во всех исследованных образцах в раке и вПИН было отмечено значительное снижение цитоплазматической экспрессии PTOV1 (отсутствие экспрессии или слабая интенсивность) по сравнению с морфологически нормальными железами, но в 3% отмечалось отсутствие экспрессии PTOV1 и в ряде морфологически нормальных желез. Экспрессия FASN была отмечена в 100% исследованных образцов в мембранно-цитоплазматическом локусе в аденокарциноме и вПИН (умеренной интенсивности или выраженная), в 2% также наблюдалась слабая экспрессия в ПИН низкой степени, при этом в нормальных структурах экспрессия отсутствовала, либо наблюдалась на уровне фоновой реакции.

Заключение. Высокая частота экспрессии APOD и FASN в раке и в вПИН и отсутствие экспрессии в большинстве морфологически нормальных структур позволяет использовать данные белки в качестве дополнительных маркеров в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных процессов в предстательной железе. Данные, полученные в отношении PTOV1, требуют дальнейшей валидации на большей выборке. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научного проекта № 15–04–03629 а.

Почечно-клеточный рак и однонуклеотидные полиморфизмы генов, связанные регуляцией артериального давления и сосудистого тонуса

Пасечник Д.Г., Коган М.И., Ахохов З., Логвинов А.К.
Место работы: *ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России, г. Ростов-на-Дону*
e-mail: *passetchnikdg@hotmail.com*

Артериальная гипертензия является одним из факторов риска развития рака почки (РП). Кроме того, способствуя прогрессии хронической болезни почек (ХБП), гипертензия снижает общую выживаемость у больных. Гуморальные факторы (ренин-ангиотензин-альдостероновая система (РААС), NO), участвующие в регуляции артериального давления, также могут влиять на ряд ключевых свойств опухоли (пролиферация, ангиогенез, инвазия), обеспечивая ее прогрессию.

Цель работы. Определить эффекты однонуклеотидных полиморфизмов(SNP) в 9 генах, участвующих в регуляции сосудистого тонуса и артериального давления, на развитие и клинико-патологические особенности рака почки.

Материалы и методы. Из образцов крови 60 пациентов, перенесших нефрэктомию по поводу РП, была выделена ДНК с последующей идентификацией SNPs rs699 и rs4762 в гене AGT, rs5186 в гене AGTR1, rs1403543 в гене AGTR2, rs1799998 в гене CYP11B2, rs4961 в гене ADD1, rs5443 в гене GNB3, rs1799983 и rs2070744 в гене NOS3 методом ПЦР в реальном времени. В качестве контроля частоты распространения вариантов аллелей в популяции использовали global minor allele frequency (MAF) из базы проекта HapMap. Статистический анализ проводился на языке программирования R3.1.0. Для оценки ассоциаций и значимых связей использовали отношение шансов (OR), критерий хи-квадрат и Манна-Уитни.

Результаты. Установлено, что у больных раком почки чаще выявлялись SNPs AGT_rs699, AGTR1_rs5186, NOS3_rs1799983. Значимая связь между раком почки в сочетании с артериальной гипертензией отмечена при AGTR1_rs5186 (OR = 4.12, 95% CI: 3.56–4.68, p = 0.01). Метастатические формы почечно-клеточного рака ассоциировались с GNB3_rs5443 (OR = 5.15, 95% CI: 4.51–5.78, p = 0.01). Наиболее часто у пациентов с раком почки встречались сочетание от 3 до 6 SNP. При анализе сочетаний SNPs обнаружено, что при метастатических РП и у пациентов с показателями СКФ ниже 90 мл/мин/1.73м2, чаще встречались комбинации AGTR1_rs5186 и ADD1_rs4961 (OR = 5.00, 95% CI: 4.22–5.78, p = 0.04/OR = 5.64, 95% CI: 4.78–6.59, p = 0.046), GNB3_rs5443 и AGTR2_rs1403543(OR = 5.02, 95% CI: 4.43–5.62, p = 0.007/OR = 7.4, 95% CI: 6.55–8.25, p = 0.022).

Заключение. Наши результаты подтверждают, что компоненты РААС и NO могут влиять на развитие и прогрессию рака почки. Обнаружена достоверная связь между раком почки аллельными вариантами генов AGT_rs699 и AGTR1_rs5186. Выявление SNP генов, участвующих в регуляции артериального давления, может использоваться в оценке прогноза течения РП и рисков развития и прогрессии ХБП у этой категории больных.

Экспрессия транскрипционных и ростовых факторов в опухолевой ткани больных раком щитовидной железы, связь с уровнем активации AKT/m-TOR сигнального пути

Спирина Л.В.[1,2], Чижевская С.Ю.[1], Зайцева О.С.[2], Кондакова И.В.[1]
Место работы: *[1]НИИ онкологии, Томский НИМЦ, г. Томск; [2]СибГМУ, г. Томск*
e-mail: *spirinalv@oncology.tomsk.ru*

Развитие злокачественных новообразований щитовидной железы связано с активацией транскрипционных и ростовых факторов. Ключевыми среди них являются транскрипционных фактор NF-kB, играющий основную роль в процессах онкогенеза, регулируя пролиферацию и апоптоз клетки, а также ядерный фактора HIF, который способствует нарастанию ростового фактора VEGF и карбоангидразы IX. Эти события лежат в основе роста опухоли и ее распространение, вызывая активацию AKT/m-TORсигнального каскада.

Цель проведенного исследования заключалась в изучении экспрессии транскрипционного фактора NF-kB p65 и p50, HIF-1, HIF-2, ростовых факторов VEGF, CAIX процессах развития папиллярного рака щитовидной железы в связи с уровнем активации AKT/mTOR сигнального пути.

Материалы и методы. В исследование было включено 20 больных папиллярным раком щитовидной железы и 12 больных с аденомой щитовидной железы. В ткани больных определяли уровень мРНК транскрипционных факторов NF-kB p65 и p50, HIF-1, HIF-2, ростовых факторов VEGF, CAIX, а также компонентов AKT/m-TOR сигнального

пути: киназу PDK1, AKT, c-Raf, GSK-3beta, протеинкиназы m-TOR, ингибитора транскрипции 4EBP1, 70-s6 киназу и фосфатазу PTEN.

Результаты. В результате проведенного исследования выявлено увеличение экспрессии транскрипционного фактора NF-kB p65 и p50 в 8,8 и 55, 5 раза у больных папиллярным раком щитовидной железы по сравнению с больными с фолликулярной аденомой. Также отмечается активация AKT сигнального пути с увеличением уровня мРНК протеинкиназы AKT в 372,5 раза на фоне роста уровня мРНК PTEN в 203,7 раза.

В работе продемонстрирована связь изучаемых показателей с прогрессирование заболевания. Развитие регионарных метастазов протекает при росте уровня экспрессии транскрипционного фактора NF-kB P50.

Заключение. В результате проведенного исследования выявлена связь изучаемых показателей с развитием и прогрессированием папиллярного рака щитовидной железы, что несомненно требует дальнейшего изучения.

Усовершенствованные методы диагностики и лечения больных раком гортани с метастазами в лимфоузлы шеи

Сивкович О. О., Трофимов Е. И.

Место работы: *ФГБУ «Научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России», г. Москва*

e-mail: *sivkovich@mail.ru*

Распространенность плоскоклеточного рака органов головы и шеи в целом составляет около 5% среди всех злокачественных опухолей. Одним из наиболее важных его прогностических признаков для всех локализаций является наличие регионарных метастазов. По данным различных авторов, при поражении метастазами регионарных лимфатических узлов почти вдвое снижается пятилетняя выживаемость, а увеличение объема метастазов на шее прогрессивно сокращает продолжительность жизни [Чиссов В. И. и др., 2001; Пачес А. И., 2013].

Цель работы. Улучшение диагностики, функциональных и онкологических результатов лечения больных раком гортани с метастазами в лимфатические узлы шеи.

Материалы и методы. Диагностика и лечение больных плоскоклеточным раком гортани с метастазами в регионарные лимфатические узлы шеи достаточно широко внедрены в практику онкологов и оториноларингологов, но недостаточно эффективны.

Своевременная диагностика регионарных метастазов определяет тактику лечения. Наиболее распространенными методами диагностики регионарных метастазов являются визуальный осмотр, пальпация, ультразвуковое исследование (УЗИ) шеи, компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), пункционная или операционная биопсия лимфоузла с проведением цитологического или гистологического исследования полученного материала. Эти методы достаточно информативны при лимфоузлах более 1 см в размере. Тонкоигольная аспирационная пункция лимфоузла на шее при его малых размерах практически невыполнима, и даже при технической возможности информационная ценность ее и последующего цитологического исследования невелика, так как просвет иглы забивается при прохождении ее через ткани. В свою очередь, полученный столбик биопсийного материала при гарпунной чрескожной биопсии (ГЧБ) (диаметром до 0,2 см) достаточен для выполнения даже экспресс- цитологического, гистологического и, при необходимости, иммуногистохимического исследования.

В клиническом исследовании проводился анализ данных, полученных при наблюдении 81 больных, которые находились на стационарном лечении в отделе ЛОР-онкологии ФГБУ «НКЦ оториноларингологии ФМБА России».

Все больные раком гортани с метастазами в лимфатические узлы шеи были разделены на две группы: первая (группа контроля) включала пациентов, оперированных на лимфатической системе шеи по классической методике (42 пациента), во второй было отнесено 39 больных, которым при выполнении шейной лимфодиссекции через модифицированный кожный доступ, начинающийся в заакцепитальной области, идущий по заднему краю кивательной мышцы, с плавным переходом на ее передний край в области грудино-ключичного сочленения, выполнялась аутотампонада основного сосудисто-нервного пучка шеи кивательной мышцей путем подшивания ее медиальной порции к предпозвоночной фасции (патент РФ № 23850893 от 2011 г.).

Всем пациентам выполнялся определенный спектр диагностических исследований: пальпация шеи, общеклинические исследования крови и мочи. Оценивалось УЗИ лимфоузлов шеи, КТ и МРТ шеи и гортани, УЗДГ сосудов шеи до и после хирургического вмешательства.

Для морфологической верификации шейных лимфаденопатий на предоперационном периоде всем пациентам выполнялась наружная тонкоигольная пункционная биопсия (ТБП) подозрительных на метастатических пораженных шейных лимфатических узлов, с последующим цитологическим исследованием. В случае получения отрицательного результата о наличии раковых клеток в цитограмме пациентам производилась ГЧБ с последующим цитологическим и гистологическим исследованием биопсийного материала шейных лимфатических узлов. Весь удаленный материал во время шейной лимфодиссекции и ларингэктомии в объеме препарата гортани и блока тканей шейной лимфатической клетчатки направлялся на гистологическое исследование.

Результаты. Полученные результаты предоперационной морфологической диагностики метастатического поражения лимфатических узлов шеи при раке гортани у 81 больного свидетельствовали о целесообразности в дополнение к ТПБ лимфатических узлов шеи, особенно при их малом размере (до 1 см), применять наружную ГЧБ под контролем УЗИ. Это позволило нам повысить частоту установления полного клинического диагноза на предоперационном этапе с 40,7 до 96,3% случаев с определением тактики и объема дальнейшего лечения таких больных. По данным нашего исследования 3,7% метастазов в лимфоузлы шеи не были морфологически диагностированы на предоперационном этапе, поэтому мы считаем необходимым выполнение профилактической операции на клетчатке шейного коллектора.

Заключение. Внедрение гарпунной чрескожной биопсии способствует повышению морфологической верификации малых, клинически неизмененных лимфатических узлов шеи с метастатическим поражением на 37% случаев по сравнению с пункционной биопсией. С нашей точки зрения, кивательная мышца позволяет надежно отграничить гортань и гортаноглотку от сосудисто-нервного пучка шеи за счет подшивания ее медиального края к предпозвоночной фасции шеи. Данная мышца играет роль аутотампона раневого ложа, ликвидирует пустоты, влияет на систему гемостаза и фибринолиза.

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Результаты конформной лучевой терапии опухолей головы и шеи

Ложков А.А., Важенин А.В., Шарабура Т.М., Давыдова О.Н., Пименова М.М., Сыролева К.Н., Максимовская А.Ю., Гузь А.О

Место работы: *ГБУЗ Челябинский областной онкологический диспансер*

e-mail: *al615@mail.ru*

Цель исследования. Оценить результаты конформной и конвенциальной лучевой терапии плоскоклеточного рака головы и шеи по радикальной программе

Материалы и методы. В период с 2011 по 2014 годы в Челябинском областном онкологическом диспансере 113 пациентов с плоскоклеточным раком головы и шеи получили курс дистанционной лучевой терапии по радикальной программе. В первую группу вошли 62 пациента, получившие курс конвенциальной лучевой терапии на гамма аппарате Theratron Equinox до суммарной очаговой дозы 66 Гр, во вторую группу вошли 51 пациент, получивший курс конформной лучевой терапии на аппарате Elekta Synergy до суммарной очаговой дозы 70 Гр.

При проведении конформной лучевой терапии в предлучевую подготовку входило изготовление индивидуальной фиксирующей маски, выполнение КТ разметки, с последующим оконтуриванием клинического объема и органов риска, индивидуальный выбор полей облучения. Контроль укладки на столе выполнялся при помощи Cone Beam CT. Распределение по стадиям в 1 группе: I-15%, II-19%, III-45%, IV-21%; во 2 группе: I-27%, II-13%, III-36%, IV-24%. Химио-лучевую терапию в 1 группе получили 25%, во второй –47% пациентов.

Результаты. Среднее время лечения в 1 группе составило 66±12 дней, во 2 группе 58±12 дней, причем 22 человека (43%) во второй группе получили непрерывный курс лучевой терапии. Полный ответ в 1 группе составил 73%, во второй 80%. Однолетняя безрецидивная выживаемость 48% и 60% соответственно, медиана безрецидивной выживаемости 10 и 17 месяцев соответственно. Двухлетняя общая выживаемость в 1 группе составила 58% во второй 66%.

Выводы. Конформная лучевая терапия обеспечивает более высокие показатели общей и безрецидивной выживаемости.

Реконструктивно-пластические операции у пациентов со злокачественными образованиями полости рта

Кульбакин Д.Е.[1,2], Чойнзонов Е.Л.[1,3], Мухамедов М.Р.[1,3], Гарбуков Е.Ю.[1]

Место работы: *[1]Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский Национальный Исследовательский Медицинский Центр Российской Академии Наук», г. Томск; [2]Национальный исследовательский Томский Государственный университет, г. Томск; [3]ГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, г. Томск*

e-mail: *kulbakin_d@mail.ru*

Цель. Вопросы лечения и реабилитации больных с опухолями органов головы и шеи остаются сложной проблемой современной клинической онкологии. Возмещение послеоперационных дефектов полости рта, включая структуры верхней и нижней челюсти у онкологических больных, является наиболее сложной проблемой современной реконструктивной хирургии с позиции полного функционального и эстетического восстановления. Ротовая полость отличается сложным строением ввиду наличия разнородных тканей и структур, каждая из которых имеет важную роль в формировании речи, глотания и внешнего облика. Резюмируя вышесказанное можно утверждать, что проблемы лечения больных местно-распространенными злокачественными новообразованиями области головы и шеи, и, особенно, реконструктивно-пластическое замещение послеоперационных дефектов области головы и шеи, в настоящее время являются весьма актуальными.

Материалы и методы. Проведен анализ 59 больных с раком полости рта, которым было выполнено хирургическое лечение с последующей реконструкцией дефектов полости рта. Все пациенты проходили лечение в отделении опухолей головы шеи Томского НИИ онкологии в период с 2008 по 2015 гг. Всего выполнено 64 микрохирургических реконструкции (5 больных выполнено по две реконструкции). По стадиям: Т 2–13; Т 3–17; Т 4–29. По наличию регионарных метастазов в лимфатические узлы шеи: N1–10, N2–5. По полу больные распределились следующим образом: женщин – 21; мужчин – 38.

Первичные опухоли – 51%, рецидивы после предшествующего специального лечения (лучевой или химиолучевой терапии, хирургического лечения) – 49%. Среди первичных опухолей полости рта, в 7 случаях пациенты оперировались после предоперационной дозы ЛТ СОД 40 Гр. По локализации опухолевого процесса больные распределись следующим образом: язык – 18%; слизистая альвеолярного отростка нижней челюсти – 31%; альвеолярный отросток верхней челюсти – 8%, верхняя и нижняя губа и слизистая щеки – 25%, слизистой дна полости рта – 22%.

Всем пациентам для оценки местной распространенности и стадирования опухолевого процесса выполнялся комплекс диагностических мероприятий: эндоскопический осмотр ЛОР-органов, спиральная компьютерная и магнитно-резонансная (по показаниям) томографии области головы и шеи по стандартным методикам, ультразвуковое исследование лимфатических узлов шеи, печени, почек и рентгенологическое исследование легких (наиболее возможные пути метастазирования). По результатам выполненного обследования проводился отбор пациентов для возможного хирургического лечения с реконструкцией резецируемых структур. Из исследования были исключены пациенты с нерезектабельными опухолями области головы и шеи (поражение жизненно важных структур и органов – поражения общей и внутренней сонной артерии, костные структуры средней черепной ямки, вещества головного мозга, предпозвоночной фасции), с наличием отдаленных метастазов, соматическими противопоказаниями.

По локализации дефекта, требующего реконструкции, пациенты распределились следующим образом: язык и дно полости рта – 14 случаев; нижняя челюсть – 20 случаев, нижняя челюсть и язык – 12 случаев, нижняя челюсть и щека – 9 случаев, верхняя челюсть – 3 случая.

В качестве реконструктивного материала использовались свободные реваскуляризированные лоскуты: костно-кожный малоберцовый лоскут – 26; кожно-фасциальный лоскут с передне-боковой поверхности бедра – 14; лучевой лоскут – 8; кожно-мышечный торакодорзальный лоскут – 2; лоскут из большого сальника – 1; костный лоскут из гребня подвздошной кости – 1; кожно-костный лопаточный лоскут – 2, суральный кожно-фасциальный перфорантный лоскут – 5. Также нами использовались перемещенные (на ножке) лоскуты: подбородочный лоскут – 3; кожно-мышечный пекторальный лоскут – 2.

Для более точного планировании реконструкции костных структур челюстно-лицевой области, нами использовались стереолитические 3-D модели черепа пациента, полученные на основании данных предоперационной компьютерной томографии.

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

В послеоперационном периоде выполнялись диагностические мероприятия направленные на оценку состояния области реконструкции и возможности рецидива (эндоскопическая рино-, фаринго-ларингоскопия, методы рентгенологической диагностики) – через 1, 3, 6, 12, 24 месяца. В указанные сроки с целью оценки функциональных и косметических результатов выполнялись функциональные пробы и фотографирование пациентов по стандартным методикам. Функциональные пробы: открывание рта, подвижность языка, артикуляция, слюнотечение. Так же проводился анализ ясности речи и способности к самостоятельному питанию по стандартным шкалам.

Результаты. Функциональные **Результаты.** приемлемо понятная речь восстановлена у 100%; нормальное глотание, жевание, обычная диета – 93%; открывание рта, подвижность языка (за счет оставшейся части), без выраженного слюнотечения – 93%; дыхание через естественные пути восстановлено у всех (100%) больных; симметрия лица восстановлена – 70% (8 случаев потери костного лоскута).

Рецидивы после проведенного лечения отмечены в 14 случаях (23%), из них местный рецидив – 11 случаев (18%) и метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов шеи – 3 случая (5%).

Полный некроз лоскута отмечен в 9 случаях (14%). В большинстве случаев был отмечен некроз малоберцового лоскута (8 случаев), ввиду формирования оросвищей и затекания слюны в область микрососудистых анастомозов. Краевой некроз мягкотканых лоскутов отмечен в 6 случаях.

Заключение. Реконструктивные операции улучшают функциональные результаты и качество жизни прооперированных пациентов. Реконструктивный этап радикального хирургического лечения способствуют полноценной социальной реабилитации пациентов с опухолями головы и шеи. Для получения хороших функциональных результатов и уменьшения послеоперационных осложнений при выполнении реконструктивных операций, необходим выбор адекватного реконструктивного материала.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного Фонда (проект № 16–15–00038).

Непосредственные и отдаленные результаты проведения индукционной химиотерапии больным местно-распространенным раком придаточных пазух и полости носа

Болотина Л.В., Бойко А.В., Дешкина Т.И., Корниецкая А.Л., Геворков А.Р.

Место работы: *МНИОИ им. П.А. Герцена, г. Москва*

e-mail: *rew9@yandex.ru*

Введение. Плоскоклеточный рак придаточных пазух и полости носа является редким заболеванием и составляет не более 1,4% от всех злокачественных новообразований. Однако, высокий процент запущенности, неудовлетворительные показатели отдаленных результатов лечения, калечащий характер операций, приводящий к социальной дезадаптации больных, – всё это заставляет искать новые подходы в лечении этой непростой категории пациентов.

Цель исследования. Разработка органо-сохранного метода лечения пациентов с местно-распространенным раком придаточных пазух и полости носа.

Материалы и методы. В настоящее время в исследование включено 19 человек в возрасте от 28 до 68 лет с диагнозом местно-распространенный плоскоклеточный рак придаточных пазух и полости носа (III ст T3N0–1M0–6 пациентов, IV ст T4N0–1M0–13 пациентов). Основной локализацией опухоли стала верхнечелюстная пазуха (12 человек). Рак решетчатого лабиринта, основной пазухи и полости носа выявлен у 2, 3 и 2 человек, соответственно.

В первом этапе комбинированного лечения всем больным проводилось от 3 до 6 курсов индукционной ПХТ по схеме TPF. При наличии частичного или полного регресса опухоли во втором этапе проводилась ДЛТ (12 человек), в том числе до радикальных доз (СОД 70Гр) у 10 пациентов. При слабом ответе на лекарственное лечение в случае резектабельности опухолевого процесса, а также после окончания консервативного лечения при наличии остаточной опухоли, выполнялась операция.

Результаты. На данный момент весь объем запланированной химиотерапии завершили все пациенты. Полный ответ после окончания химиотерапии зарегистрирован у 3 человек (16%), частичный ответ – у 9 (47%), стабилизация заболевания – у 4 (21%), прогрессирование в процессе химиотерапии – у 3 больных (16%). Пациентам, у которых удалось достичь контроля над заболеванием, в дальнейшем проводилось лучевое лечение с последующим выполнением операции в максимально щадящем объеме в случае диагностирования остаточной опухоли. Число больных, завершивших все этапы комбинированного лечения, в настоящее время составляет 10 человек. Из них операция была выполнена лишь 4 больным, при этом у двух из них по результатам планового морфологического исследования был выявлен патоморфоз 4 степени. Шестерым больным операция не выполнялась по причине сложной анатомической локализации опухоли (основная пазуха – 2 чел.) и наличия полного регресса опухоли по окончанию химиолучевого лечения (4 чел.). Двое больных находятся в процессе ДЛТ. Семерым пациентам со стабилизацией или прогрессированием заболевания после 3 курсов химиотерапии выполнялась расширенная операция либо, в случае технической нерезектабельности опухоли, паллиативная химиотерапия 2-й линии. Примечательным является факт, что у больных с полным или частичным регрессом опухоли после окончания химиотерапии с последующим проведением лучевого лечения отмечены наилучшие отдаленные результаты лечения (выживаемость без признаков прогрессирования у 4 человек колеблется в пределах 12–40 месяцев). При анализе показателей выживаемости по методу Каплан-Майер медиана времени до прогрессирования составила 20 месяцев.

Заключение. Проведение индукционной ПХТ больным местно-распространенным плоскоклеточным раком придаточных пазух и полости носа сопровождается высокой частотой объективных ответов (63%), что в сочетании с лучевой терапией может позволить избежать выполнения расширенных калечащих операций, а также снизить риск развития рецидива в будущем.

Опыт использования реваскуляризированного лопаточного лоскута в одномоментной реконструкции дефектов тела нижней челюсти после радикальных вмешательств по поводу рака полости рта

Гащенко А.Д., Забунян Г.А., Абоян П.И., Костюк Р.Е., Нефедов О.Н., Овсиенко П.Г.

Место работы: *Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Клинический онкологический диспансер № 1» министерства здравоохранения Краснодарского края*

e-mail: *grant-z@yandex.ru*

Цель. Выявление оптимального метода реконструкции костных и костно-мягкотканых дефектов полости рта и нижней челюсти после резекций по поводу злокачественных опухолей.

Материалы и методы. В отделении опухолей головы и шеи ГБУЗ КОД № 1 МЗ КК за 2015–2016 года выполнено 8 рекон-

структивных вмешательств при линейных дефектах нижней челюсти с использованием лопаточного костного(шестеро больных) и кожно-костного(двое больных) лоскутов.

Все реконструкции выполнялись одномоментно с резекционным этапом. Реваскуляризация осуществлялась с помощью бинокулярной техники Carl Zeiss. В качестве реципиентных сосудов использовались лицевая артерия и вена, калибр которых в большинстве случаев совпадает с калибром донорских сосудов. Накладывались по одному артериальному и венозному микрососудистому анастомозу конец в конец. Фиксация костных фрагментов осуществлялась титановыми миниплastинами со стороны вестибулярной поверхности нижней челюсти. Все этапы вмешательств выполнялись одной бригадой хирургов. Время вмешательств варьировало от 6 до 8 часов.

Во всех случаях выполнялась шейная лимфодиссекция (радикальная либо модифицированная).

Подавляющее большинство пациентов (7 из 8) были мужчинами, что составило 87,5%. Возраст больных варьировал от 54 до 78 лет. Все исследуемые клинические случаи относились к третьей и четвертой стадиям заболевания. Предоперационная, либо радикальная лучевая терапия проводилась на первом этапе комбинированного лечения также у 7 из 8 больных, что также составило 87,5%. Во всех исследуемых клинических случаях имелась морфологическая верификация диагноза (плоскоклеточный ороговевающий и неороговевающий раки различных степеней дифференцировки с локализацией первичной опухоли на слизистой альвеолярного отростка нижней челюсти или дна полости рта).

Результаты. Все выполненные реконструкции нижней челюсти оказались состоятельными.

У двоих пациентов (25%) наблюдалось прогрессирование опухолевого процесса в виде метастазирования в л/у шеи (шестимесячный срок) и продолженного роста опухоли (трехмесячный срок). В первом случае потребовалось выполнение контрлатеральной лимфодиссекции и последующей химиотерапии, во втором – удаление трансплантата.

Осложнений, связанных с забором трансплантата, ни у одного больного не наблюдается. Амплитуда движений верхней конечности восстановлена у всех больных полностью. Срок реабилитации составил 21–42 дня.

Заключение. Лопаточный лоскут в реконструкции линейных дефектов нижней челюсти показал отличные результаты. Его преимущества заключаются в простоте забора, соответствии диаметров донорских и реципиентных сосудов, отсутствии послеоперационных осложнений в донорской зоне. К недостаткам лопаточного лоскута относится невозможность работы одновременно двумя хирургическими бригадами в реципиентной и донорской зонах, что связано с необходимостью поворота больного на бок для забора лоскута. Несмотря на это, мы считаем лопаточный лоскут основным для реконструкции линейных дефектов нижней челюсти.

Хирургические аспекты устранения внесуставных и внутрисуставных контрактур височно-нижнечелюстного сустава у пациентов с опухолями головы и шеи

Поляков А.П.

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

e-mail: *appolyakov@mail.ru*

Цель исследования. Изучить возможность и результаты реконструкции ВНЧС с использованием эндопротезов при комплексной реабилитации онкологических больных, перенесших обширные оперативные вмешательства и химиолучевую терапию. Сравнить качество жизни до и после реконструкции.

Материалы и методы. У 12-ти онкологических больных с резвившимся анкилозом нижней челюсти, были выполнены хирургическое вмешательства по восстановлению функции ВНЧС. 8-м больным выполнено резекция венечного отростка. 4-м больном выполнено эндопротезирование скулового отростка височной кости и головки нижней челюсти с использованием аллотрансплантатов. На дооперационном этапе выполнялось КТ лицевого отдела скелета. Производилось 3D моделирование черепа. Для каждого больного изготавливались индивидуальные эндопротезы скуловой впадины височной кости из полиэтилена высокой плотности и головки нижней челюсти из титана. Для улучшения подвижности нижней челюсти и хода ВНЧС выполнялась остеотомия венечного отростка нижней челюсти.Суставная головка устанавливалась в анатомо-физиологическое положение по индивидуально смоделированному шаблону. Качество проведенной реконструкции оценивалось по выраженности тризма до и после операции. Проводилось анкетирование качества жизни больных до и после проведенной операции.

Результаты. Все пациенты оценили полученный результат как хороший, качество жизни значительно улучшилось. Не было зарегистрировано каких-либо послеоперационных осложнений.

Выводы. Эндопротезирование ВНЧС с использованием индивидуально изготовленных протезов при выраженных контрактурах нижней челюсти, позволяет достичь функциональной и эстетический реабилитации. Данная методика является эффективной и безопасной. Приводит к значительному повышению качества жизни. Улучшается прием пищи, качество речи, социальная адаптация.

Роль комбинированной диагностики с применением ПЦР и иммуноцитохимии в определении ВПЧ у пациентов со злокачественными новообразованиями глотки и полости рта

Славнова Е.Н.

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

e-mail: *nikiforovichdoc@gmail.com*

Цель исследования. Определить тактику и актуальность определения ВПЧ-инфекции при плоскоклеточном раке оро-фарингиальной области.

Материалы и методы. Исследовано 54 больных плоскоклеточным раком орофарингиальной области различной степени дифференцировки (язык – 34, нижняя челюсть – 9, рак полости рта – 5, кожа – 1, метастазы в лимфатические узлы шеи без первично выявленного очага – 5). Мужчин – 32 (60%). Женщин – 22 (40%). Особенностью нашего исследования являлось то, что клеточный материал забирали с помощью щетки в виалы фирмы BD (Becton Dickinson) с консервирующей жидкостью, что позволило параллельно проводить жидкостную цитологию методом BD SurePath, ПЦР, иммуноцитохимию. Детекция и количественное определение содержания ДНК ВПЧ в биологическом материале проводи-

лась методом ПЦР в реальном времени. В качестве биологического материала использовали соскоб эпителиальных клеток ротоглотки или биопсийный материал. Все образцы были протестированы на 14 генотипов ВПЧ высокого канцерогенного риска (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 генотипы). Тестирование проводилось в 2 этапа: экстракция ДНК из биологического материала (коммерческим набором АмплиПрайм ДНК-сорб-АМ) и не-посредственно этап ПЦР с флуоресцентной детекцией в режиме реального времени (коммерческий набор Амлисенс ВПЧ ВКР генотип-титр FL). Иммуноцитохимическое исследование проводили с использованием методов Ultra Vision, EnVision FLEX. В качестве маркеров интегрированных форм ВПЧ использовали оценку экспрессии белка p16ink4a (Набор CINtec® Plus «Цитология» предназначен для качественного одновре-менного выявления белков p16INK4a и ki-67 в цитологическом материале методом иммуноцитохимии (ИЦХ) Биовитрум).

Результаты. У 5 больных из 54 (9.3%) выявлена инфекция ВПЧ (4 пациента с 16 типом, 1 пациент с 18 типом) методом ПЦР. Гиперэкспрессия белка супрессора опухолевого роста p16INK4a, являющегося биомаркером при диагностике интегрированных форм вируса при ВПЧ-положительных плоскоклеточных раках, выявлена в 17 (33%) случаях. Гиперэкспрессия p16INK4 в сочетании с наличием ВПЧ-инфекции, согласно большинству авторов может предсказать хороший прогноз.

Выводы. Комбинация ПЦР и иммуоцитохимиии оптимальное сочетание для более точного определения активной ВПЧ-инфекции при плоскоклеточном раке, чем раздельно статус ДНК ВПЧ или экспрессия p16INK4a, что является полезным и надежным способом для диагностики и определения прогноза ВПЧ-позитивного плоскоклеточного рака. Данная комбинация различных методов позволяет повысить точность диагностики в группе пациентов с плоскоклелеточным раком орофарингеальной области. Планируется дальнейшая обработка полученных данных, для выявления оптимальной последовательности диагностических методов.

Возможности комбинированного и комплексного лечения больных местнораспространенным раком носоглотки

Геворков Р. А.
Место работы: *МНИОИ им. П.А. Герцена*
e-mail: *torsurg@mail.ru*

Цель исследования. Целью нашего исследования явилось изучение эффективности и переносимости последовательного химиолучевого лечения с индукционной полихимиотерапией на первом этапе в рамках комбинированного и комплексного плана у больных местнораспространенным раком носоглотки.

Материалы и методы. В анализ включено 78 человек с местно-распространенными формами рака носоглотки. Все пациенты в период с 2004 по 2015 годы получили от 3 до 8 курсов индукционной полихимиотерапии по различным схемам. Выделяется наиболее прогностически сложная группа больных с интракраниальным ростом опухоли(12 пациентов). У 72 (92%) пациентов лечение было продолжено лучевой терапией по радикальной программе с последующей лимфаденэктомией при исходном метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов. У всех пациентов облучение вначале проводилось на локорегионарную область, включая зоны регионарного метастазирования, с последующим подведением радикальных доз (СОД 60–70Гр) в сокращенном объеме. Также проводилась оценка выраженности побочных реакций и оценка их связи со сроками проведения лечения и эффектом лучевой терапии.

Результаты. Общий ответ (полная или частичная резорбция) на индукционную полихимиотерапию составил 92%. Продолженный рост опухоли на фоне курсов ХТ отмечен у 6 больных. 72 пациентам далее проводилось облучение по радикальной программе что в 100% случаев сопровождалось выраженными ранними лучевыми реакциями и требовало суммарных перерывов в лучевом лечении от 7 до 22 дней. У двоих пациентов выраженные токсические реакции не позволили подвести радикальные дозы излучения. Общий ответ на лучевое лечение составил 90% (65 из 72 пациентов). Сроки наблюдения больных от 6 мес. до 10 лет. Медиана безрецидивной выживаемости составила 38 мес., медиана общей выживаемости 42 мес.

Выводы. Последовательное лекарственное и лучевое лечение в большинстве случаев показывает высокую эффективность и в то же время нередко сопровождается выраженными токсическими явлениями. Успешная реализация комбинированного и комплексного лечения требует индивидуального подбора лекарственных схем, выбора адекватного объема локального лучевого и хирургического воздействия, а также своевременной сопроводительной терапии и реабилитации пациентов. Такие подходы открывают новые возможности лечения больных со значительной распространенностью процесса, в том числе интракраниальным ростом опухоли.

Диагностический и прогностический потенциал мутационных тестов при микрокарциномах щитовидной железы

Зарецкий А.Р.
Место работы: *ИБХ им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН*
e-mail: *a-zaretsky@yandex.ru*

Цель исследования. Оценить диагностическую и прогностическую ценность комплексного молекулярного тестирования при микрокарциномах щитовидной железы.

Материалы и методы. В исследование было включено 157 пациентов, в том числе 89 пациентов с папиллярными микрокарциномами щитовидной железы, 52 пациента с изначальным диагнозом «фолликулярная неоплазия» и 16 пациентов с узловым коллоидным зобом. Пациенты с папиллярной микрокарциномой рандомизировались в группы 4 стратегий лечения: тиреоидэктомия, тиреоидэктомия+-лимфодиссекция, тиреоидэктомия+терапия I-131 и тиреоидэктомия+лимфодиссекция+терапия I-131. Проводилось молекулярное исследование операционного материала, предоперационного цитологического материала, а также плазмы крови, забранной до операции и спустя 4–6 дней после нее. Мутации в «горячих точках» гена BRAF исследовали методом мутационно-обогащенной ПЦР-РВ. Мутации в промоторной области гена TERT исследовали методом ПЦР с последующим секвенированием по Сэнгеру. Поиск мутаций в кодирующей области генов RET, KRAS, NRAS, HRAS, ARAF, BRAF, RAF1, PIK3CA, AKT1, MAP2K1, MAP2K2, MAPK1, RAC1, GNAS, TSHR и EIF1AX осуществляли методом секенирования нового поколения (NGS) по оригинальной методике. Транслокации с участием генов RET, PPARG, NTRK1, NTRK3, BRAF и ALK исследовали методом сравнительной оценки экспрессии экзонов с последующим подтверждением положительного результата методом FISH.

Результаты. При медиане наблюдения 26 месяцев медиана безрецидивной выживаемости не достигнута ни в одной

из групп; рецидивы (n = 8) были зафиксированы только в группах, не получавших I-131. Мутации в гене BRAF были обнаружены у 67 пациентов с папиллярной микрокарциномой и у 18 пациентов с фолликулярной неоплазией (во всех 18 случаях гистологически был подтвержден папиллярный рак). Наличие мутации BRAF было ассоциировано с инвазией капсулы и метастазами в лимфоузлах, но не с размером опухоли и риском рецидива. Наличие мутации в промоторной области гена TERT было ассоциировано с инвазией капсулы, размером опухоли и риском рецидива. Тестирование на мутации в генах BRAF и TERT и на патогенные транслокации показало 100% конкордантность между гистологическим и цитологическим материалом; однако лишь 81% цитологических- образцов оказался пригоден для анализа транслокаций. У пациентов с опухолями, содержавшими мутации в гене BRAF, ДНК опухолевого происхождения в плазме крови не была обнаружена ни разу. Тестирование мутаций в 16 генах методом NGS в процессе, результаты ожидаются в августе 2016 г. и будут проанализированы в докладе.

Выводы. Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы, несмотря на хороший общий прогноз, может давать значимое количество ранних рецидивов, для предотвращения которых необходим комплексный подход к лечению, возможно, с рутинным применением радиойодтерапии. Мутации в генах BRAF и TERT являются факторами плохого прогноза, однако для их интеграции в клинические алгоритмы необходимы дальнейшие проспективные исследования. Мутационный анализ цитологического материала технически легко осуществим и дает достаточно надежные результаты, что позвоялет рекомендовать его в качестве рефлекс-теста при неопределенных результатах цитологического исследования (группы III и IV по классификации Бетесды). У пациентов с микрокарциномами щитовидной железы циркулирующая ДНК опухолевого происхождения не обнаруживается в плазме крови, что может быт связано со слабой степенью сосудистой инвазии опухоли и не позволяет использовать «жидкую биопсию» в рутинной практике ведения данной группы пациентов.

Первый опыт выявления коэкспрессии альфа и бета рецепторов эстрогенов с помощью иммунофлюоресцентного метода

Пучинская М.В.

Место работы: *УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь*

e-mail: *puchinskaya_m@mail.ru*

В настоящее время известно два основных типа рецепторов эстрогенов – альфа (РЭα) и бета (РЭβ), локализация в тканях и функции которых существенно различаются. При этом ответ ткани на гормональное воздействие может определяться соотношением уровней различных типов рецепторов в клетках. Экспрессия и прогностическое значение их в злокачественных новообразованиях различных локализаций изучается достаточно давно. Например, коэкспрессия обоих типов РЭ в раке молочной железы чаще наблюдалась в опухолях с метастазами в лимфоузлах.

При этом наиболее часто используемыми методами являются оценка содержания соответствующих мРНК с помощью полимеразной цепной реакции с обратной транскрипцией (ОТ-ПЦР) или содержания собственно рецепторов с помощью иммуногистохимиии (ИГХ). Оба метода имеют ограничения, так как уровень мРНК не всегда коррелирует с уровнем соответствующего белка, а ИГХ (в наиболее часто используемом варианте с использованием в качестве хромогена диаминобензидина) позволяет выявлять лишь экспрессию отдельных рецепторов, но говорить об их коэкспрессии в одной клетке или взаимном расположении экспрессирующих разные рецепторы клеток можно только приблизительно.

Метод двойной иммунофлюоресценции (двИФ), использующий антитела, меченые флюорохромами, в отличие от ИГХ позволяет выявлять экспрессию двух (потенциально и большего числа) маркеров в одном срезе, что дает возможность точно установить экспрессию их в одной клетке даже на уровне одного субклеточного компартмента и взаимное расположение экспрессирующих разные маркеры клеток путем визуализации продуктов иммунной реакции на микроскопе с набором соответствующих флюорохромам светофильтров в виде свечения различного цвета.

Дополнительное использование компьютерных программ для обработки полученных изображений позволяет получать объективные оценки экспрессии и коэкспрессии маркеров. Использование двИФ позволит в перспективе разработать алгоритм оценки соотношения уровней РЭα и РЭβ в опухолях и оценить его влияние на прогноз и ответ на терапию у пациентов.

Цель работы. Оценить возможность использования метода двИФ для выявления коэкспресии РЭα и РЭβ непосредственно в ткани опухоли.

Материалы и методы. Экспрессия РЭα и РЭβ была оценена в ткани рака эндометрия методом двИФ. В качестве первичных использовались моноклональные мышиные антитела к РЭα (клон 1D5+6F11, разведение от 1:50 до 1:200, производство ThermoFischer) и поликлональные кроличьи антитела к РЭβ (от 1:500 до 1:1000, производство BioGenex). Вторичные козьи антитела, меченые флюорохромами AlexaFluor488 (к мышиным антителам) и AlexaFluor594 (к кроличьим антителам), производства Life Technologies, использовались в разведении 1:200. Просмотр препаратов проводился на микроскопе с флюоресцентной осью Zeiss Axeon A2 с использованием соответствующих фильтров.

Результаты. На этапе отработки методики экспрессия РЭ оценивалась в образцах рака эндометрия, полученных при гистерэктомии, так как согласно данным литературы эта опухоль экспрессирует оба типа рецепторов. Разработанный протокол двИФ окрашивания препаратов позволил визуализировать экспрессию в ткани рака эндометрия обоих типов РЭ в виде флюоресценции ядер клеток красным (РЭβ) или зеленым (РЭα) цветом. При этом РЭα выявлялся преимущественно в ядрах опухолевых клеток эндометрия, а свечение клеток стромы было значительно более слабым и не во всех клетках.

Напротив, РЭβ значительно сильнее экспрессировался в строме, хотя также не во всех клетках, изредка отмечалось его наличие в ядрах эпителия. На данном этапе значительной коэкспрессии маркеров в одной клетке отмечено не было, и даже в строме РЭβ позитивные клетки обычно оказывались РЭα негативными либо с очень низким уровнем РЭα. Характерных особенностей взаимного расположения клеток, экспрессирующих различные рецепторы, также не выявлено. Тем не менее эти результаты требуют подтверждения путем систематического изучения большего числа случаев.

Заключение. Представленный первый опыт работы позволяет считать метод двИФ перспективным для исследования коэкспрессии и соотношения уровней РЭα и РЭβ в раках различных органов, в связи с чем планируется использование его в дальнейшем для изучения экспрессии указанных рецепторов в раке предстательной железы.

ОНКОГЕНЕТИКА И ПАТАНАТОМИЯ

Экспрессия рецепторов факторов ангиогенеза на клетках рака желудка, ассоциированного с тканевой эозинофилией

Дмитриева А.И.[1,2], Янкович К.И.[1,2], Колобовникова Ю.В.[1], Уразова О.И.[1], Пурлик И.Л.[1,2], Новицкий В.В.[1]

Место работы: *[1]ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск; [2]ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», г. Томск*

e-mail: *yankovich-kristina@mail.ru*

Рак желудка весьма часто сопровождается инфильтрацией опухолевой ткани эозинофилами, что в современной литературе обозначают как опухолеассоциированная тканевая эозинофилия (TATE – Tumor-Associated Tissue Eosinophilia). Результаты эпидемиологических исследований о роли эозинофильных гранулоцитов в канцерогенезе неоднозначны, что, возможно, связано с широким спектром веществ в составе их гранулярного аппарата, многие из которых обладают противоположными эффектами. В связи с этим, особый интерес вызывает вопрос о способности эозинофильных гранулоцитов взаимодействовать с опухолевыми клетками и элементами опухолевого микроокружения. Среди многообразия веществ, секретируемых эозинофилами, можно выделить агенты с проопухолевой активностью, и, в первую очередь, к таковым относятся факторы ангиогенеза. Центральную роль в развитии как физиологического, так и патологического ангиогенеза играет фактор роста эндотелия сосудов (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor). Рецептором данного фактора выступает VEGFR, активация которого после взаимодействия с лигандом приводит к запуску сигнальных путей, обусловливающих ангиогенез. VEGF также повышает проницаемость сосудистой стенки, что способствует проникновению опухолевых клеток в сосудистое русло и метастазированию. Другим важным фактором, секретируемым эозинофилами и принимающим участие в пролиферации опухолевых клеток и эндотелиоцитов, является эпидермальный фактор роста (EGF – Epidermal Growth Factor). Взаимодействие данного фактора с соответствующим рецептором EGFR приводит к усилению синтеза ДНК и экспрессии ряда онкогенных белков. Гиперэкспрессия EGFR опухолевыми клетками, как правило, ассоциируется с поздними стадиями и метастатическим фенотипом заболевания и, соответственно, коррелирует с плохим прогнозом.

Цель работы. Оценка экспрессии рецепторов факторов ангиогенеза (VEGFR и EGFR) опухолевой тканью при раке желудка в связи с эозинофильной инфильтрацией.

Материалы и методы. Настоящее исследование выполнялось на базе ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер» (ОГАУЗ «ТООД») (гл. врач – канд. мед. наук, Л. А. Кудряков). В исследование были включены 33 больных раком желудка T1–3N0–3M0, все пациенты были прооперированы до начала проведения специфической лучевой и цитостатической терапии. Группы исследования были сформированы в зависимости от наличия или отсутствия эозинофильной инфильтрации ткани опухоли. Первую группу составили 15 пациентов с раком желудка, сопровождающимся тканевой эозинофилией (средний возраст 66,8±2,3 лет), вторую группу – 18 пациентов с раком желудка без эозинофилии (средний возраст 63,2±3,5 лет).

Критериями исключения пациентов из исследования были: наличие в анамнезе аутоиммунных заболеваний, аллергических реакций, глистных инвазий, опухолей других локализаций и обострение хронических заболеваний. Были проанализированы истории болезни и амбулаторные карты больных.

Материалы исследования. Архивные образцы тканей злокачественных новообразований желудка, полученные при оперативном вмешательстве. Эозинофильную инфильтрацию в строме первичного опухолевого узла оценивали полуколичественным методом, просматривали не менее 20 полей зрения (×40) с помощью светового микроскопа. Присутствие 10 и более эозинофилов в поле зрения расценивали как тканевую эозинофилию. При отсутствии или наличии единичных эозинофилов в поле зрения делали вывод об отсутствии TATE. Исследование экспрессии VEGFR и EGFR в опухолевой ткани проводили на парафиновых срезах методом иммуногистохимии. В исследовании применяли антитела фирмы «Novocastra» к VEGFR (клон KLT9, рабочее разведение 1:100, мышиные) и к EGFR (клон EGFR.25, RTU, мышиные). Оценку результатов иммуноокрашивания осуществляли полуколичественным способом: учитывали% положительно окрашенных опухолевых клеток при подсчете не менее 200 клеток в участках максимальной экспрессии маркера («горячих точках»), что более воспроизводимо, чем подсчет клеток в случайных полях зрения. При выявлении VEGFR менее чем на 50% опухолевых клеток мембранная экспрессия считалась низкой, обнаружение рецептора на50% опухолевых клеток и более расценивалась как высокая.

При исследовании мембранной экспрессии EGFR использовали балльную шкалу. Уровень мембранной экспрессии EGFR на опухолевых клетках рассматривали как низкий при полном отсутствии продукта реакции, выявлении его на мембране менее чем 10% клеток опухоли или незначительном количестве продукта реакции на части мембраны более чем 10% клеток опухоли. Умеренное количество или наличие ярко выраженного продукта реакции на протяжении всей мембраны более чем 10% клеток опухоли обозначали как высокий уровень экспрессии EGFR.

Статистический анализ полученных результатов осуществляли с помощью программы SPSS. При анализе качественных данных для расчета достоверности различий между исследуемыми группами проводили анализ таблиц сопряженности с использованием точного критерия Фишера. Для определения меры связи между переменными вычисляли φ коэффициент.

Результаты. В результате проведенного нами иммуногистохимического исследования было показано, что VEGFR обнаруживался на клетках опухолевой ткани при раке желудка, как с эозинофильной инфильтрацией, так и без нее. Статически значимых различий между исследуемыми группами выявлено не было ($p>0,05$). Высокий уровень экспрессии VEGFR обнаруживался лишь у 27% пациентов с раком желудка, сопровождающимся эозинофилией, и 17% больных раком желудка без эозинофилии.

В результате исследования экспрессии рецептора эпидермального фактора роста нами было установлено, что EGFR обнаруживался в опухолевой ткани у всех больных раком желудка. При этом высокий уровень экспрессии EGFR был выявлен лишь в 33% случаях рака желудка, сопровождающегося TATE, что оказалось достоверно ($p<0,05$) ниже аналогичного показателя в группе без эозинофилии (72%). Кроме этого, показана средняя сила связи между уровнем экспрессии EGFR и наличием тканевой эозинофилии при раке желудка ($\varphi=0,389$).

Заключение. В результате проведенного нами исследования в небольшой части опухолей была выявлена высокая экспрессия VEGFR на клетках опухолевой ткани у больных раком желудка независимо от наличия эозинофильной инфильтрации тканей. Полученные данные указывают на то, что эозинофилы, по всей видимости, не участвуют в процессе

ОНКОГЕНЕТИКА И ПАТАНАТОМИЯ

опухолевого ангиогенеза, несмотря на потенциальную возможность выделять в окружающую ткань VEGF. Кроме того были установлены достоверные различия уровня экспрессии EGFR клетками опухолевой ткани у больных раком желудка в зависимости от наличия TATE.

Так, у больных раком желудка, ассоциированным с эозинофилией, преимущественно регистрировалась низкая экспрессия EGFR клетками опухолевой ткани. В то время как, при раке желудка без эозинофилии отмечалась высокая экспрессия данного рецептора, что, как правило, является признаком неблагоприятного прогноза заболевания. Таким образом, можно заключить, что присутствие эозинофильных гранулоцитов в ткани новообразования не только не инициирует ангиогенез, но и напротив ассоциировано с более благоприятным фенотипом опухоли.

Эти данные позволяют предполагать, что тканевые эозинофилы преимущественно реализуют свои противоопухолевые потенции и играют положительную роль в ответе организма на злокачественную трансформацию. Это согласуется с данными некоторых авторов, которые связывают наличие тканевой эозинофилии с благоприятным прогнозом, лучшей дифференцировкой опухоли, отсутствием сосудистой инвазии и увеличением пятилетней выживаемости пациентов.

Чувствительность и специфичность SALL4, Oct3/4, PLAP, CD117, Podoplanin, CD30, Glypican3 в герминогенных опухолях яичка

Хохлова А.В., Семенова Т.С., Максимова Н.А., Артемьева А.С., Кудайбергенова А.Г.

Место работы: *ФГБУ «НИИ Онкологии им. Н.Н. Петрова»*

e-mail: *apatom666@gmail.com*

Актуальность. Герминогенные опухоли яичек – болезнь молодых мужчин трудоспособного возраста. Частота заболеваемости растет с каждым годом, и чаще эти опухоли встречаются в развитых странах. При правильной и своевременной постановке диагноза эффективность лечения приближается к 100%.

Цель. Оценка адекватности и эффективности использования методики изготовления тканевых матриц при диагностике герминогенных опухолей яичка.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили 87 случаев опухолей яичек, пациентов получавших хирургическое лечение в отделении урологии НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова за период с 2001 г. по 2016 г. Средний возраст пациентов составил 32 года.

Проводилась оценка гистологических параметров в светлом поле и реклассификация в соответствие с рекомендациями классификации герминогенных опухолей ВОЗ от 2016 г. Из каждого случая было отобрано по одному репрезентативному препарату, каждый из которых в дальнейшем был отсканирован с использованием сканера гистологических препаратов Pannoramic Flash III. При помощи аппарата для изготовления тканевых матриц TMA Grand Master были изготовлены тканевые матрицы. Полученные реципиентные блоки были подвергнуты микротомии, а изготовленные срезы – иммуногистохимическому исследованию с использованием антител: AE1/AE3, AFP, CD30, CK7, EMA, Glypican3, CD117, MAGEA4, Oct3/4, PLAP, Podoplanin, SALL4, SOX17, SOX2, β-hCG, Calretinin, CEA, CD99, p53, Ki67, p16, p57.

Результаты. С учетом морфологической картины и результатов иммуногистохимического исследования установлены следующие диагнозы: семинома в 49,5%; несеминомная герминогенная опухоль более чем одного гистологического типа (смешанная) – 28%; эмбриональный рак – 14%; тератома и опухоль желточного мешка встречались в 2% и оставшиеся 4,5% составили хориокарцинома и сперматоцитарная опухоль (сперматоцитарная семинома по классификации ВОЗ 2002 года). В 87% смешанных опухолей одним из гистологических типов являлся эмбриональный рак, самым частым сочетанием были эмбриональный рак с тератомой. Использование панели ИГХ антител с применением метода тканевых матриц позволило заключить следующее: SALL4 – высокочувствительный маркер для герминогенных опухолей. Чувствительность oct3/4 для семином 89%, для эмбрионального рака 91,5%. Чувствительность PLAP для семином – 79%, для эмбрионального рака- 77%; специфичность для семином и эмбрионального рака 93,5%. Наиболее чувствительными и специфичными маркерами для семином является D2–40 и CD117. Чувствительность CD30 для эмбрионального рака 94%. GPC3-возможно использовать только в расширенной панели антител, в сочетании с ХГЧ и АФП.

Выводы. Использование тканевых матриц для идентификации герминогенных опухолей яичка имеет сопоставимую с обычными препаратами результативность. Учитывая большое количество антител необходимых для иммуногистохимического исследования, данного типа опухолей, тканевые матрицы позволяют значительно экономить расходные материалы. Использование тканевых матриц для идентификации герминогенных опухолей яичка имеет сопоставимую с обычными препаратами результативность (1,8% потерянных матриц).

Профиль экпрессии опухоль-ассоциированных генов в карциномах толстой кишки

Гурина Н.Н., Хилал Н.Р, Калугин А.В., Фомина С.Г., Новиков Д.В., Пегов Р.Г., Новиков В.В.

Место работы: *Нижегородский государственный университет им. Н.И. Лобачевского, г. Нижний Новгород, Россия, Нижегородский областной клинический онкологический диспансер, г. Нижний Новгород, Россия*

e-mail: *natalydz91@gmail.com*

В настоящее время известно множество опухоль-ассоциированных антигенов (ОАА), среди которых выделяют раково-тестикулярные (РТ) и гиперэкспрессированные. Транскрипция РТ генов является маркером опухолевых клеток, и у многих генов ассоциирована с неблагоприятным прогнозом течения заболевания. Гиперэкспрессия MUC1 также является диагностическим маркером карцином, которая приводит к увеличению инвазивного и метастатического потенциала, приобретению раковыми клетками резистентности к химиотерапии и характеризует неблагоприятное течение болезни.

Цель. изучение частоты обнаружения мРНК генов MUC1, MAGE-A 1–6, TRAG3, NY-ESO1, XAGE1, SSX1,2,4, MAGE-C1 в опухолевых очагах больных раком толстой кишки (РТК).

Материалы и методы. Методом ОТ-ПЦР в 55 образцах опухолевых очагов больных КТК выявляли мРНК MAGE-A 1–6, TRAG3, NY-ESO1, XAGE1, SSX1,2,4 и MAGE-C1. В качестве внутреннего контроля использовали мРНК гена гипоксантин гуанин-фосфорибозилтрансфераза 1 (HPRT1). Результаты реакции оценивали методом электрофореза нуклеиновых кислот в 1,5% агарозном геле в присутствии бромида этидия. Уровень экспрессии мРНК MUC1 оценивали методом ПЦР в режиме реального времени. Нормировку уровня экспрессии мРНК MUC1 проводили относительно уровня экспрессии мРНК референсных генов бета-2-микроглобулин и тирозин-3-монооксигеназа.

Результаты. В опухолевых очагах КТК частота обнаружения мРНК MUC1 составила 76% (44 из 55 образцов). Частота

ОНКОГЕНЕТИКА И ПАТАНАТОМИЯ

обнаружения мРНК TRAG3 составила 20% (11 из 55 образцов), мРНК MAGE-A 1–6–39% (22 из 55 образцов), мРНК NY-ESO1–27% (15 из 55 образцов). Матричная РНК XAGE1 была обнаружена в 4% случаев (2 из 55 образцов), а мРНК MAGE-C1 и SSX1,2,4 – в 7% случаев (4 из 55 образцов). Суммарная частота обнаружения мРНК MAGE-A 1–6, TRAG3, NY-ESO1, XAGE1, MAGE-C1, SSX1,2,4 составила 58% (32 из 55 образцов).

Сравнение частоты обнаружения мРНК TRAG3, NY-ESO1 и SSX1,2,4 в MUC1-позитивных и в MUC1-негативных опухолевых очагах КТК значимых различий не выявило. Установлено, что в MUC1 положительных образцах мРНК MAGE1–6 детектировалась чаще (p=?), чем в MUC1 отрицательных. При этом, мРНК MAGE-C1 и XAGE1 были обнаружены только в двух MUC1-положительных опухолевых очагах КТК.

Заключение. Таким образом, в опухолевых очагах больных РТК мРНК MAGE-A 1–6, TRAG3, NY-ESO1 детектировались чаще других, а обнаружение мРНК MAGE1–6 было ассоциировано с MUC1, являющегося маркером неблагоприятного прогноза. Высокая частота обнаружения мРНК MAGE-A 1–6, TRAG3, NY-ESO1 позволяет использовать их экспрессию для оценки эффективности проводимого лечения и раннего выявления прогрессирования РТК.

Цитоморфологическая и флюоресцентная иммуноцитохимическая диагностика выпотов и смывов с органов брюшной полости на биочипах

Савостикова М.В.[1], Фурминская Е.Ю.[1], Федосеева Е.С.[1], Кудайбергенова А.Г.[1], Сметанина С.В.[2], Зиновьев С.В.[2], Уткин О.В.[3]

Место работы: *[1]ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н.Блохина» МЗ РФ, г. Москва; [2]ГБУЗ НО «НОКОД», г. Нижний Новгород; [3]ФБУН ННИИЭМ им. академика И.Н.Блохиной, г. Нижний Новгород*

e-mail: *furm@mail.ru*

Сравнительно невысокая чувствительность цитологической диагностики при исследовании выпотных жидкостей диктует необходимость применения дополнительных методов. Затруднения диагностики выпотов обусловлены наличием в них различных клеточных элементов, реактивными изменениями мезотелия, изменениями в морфологии клеток на фоне проводимой химио-, лучевой терапии. Для дифференциальной диагностики метастатических и реактивных выпотов и смывов используется моноклональное антитело к поверхностному гликопротеину Ber-EP4, конъюгированному с флуорохромом Cy3 на биочипах. Высокая диагностическая специфичность, чувствительность и точность, а также простота и быстрота исполнения этого метода на биочипах позволяют успешно применять его в повседневной практике цитолога.

Цель исследования. Оценить возможности и преимущества применения флуоресцентного иммуноцитохимического исследования выпотных жидкостей на биочипах.

Материалы и методы. Цитологически и иммуноцитохимически исследовано 86 выпотных жидкостей и смывов с брюшной полости на биочипах. Биочип является высокотехнологичным изделием медицинского назначения, ориентированным для решения различных клинических задач. Это стеклопрепарат, разделенный на равные ячейки. Каждая ячейка имеет прозрачное дно, с нанесенным адгезивным покрытием и моноклональным антителом Ber-Ep4, конъюгированным с флуорохромом Cy3.

На первом этапе проводили цитологическое исследование смывов и выпотов на жидкостных препаратах Cytospin-3 с использованием светового микроскопа. На втором этапе проводили исследования на биочипах с МКАТ Ber-EP4-Cy3. Микроскопию осуществляли на флуоресцентном микроскопе «Axio imager Z2» («Zeiss», Германия) с фотокамерой «Axiocam» с использованием набора фильтров. После оценки флуоресценции материал фиксировали и проводили окраску по Лейшману с последующим цитоморфологическим анализом – третий этап.

Результаты. Проведено 86 исследований. При цитологическом исследовании специфический экссудат диагностирован в 35 наблюдениях, экссудат с реактивными изменениями мезотелия в 19, предположительный диагноз о наличии метастатического выпота – 32.

Из 35 наблюдений, расцененных как выпот с наличием метастатаза аденокарциномы (АК), в 33 подтвердился специфический выпот положительной ФИЦХ с Ber-EP4-Cy3 на биочипах. Два наблюдения из 35 не выявило экспрессию с МКАТ Ber-Ep4-Cy3. В одном случае заключение было изменено на реактивный выпот, а второй – расценен как метастаз низкодифференцированного серозного рака ячников.

Из 19 наблюдений экссудатов и смывов с реактивными изменениями мезотелия после реакции на биочипах с МКАТ Ber-Ep4-Cy3: в 12 наблюдениях изменения были представлены реактивным мезотелием, в 7 – выявлены клетки метастаза АК. В 37% (n=32) наблюдений, требующих проведения дополнительных ФИЦХ исследований, в 17 наблюдениях изменения были представлены реактивным мезотелием, в 15 – выявлены клетки метастаза АК.

Исследования показали преимущества использования биочипов:

- Возможность использования системы обратного контроля: после проведенного исследования препарат окрашивается традиционным способом;
- Используемый флуорохром имеет длительный срок флуоресценции;
- При малом количестве опухолевых клеток в полученном материале в 15 раз возрастает вероятность их обнаружения;
- Низкая себестоимость.

Выводы. ФИЦХ исследование с МКАТ Ber-Ep4 – Cy3 на биочипах является надежным и быстрым методом диагностики характера выпотных жидкостей. Метод позволяет обнаруживать немногочисленные опухолевые клетки и мелкие их скопления, не выявляемые с помощью традиционного цитологического исследования, снизить частоту гипо- и гипердиагностики опухолевого процесса, применять ФИЦХ метод при срочном исследовании выпотов, так как он не требует сложной предподготовки и значительных временных затрат.

Комплексная молекулярная диагностика синдрома Ли-Фраумени

Семьянихина А.В., Козлова В.М., Михайлова С.Н., Любченко Л.Н.

Место работы: *ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ*

e-mail: *alexandra_silina@mail.ru*

Введение. Синдром Ли-Фраумени (СЛФ) относится к группе редких наследственных высокопенетрантных аутосомно-доминантных заболеваний, характеризуется фенотипической и генетической гетерогенностью и ассоциирован с высокими рисками развития остеогенных и мягкотканных сарком, одно- и двустороннего рака молочной железы у женщин, адренокортикального рака (АКР), опухолей головного мозга, гемобластозов, эмбриональных опухолей и др.

ОНКОГЕНЕТИКА И ПАТАНАТОМИЯ

Материалы и методы. С целью оценки вклада герминальных мутаций в гене TP53 в риск развития первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗН) в составе СЛФ, а также возможностей современных методов ДНК-диагностики, проведено медико-генетическое консультирование и ДНК-тестирование семи пациентов в возрасте от 2 до 17 лет с диагнозом СЛФ, наблюдающихся в НИИ ДОиГ и НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ. В среднем у пациентов диагностированы 3 злокачественных опухоли (ЗО) (от 2 до 6 ЗО). Самыми частыми ЗО были остеогенная и мягкотканная саркомы (сочетание отмечено у 3 пациентов), лимфопролиферативные заболевания выявлены у 2 больных, опухоли головного мозга у 2 пациентов. Также среди ПМЗН встречались нефробластома, РЕКома печени и АКР. Средний возраст на момент манифестации первой опухоли составил 5 лет, временной интервал до выявления последующей первичной опухоли – 4 года. Первичная кодирующая структура гена TP53 определялась методами SSCP, прямого секвенирования, MLPA, NGS с использованием таргетных панелей.

Результаты. Герминальные мутации в гене TP53 выявлены у всех пациентов с ПМЗН в составе СЛФ (100% случаев). Выявленные соматические мутации в генах TP53 и c-KIT могут быть использованы для оптимизации лечебной тактики.

Заключение. TP53-тестирование рекомендовано всем пациентам с ПМЗН, входящими в состав СЛФ, в т. ч. с редкими гистологическими вариантами ЗО в детском возрасте. Представленные результаты демонстрируют высокую диагностическую эффективность современных методов молекулярно-генетической диагностики в онкологической практике, в т. ч. технологий массивного параллельного секвенирования.

Методика изготовления тканевых матриц с использованием автоматических систем и ее применение

Семенова Т.С., Артемьева А.С., Кудайбергенова А.Г.
Место работы: *ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова»*
e-mail: *tatyana.s.semenova@yandex.ru*

Цель. Создание тканевых матриц и их оценка при помощи современной высокотехнологичной, высокопроизводительной методики, позволяющей анализировать большие массивы гистологических данных. Применение методики для определения рецепторного и HER2 статуса рака молочной железы.

Материалы и методы. Принцип технологии заключается в том, что из стандартного, фиксированного в формалине и заключенного в парафин гистологического блока с помощью автоматической системы извлекается небольшая порция гистологического материала и помещается в специально подготовленную тканевую матрицу.

Результаты. Благодаря возможности автоматического совмещения изображения донорского блока и отсканированного гистологического среза, в реципиентный блок попадет предварительно отмеченная на срезе зона интереса. Система полностью автоматизирована и используемое программное обеспечение позволяет в течение короткого времени сформировать большое количество реципиентных блоков (до 12), которые включают в себя от 50 до 720 зон интереса с донорских блоков, интегрировать её с другим оборудованием и ПО. Вся информация о донорских блоках и локализации гистологического материала в реципиентном блоке, клинические данные и другие показатели сохраняются в базе данных Excel для последующего анализа.

Автоматическая система забора материала может работать практически со всеми типами тканей, однако при работе со слишком плотным материалом требуется особый режим подготовки и забора материала. качестве альтернативы исследованию полных гистологических срезов при раке молочной железы. В качестве примера использования данной системы предлагаем исследование архивного материала 1118 пациенток стадии T 1–2 N0M0, проходивших хирургическое лечение по поводу рака молочной железы в НИИ онкологи им. Н.Н. Петрова в 2000–2012 гг. у 229 пациенток рецепторный и HER2 статус были определены при плановом гистологическом исследовании, что составило 20% от всей когорты исследуемых случаев.

Результаты иммуногистохимического исследования рецепторного и HER2 TMA-срезов были сравнены с результатами этого исследования полного среза. Рецепторный статус полностью совпал в 228 из 229 случаев. Общее распределение HER2 статуса для полных срезов было: негативный (0+1) 82,6%, неопределенный (2+) 6,07%, позитивный (3+) 8,41%, для TMA-срезов: негативный (0+1) 82,6%, неопределенный (2+) 7,04%, позитивный (3+) – 10,33%. При сравнении индивидуальных случаев обнаружено умеренное совпадение при негативном (0) и позитивном (3+) статусе HER2, около 70%, и низкая частота совпадений в категории HER2 (1+2+) – только 50% и 25% соответственно, включая ложнопозитивные и ложнонегативные оценки. На наш взгляд подобные расхождения связаны с использованием в этот период времени различных первичных антител и тест-систем, отличных от PATHWAY® rmAb 4B5 (Ventana), использованных на TMA-блоках. Для рака молочной железы использование TMA может быть разумной альтернативой исследованию полноразмерного среза. Для выявления экспрессии HER2 необходимо использовать только сертифицированные, одобренные FDA системы, которые позволяют сократить время, расход реагентов и финальную стоимость такого рода анализов.

Заключение. Преимуществом методики тканевых матриц является возможность для одновременного гистологического, иммуногистохимического или FISH анализа более сотни образцов в едином блоке, что ведет к сокращению затрат на расходные материалы и трудозатрат лаборантов и врачей, что позволяет решать диагностические и исследовательские задачи в сжатые сроки. Весь анализ проходит в одинаковых условиях без постоянного непосредственного контроля и может быть использован в клинической практике.

Факторы роста в ткани рака пищевода различного гистогенеза

Кит О.И., Франциянц Е.М., Колесников Е.Н., Погорелова Ю.А., Черярина Н.Д., Козлова М.Б., Ткаля Л.Д.
Место работы: *ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России*
e-mail: *super.gormon@yandex.ru*

Цель. Целью настоящего исследования явилось изучение уровня некоторых факторов роста в ткани злокачественной опухоли пищевода, ее перифокальной зоны и ткани по линии резекции.

Материалы и методы. Дизайн исследования был одобрен этическим комитетом ФГБУ «РНИОИ». Обязательным условием включения в обследование было добровольное информированное согласие всех больных. Исследовали образцы тканей, полученных от 36 больных, поступивших на оперативное лечение в РНИОИ.: 27 – плоскоклеточный рак пищевода, 9 – аденокарцинома. Все больные имели II стадию процесса, (G2, pTNM). Гистологический контроль осуществлялся во всех случаях. Возраст больных с от 58 до 74 лет.

В 10% цитозольных фракциях ткани, приготовленных на калий-фосфатном буфере pH 7.4, содержащим 0,1%

ОНКОГЕНЕТИКА И ПАТАНАТОМИЯ

Твин-20 и 1% БСА методом ИФА с использование стандартных тест-систем определяли уровень ростовых факторов – VEGF-A и его рецептора VEGF-R1 (BenderMedSystem, Австрия), VEGF-C и его рецептора VEGF-R3 (BenderMedSystem, Австрия), EGF (Biosource, США), IFR-1 и IFR-2 (Mediagnost, США), TGF-β1 (BenderMedSystem, Австрия). Статистическую обработку полученных результатов проводили с помощью пакета программ MicrosoftExcel (Windows XP).

Результаты. Учитывая различные этиопатогенетические факторы развития двух гистотипов рака пищевода, интерес представляло сравнительное изучение уровня факторов роста в условно интактной ткани пищевода, полученной по линии резекции при оперативном лечении больных плоскоклеточным раком пищевода и аденокарциномой.

Установлено, что уровень VEGF-C и IFR-1 и VEGF-R3 в образцах ткани по линии резекции при плоскоклеточном раке и аденокарциноме не имели достоверных отличий. Вместе с тем, уровни VEGF-A, VEGF-R1, EGF, TGF-β1 и IFR-2 имели выраженные отличия. Так уровень VEGF-A в ткани плоскоклеточного рака превосходил аналогичный показатель в условно интактной ткани при аденокарциноме в 3,2 раза, VEGF-R1 был выше в 1,8 раза (P<0,05) в условно интактной ткани при плоскоклеточном раке пищевода относительно соответствующей ткани при аденокарциноме. Вместе с тем, соотношение VEGF-A/VEGF-R1, характеризующее уровень свободного VEGF-A было в 1,7 раза (P<0,05)ниже в условно интактной ткани при аденокарциноме. Содержание EGF, TGF-β1 и IFR-2 в условно интактной ткани при плоскоклеточном раке превосходило показатели в соответствующих образцах при аденокарциноме в 1,7 раза(P<0,05), 2,5 раза и 1,9 раза (P<0,05)соответственно. В образцах ткани плоскоклеточного рака пищевода найдено, что уровень VEGF-A и его рецептора VEGF-R1 превышал показатель в соответствующей ткани линии резекции в 5,6 раза и 6,4 раза соответственно, а в аденокарциноме – в 6,1 раза и 3,3 раза соответственно. При этом коэффициент VEGF-A/VEGF-R в ткани плоскоклеточного рака, определяющий уровень свободного VEGF-A, не имел достоверных отличий от показателя в условно интактной ткани, а в ткани аденокациномы превосходил нормативный показатель в 5,9 раза. Содержание VEGF-C в ткани плоскоклеточного рака было в 2,7 раза ниже, чем в ткани аденокарциномы, а уровень VEGF-R3 не имел достоверных отличий. Естественно соотношение VEGF-C/ VEGF-R3 в ткани плоскоклеточного рака было ниже, чем в аденокарциноме в 2,9 раза.

Уровень EGF в ткани плоскоклеточного рака не имел достоверных различий от показателя линии резекции, а в ткани аденокарциномы был выше в 1,8 раза (P<0,05). Содержание TGFβ1 в ткани плоскоклеточного рака было выше, чем в соответствующей линии резекции в 1,4 раза, в ткани аденокарциноме – в 2,2 раза. Содержание IGF-I и IGF-II в ткани плоскоклеточного рака было снижено относительно соответствующей линии резекции в 1,7 раза (P<0,05) и 1,9 раза (P<0,05) соответственно. В ткани аденокарциномы уровень инсулиноподобных факторов роста имел принципиальные отличия. Так содержание IGF-I было повышено относительно ткани пол соответствующей линии резекции и превосходило показатель в ткани плоскоклеточного рака в 3,1 раза, содержание IGF-II не имело достоверных отличий от значений соответствующей интактной и ткани и показателя в ткани плоскоклеточного рака.

Достаточно неожиданным оказалось, что все показатели изученных ростовых факторов в перифокальной зоне плоскоклеточного рака пищевода не имели достоверных отличий от значений в условно интактной ткани по линии резекции.

Несколько иная ситуация отмечена в ткани перифокальной зоны аденокарциномы. Не имели достоверных отличий от показателей в условно интактной ткани только уровень EGF и TGFβ1. Содержание VEGF-A и VEGF-R в перифокальной зоне аденокарциномы были повышены относительно соответствующей интактной ткани в 3,3 раза и 1,3 раза (P<0,05) соответственно, а VEGF-A/VEGF-R1 – в 2,6 раза. Относительно ткани аденокарциномы эти показатели были снижены: VEGF-A – в 5,9 раза, VEGF-R – в 2,6 раза и VEGF-A/VEGF-R1 – в 2,3 раза. Уровень VEGF-C в перифокальной зоне аденокарциномы был в 2,2 раза выше, чем в условно интактной ткани, но в 3,7 раза ниже, чем в ткани аденокарциномы, а VEGF-R3 был в 1,2 раза (P<0,05) выше, чем в условно интактной ткани по линии резекции и не имел достоверных отличий от показателя в ткани аденокарциномы. Соотношение VEGF-C/VEGF-R3 в исследуемой ткани в 1,5 раза (P<0,05) превосходил показатель в условно интактной ткани, но был снижен в 3,8 раза относительно ткани опухоли. Содержание IGF-I и IGF-II в ткани перифокальной зоны аденокарциномы повышались относительно интактной ткани в 1,3 раза (P<0,05) и 2,1 раза соответственно, однако относительно ткани опухоли IGF-I был снижен в 1,3 раза (P<0,05), а IGF-II, напротив, повышен в 2,4 раза.

Таким образом, показано, что развитие патогенного механизма создания сосудистой сети в ткани плоскоклеточного рака и аденокарциномы пищевода имеет как общие, так и отличительные черты, связанные с экспрессией различных факторов роста. К общим механизмам относится активация VEGF-A, VEGF-C, VEGF-R1, VEGF-R3, TGF-β1 и EGF в ткани злокачественной опухоли вне зависимости от ее гистогенеза. А различия касаются содержания IGF-I и IGF-II. Считается, что IGF наряду с EGF являются индукторами VEGF как в норме, так и патологии (Ferrara N., 2003). Однако сильная положительная корреляционная связь уровней VEGF-A и IGF-1(r=76; p<0,01), но не IGF-II, прослеживалась только в ткани аденокарциномы, тогда как в ткани плоскоклеточного рака эта связь носила отрицательный характер VEGF-A и IGF-1(r= –81; p<0,01) и VEGF-A и IGF-2 (r= –79; p<0,01). То же самое касается и в отношение VEGF-C: сильная положительная корреляционная связь с IGF-1(r=79; p<0,01), но не IGF-II в аденокарциноме и сильная отрицательная связь с IGF-1(r= – 83; p<0,01) и с IGF-2 (r= –87; p<0,01). Вероятно, в плоскоклеточном раке индуктором VEGF-A и VEGF-C является только EGF, с которым прослеживается сильная корреляционная связь: r=75 (p<0,01) и r=77 (p<0,01) соответственно, а в аденокарциноме активаторами факторов ангио- и лимфангиогенеза выступают IGF-1 и EGF (r=76 при p<0,01 и r=79 при p<0,01 соответственно с VEGF-A и VEGF-C).

Анализируя в целом полученные результаты, необходимо отметить, что плоскоклеточный рак и аденокарцинома имеют не только различную этиологию, но и различный уровень ростовых факторов в ткани, на которой развиваются.

Выводы. 1. Ткань плоскоклеточного рака имеет более высокий, чем в аденокарциноме уровень VEGF-R3, EGF и TGF-β1, тогда как в ткани аденокарциномы выше содержание VEGF-C и IFR-1. 2. Перифокальная зона плоскоклеточного рака не имеет достоверных отличий от показателей ростовых факторов в соответствующей условно интактной ткани, тогда как в аденокарциноме уровень большинства изученных факторов (кроме EGF и TGF-β1) занимает промежуточное положение между показателями в ткани опухоли и условно интактной ткани. 3. В условно интактной ткани при плоскоклеточном раке большинство изученных показателей (кроме VEGF-C и IFR-1) превосходят таковые в соответствующей ткани при аденокарциноме.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

Безопасность и эффективность интраперитонеальной химиоперфузии в лечении злокачественных новообразований брюшины (клинико-экспериментальное исследование)

Киреева Г.С., Гафтон Г.И., Сенчик К.Ю., Беспалов В.Г., Беляева О.А., Петров В.Г., Семиглазов В.В., Гусейнов К.Д., Гафтон И.Г., Беляев А.М.

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

e-mail: *galinakireyeva@mail.ru*

Цель исследования. На модели перитонеального канцероматоза у крыс оценить безопасность и эффективность нормотермической и гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии с цисплатином; оценить непосредственные и отдаленные результаты лечения пациентов с псевдомиксомой брюшины, у которых выполнялась гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия в сочетании с циторедуктивной операцией.

Материалы и методы. В экспериментальную часть исследования было включено 57 крыс-самок Вистар (ФГУП «Питомник лабораторных животных «Рапполово», г. Санкт-Петербург). Для моделирования перитонеального канцероматоза использован штамм асцитной опухоли яичника, полученный в ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Для перевивки опухоли использовали асцитическую жидкость: каждой крысе внутрибрюшинно (в/б) вводили определенный объем асцитической жидкости, содержащей 1×107 опухолевых клеток. Все животные рандомизировались на 4 группы: I – контроль, в/б введение 0,5 мл физиологического раствора (n=19), II – в/б введение цисплатина, 4 мг/кг (n=12), III – нормотермическая интраперитонеальная химиоперфузия (НИПХ) с цисплатином, 40 мг/кг (n=12), IV – гипертермическая интраперитонеальная химиоперфузия (ГИПХ) с цисплатином, 20 мг/кг (n=14). Все манипуляции проводили через 48 часов после перевивки опухоли яичника, что позволяло симулировать состояние после циторедукции, так как на второй день после перевивки в брюшной полости не наблюдалось визуально определяемого опухолевого поражения, однако по результатам гистологического исследования на поверхности брюшины уже имелись микроскопические опухолевые узлы. Время перфузии составляло 45 минут, объем перфузата (физиологический раствор) – 250 мл, внутрибрюшинная температура – 36,5–37,5°С при НИПХ и 40,5–41,5°С при ГИПХ. Во время ГИПХ осуществляли забор проб перфузата и плазмы крови животных для количественного определения в них цисплатина.

В клиническую часть исследования было включено 7 пациентов с псевдомиксомой брюшины, у которых в период с 2006 по 2015 гг. на отделении общей онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России была выполнена циторедуктивная операция с последующей ГИПХ. Анализ данных такого небольшого количества пациентов оправдан малой частотой встречаемости данного заболевания. Средний возраст больных составлял 43,7±10,2 года, средний вес – 80,7±18,8 кг. У 3 пациентов псевдомиксома развилась на фоне аденокарциномы аппендикса, у 1 – на фоне муцинозной опухоли яичника, еще у 3 имела место псевдомиксома брюшины неуточненного происхождения. Три из семи пациентов поступили на лечение с рецидивом заболевания. У 2 пациентов ГИПХ в сочетании с циторедуктивной операцией проводилась дважды. Выполненные хирургические вмешательства включали: гемиколэктомию, спленэктомию, оментэктомию, резекцию хвоста поджелудочной железы, удаление рецидивных опухолевых узлов. Трем больным была выполнена перитонеумэктомия. В 5 случаях химиоперфузия проводилась с цисплатином (100–250 мг), в 2 – с митомицином С (40 мг) и в 1 использована комбинация препаратов (цисплатин 100 мг + митомицин С 20 мг). Режим ГИПХ: длительность 60–90 мин, температура перфузата в брюшной полости – 42–43°С.

Результаты. Ранней послеоперационной гибели (5 дней) животных отмечено не было. Частота послеоперационных осложнений у крыс после НИПХ составила 8%, после ГИПХ – 43% (p=0,038). Также перфузии в режиме нормотермии лучше переносились животными, что выражалось в менее значительном снижении и более раннем восстановлении массы тела крыс после операции по сравнению с крысами, у которых выполнялась гипертермическая химиоперфузия. Содержание цисплатина в перфузионном растворе во время ГИПХ у крыс к концу времени перфузии снижалось на 46,5% от введенного в перфузат количества.

При этом в плазме крови животных на протяжении ГИПХ содержание цисплатина не превышало 1,2% от общей дозы. Очевидно, около 45% от общей дозы цисплатина накапливалось в органах и тканях брюшной полости крыс. Медиана продолжительности жизни крыс контрольной группы составила 9 дней (95% Доверительный интервал (ДИ)=8–23). По сравнению с контрольной группой медиана продолжительности жизни крыс в группе с в/б введением цисплатина увеличилась до 19,5 дней (95% ДИ=17–31, p=0,008), в группе с НИПХ – до 37,5 дней (95% ДИ=20–58, p<0,001), в группе с ГИПХ – до 25,5 дней (95% ДИ=13–62, p=0,003).

НИПХ с цисплатином достоверно увеличивала выживаемость животных по сравнению с инъекционным в/б введением препарата (p=0,037), тогда как выживаемость крыс, у которых выполнялась ГИПХ была сопоставима с выживаемостью крыс, получавших цисплатин в/б (p=0,354). Таким образом, НИПХ с цисплатином показала себя как более безопасный и при этом одинаково эффективный режим перфузионного лечения по сравнению с ГИПХ.

У 2 пациентов с псевдомиксомой, у которых выполнялась циторедуктивная операция и ГИПХ, развились послеоперационные осложнения разной степени тяжести, связанные в первую очередь с большим объемом хирургического вмешательства. У 1 пациентки для устранения осложнений (дефект задней стенки желудка, несостоятельность толсто-толстокишечного анастомоза) дважды выполнялась релапаротомия. Пациентка была выписана в удовлетворительном состоянии.

У второго больного на 9-й день после операции произошла острая перфорация стенки желудка, и открылось желудочно-кишечное кровотечение, из-за чего была выполнена атипичная резекция желудка. В дальнейшем состояние пациента оставалось крайне тяжелым с отрицательной динамикой, обусловленной прогрессирующей полиорганной недостаточностью на фоне тяжелого абдоминального сепсиса. На 12-й день после операции была констатирована смерть больного.

Остальные 6 пациентов были выписаны на 14–21 сутки после операции в удовлетворительном состоянии. Трое выписанных пациентов получали адъювантную системную химиотерапию. У 1 пациентки после окончания первой линии химиотерапии произошло прогрессирование заболевания с метастазами в легких, печени, абдоминальных лимфатических узлах, по плевре и брюшине.

Химиотерапия второй линии не изменила исход заболевания, и больная умерла через 3,5 мес. после окончания лечения, прожив 14 мес. после операции. Еще у одной выписанной пациентки через год после второй операции развился рецидив псевдомиксомы брюшины, осложненный асцитом.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

Ей была выполнена циторедуктивная операция без ГИПХ, включавшая удаление опухоли брюшины передней брюшной стенки; субтотальную резекция желудка; резекцию 12-перстной кишки, поперечно-ободочной кишки, хвоста поджелудочной железы; краевую резекция печени; холецистэктомию. Больная скончалась на 3-й день после операции от кровотечения и геморрагического шока. Из оставшихся 4 пациентов двое, оперированных по поводу рецидива псевдомиксомы брюшины, живы 15 и 28 мес. соответственно, и двое, поступивших с впервые поставленным диагнозом, живы 24 и 4 мес. соответственно.

Заключение. Интраперитонеальная химиоперфузия является технически выполнимой и воспроизводимой методикой лечения злокачественных новообразований, поражающих брюшную полость. В экспериментальном исследовании показано, что как нормо-, так и гипертермическая химиоперфузии с цисплатином значительно увеличивают выживаемость животных с перитонеальным канцероматозом, при этом нормотермическая перфузия не уступает в эффективности гипертермической и при этом является более безопасной.

В лечении пациентов с псевдомиксомой брюшины ГИПХ занимает важное место, позволяя значительно увеличить их выживаемость. Послеоперационные осложнения такого лечения в большей степени обусловлены характером и объемом предшествующей ей циторедуктивной операции. Возможно, для снижения числа осложнений стоит также рассмотреть вариант выполнения нормотермической химиоперфузии.

Оценка эффективности паклитаксела, метформина и мелатонина и их комбинаций на рост перевиваемой HER2-положительной опухоли молочной железы у трансгенных мышей-самок линии FBV/N

Осипов М.А., Семиглазова Т.Ю., Попович И.Г., Панченко А.В., Тындык М.Л., Забежинский М.А., Стуков А.Н., Анисимов В.Н.

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

e-mail: *ocipovmixail@mail.ru*

Цель. Изучить влияние паклитаксела, метформина и мелатонина и их комбинаций на рост перевиваемой HER2-положительной опухоли молочной железы (ОМЖ).

Материалы и методы. Мышам – самкам линии FVB/N (n=69) была перевита трансплантируемая ОМЖ, происходившая от трансгенных мышей, несущих онкоген HER2/neu. Опухоль перевивали подкожно в правое бедро количестве 0,2 мл 10% суспензии клеток. После перевивки животные были рандомизированы на 7 групп и через 72 часа подвергались следующим воздействиям: группа 1 (контроль, n=9): внутрибрюшинно (в/б) 0,2 мл 0,9% раствора NaCl 1 раз в неделю на протяжении 3-х недель; группа 2 (n=10): однократно в/б 0,2 мл 0,9% раствора NaCl 1 раз в неделю на протяжении 3-х недель и мелатонин в дозе 10 мг/л ежедневно в вечернее и ночное время на протяжении всего эксперимента; группа 3 (n=10): в/б 0,2 мл 0,9% раствора NaCl 1 раз в неделю на протяжении 3-х недель, и метформин внутрь с питьевой водой в дозе 100 мг/л ежедневно на протяжении всего эксперимента; группа 4 (n=10): в/б паклитаксел в дозе 6 мг/кг 1 раз в неделю на протяжении 3-х недель. группа 5 (n=10): в/б паклитаксел в дозе 6 мг/кг 1 раз в неделю на протяжении 3-х недель, и мелатонин как в группе 2; группа 6 (n=10): в/б паклитаксел в дозе 6 мг/кг 1 раз в неделю на протяжении 3-х недель, и метформин как в группе 3; группа 7(n=10): в/б паклитаксел в дозе 6 мг/кг 1 раз в неделю на протяжении 3-х недель, мелатонин как в группе 2 и метформин как в группе 3.

Эффективность терапии оценивали по индексу роста опухоли (ИРО), представляющему собой отношение площади под кинетической кривой роста опухоли в исследуемой группе к контрольной группе (ИРО = (SЭ / SK) x100%) и являющимся интегральным критерием противоопухолевого эффекта, отражающим как его выраженность, так и продолжительность.

Для определения кинетической кривой роста опухоли использовали метод трапеций, базирующийся на формуле: $\sum$= (V1+Vi+1/2) x ti = (V1+V2/2) x t1 + (V2+V3/2) x t2 +...+ (Vn-1+Vn/2) x tn-1, где Vi – объем опухоли в соответствующем измерении под номером i, n – число измерений, t1 – время в днях между 1-м и 2-м измерениями, t2 – время в днях между 2-м и 3-м измерениями, tn-1 – время в днях между предпоследним и последним измерениями.

Результаты. Наиболее выраженным противоопухолевым эффектом по сравнению с контрольной группой обладала комбинация паклитаксела с мелатонином (группа 5) – ИРО =45% ($p<0.001$) и паклитаксела с мелатонином и метформином (группа 7) – ИРО = 57%($p<0.001$), а также комбинация паклитаксела с метформином (группа 6) – ИРО=61%($p<0.001$). Эффективность метформина в монорежиме (группа 3) – ИРО =67% ($p<0.05$) оказалась сопоставимой с эффективностью паклитаксела в монорежиме (группа 4) -ИРО=65% ($p<0.05$). Мелатонин (группа 2) не проявил противоопухолевой активности (ИРО=104%).

Заключение. На модели перевиваемой HER2-положительной опухоли молочной железы у трансгенных мышей самок линии FBV/N установлена противоопухолевая эффективность монорежима паклитаксела и метформина и комбинации паклитаксела с мелатонином, паклитаксела с метформином и паклитаксела с метформином и мелатонином.

Противоопухолевая суицидная генная терапия: терапевтическая эффективность и радиосенсибилизирующее действие

Немцова Е.Р.[1], Безбородова О.А.[1], Венедиктова Ю.Б.[1], Геворков А.Р.[1], Бойко А.В.[1], Алексеенко И.В.[2,3], Монастырская Г.С.[2], Хмелевский Е.В.[3], Соболев А.С.[4], Свердлов Е.Д.[2,3], Якубовская Р.И.[1], Каприн А.Д.[1]

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

e-mail: *nemtz@yandex.ru*

Ген-направленная энзиматическая пролекарственная терапия или «суицидная» генная терапия основана на внутриклеточном превращении пролекарства в токсический агент ферментом, который продуцируется в клетке после ее трансфекции конструкцией, содержащей ген фермента. В России создано несколько геннотерапевтических конструкций (ГТК) с суицидными генами (HSVtk и FCU1), включенных в невирусный полимерный вектор. Эти ГТК являются основой генных препаратов АнтионкоРАН-М и АнтионкоРАН-F.

Цель. Доклиническое изучение специфической (противоопухолевой) активности препаратов АнтионкоРАН-М и АнтионкоРАН-F в монорежиме и в сочетании с лучевой терапией.

Материалы и методы. Препараты: АнтионкоРАН-М (гены HSVtk, hGM–CSF (человека), модельный препарат содержит mGM–CSF (мыши), АнтионкоРАН-F (гены FCU1, mGM–CSF). Невирусный вектор – блок-сополимер (РРТ) – полиэтиленгликоль (Р), полиэтиленимин (Р) с ТАТ-пептидом (Т). Пролекарства: ганцикловир (GCV) и 5-фторцитозин (5-FC). Культуры

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

опухолевых клеток: мыши – карцинома толстой кишки С26; человека – эпидермоидная карцинома ротовой полости КВ, карциномы толстой кишки НТ 29, шейки матки HeLa, гортаноглотки НЕр2. Опухолевые штаммы: саркома S37, плоскоклеточный рак шейки матки РШМ5 и меланома В16 мыши. Показатели эффективности лечения: объем опухоли (V, мм^3), торможение роста опухоли (ТРО,%), степень торможения опухоли (Т/С,%), задержка роста опухоли (Т-С, сутки), количество погибших клеток (lgn), медиана выживаемости, увеличение продолжительности жизни животных (УПЖ,%).

Результаты. Отработаны эффективные режимы применения препаратов для суицидной терапии в сочетании с пролекарствами, на перевиваемых опухолях мышей и ксенографтах опухолей человека определен спектр противоопухолевой активности препаратов и показана ее зависимость от эффективности трансфекции и гистологической формы опухолей: S37>>C26>РМШ5>В16, КВ>НТ29>HeLa>НЕр2.

Проведена оценка эффективности комбинированного лечения мышей (суицидная + лучевая терапия) на модели С26 HSVtk-mGM–CSF/GCV + 5Гр или FCU1-mGM–CSF/5-FC + 5Гр и показано наличие синергизма действия этих методов лечения, о чем свидетельствуют показатели эффекта комбинаций, равные Т/С[ГТ+ЛТ] =0,29 и Т/С[ГТ+ЛТ] =0,10, соответственно, которые меньше произведения лечебных эффектов генной терапии и радиотерапии (Т/С[ГТ] х Т/С[ЛТ]), проведенных в монорежиме (0,39 (для HSVtk-mGM–CSF/GCV х 5Гр) и 0,18 (для FCU1-mGM–CSF/5-FC х 5Гр, соответственно). Комбинированное применение HSVtk -hGM–CSF/GCV и облучения у мышей nude также привело к синергизму их действия: показатель терапевтической эффективности комбинации (Т/С[ГТ+ЛТ]=0,19) меньше произведения эффектов, полученных при проведении в отдельности генной терапии и радиотерапии (Т/С[ГТ] х Т/С[ЛТ] = 0,24).

Выраженное увеличение терапевтической эффективности при комбинации двух методов воздействия – генной и лучевой терапии обусловлено радиосенсибилизирующим действием метаболитов, образующихся при действии системы «суицидный» ген/пролекарство с включением препаратов АнтионкоРАН-М и АнтионкоРАН-F.

Вывод. Полученные данные свидетельствуют о перспективности клинических испытаний суицидной генной терапии как в монорежиме, так и в сочетании с лучевой терапией у больных со злокачественными новообразованиями, доступными для внутриопухолевого введения.

Исследование поддержано грантом Президента России МК-6185.2015.4

Моделирование действия биологически активных веществ на клетки асцитной карциномы Эрлиха

Алексеева О.М.

Место работы: *Учреждение Российской академии наук Институт Биохимической физики РАН г. Москва, Россия*

e-mail: *olgavek@yandex.ru*

Цель работы. Исследование действия биологически активных веществ на трансформированные клетки животных в связи с увеличением количества патологий, связанных с неконтролируемым делением клеток. Было протестировано действие мелафена, регулятора роста растительных клеток (действующего, как ингибитор и как активатор роста и развития клеток в зависимости от концентрации). Водные растворы мелафена применялись в широком диапазоне концентраций (от 10–13 М до 10–3 М). Регистрировали функционирование трансформированных асцитных клеток мышей (АКЭ). Особенностью данной работы является применение метода светорассеяния в клеточной суспензии АКЭ при регистрации общего клеточного ответа трансформированных клеток в процессе передачи Са2+-сигнала. Са2+-сигнализация, являясь одним из главных звеньев во взаимодействии сигнальных путей в животной клетке, контролирует множество Са2+-зависимых процессов, в результате определяя судьбу клетки [1].

Материалы и методы. Водные растворы мелафена (меламин бис фосфиновая кислота) в концентрациях (от 10–13 М до 10–3 М); раствор ХЕНКСА для суспензии клеток, АТФ (Sigma).

Клетки АКЭ получали по методам [1,2]. АКЭ индуцировали у половозрелых белых мышей самцов NMRI внутрибрюшинным введением по 106 клеток диплоидного штамма асцитной карциномы Эрлиха. Клетки АКЭ изолировали из мышей на 7-е сутки после трансплантации. На 7-е, 8-е сутки развития карциномы проводились измерения общего объема клеток в суспензии по изменению светорассеяния, коррелирующего с ранее установленным путем передачи сигнала с поверхности клеток к внутриклеточным органеллам [2]. В эти сроки на поверхности АКЭ клеток пуринорецепторы Р2Y демаскированы. При добавлении АТФ происходит передача сигнала, выражающаяся в 1-м клеточном ответе – изменении общего клеточного объема, обусловленным активацией выхода ионов Са их внутриклеточного депо – эндоплазматического ретикулума. Регистрацию рассеяния света в разбавленной суспензии клеток АКЭ, проводили по методу [1] под прямым углом на длине волны 510 нм на флуоресцентном спектрофотометре «MPF-44B» «Perkin-Elmer».

Результаты. Форма клетки поддерживается цитоскелетом, объем – обеспечением осмотического баланса при работе ионных насосов и каналов. Клетки, проявляя свойства осмометра, контролируют содержание ионов и воды внутри и вне клетки. Баланс ионов влияет на вход и выход воды через мембраны хорошо проницаемые для воды. В результате происходят значительные изменения объема клетки. Эти свойства животных клеток и были использовании при регистрации клеточной активности с помощью первичного светорассеяния. Активировали АКЭ клетки добавлением АТФ. Во внеклеточном пространстве АТФ действует, как первичный посредник, передающий информацию между клетками. Под воздействием эндогенных и экзогенных факторов клетки выделяют АТФ в межклеточное пространство. Так для клеток АКЭ показано выделение АТФ во внеклеточную среду под воздействием определенных условий среды, как нормальных так и стрессовых: физических (температура, деформация) и химико-биологических (изменение концентрации Са2+) [4]. Сверхмалые концентрации мелафена (10–12, 10–13 М) стимулировали передачу сигнала, усиливая первичное освобождение Са2+ из внутриклеточных Са2+-депо в клетках АКЭ, в то время как при концентрации 10–10 М и выше мелафен начинает угнетать систему Са2+-ответа [3]. Большие дозы мелафена (10–9 М – 10–3 М) значительно меняют реакцию клетки. мелафен влияет на обе фазы (1 и 2-й общий клеточный ответ) сигнализации клеток АКЭ. Ответ первой фазы на 40% снижается 10–8 М мелафена и выше. Вторая фаза (обусловленная входом ионов Са через каналы емкостного входа, активируемые опустошением Са2+-депо) ингибируется уже 10–6М. Вся пуринозависимая Са2+-сигнализация полностью подавляется при концентрации выше 10–4М. Однако, применяемые в растениеводстве концентрации (менее 10–13М), не оказывают угнетающего влияния на трансдукцию сигнала в первой фазе на модельной системе животных клеток – клетках АКЭ. Мелафен в концентрации 10–12, 10–13М значительно угнетает только вторую фазу пуринзависимой Са2+ – сигнализации.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

Заключение. По-видимому, эффективность специфического влияния сверхмалых концентраций биологически активного вещества на активность мембран клеточных структур значительно зависит не только от его природы, но и от количества звеньев в цепи проведения сигнала. Большая уязвимость второй фазы пурин-зависимого изменения объема клетки в присутствии мелафена может объясняться непосредственным влиянием тестируемого вещества на плазматические каналы емкостного входа. Т.е. для мелафена, не проникающего в мембраны, могут быть доступными 2 поверхностные мишени: пурин-зависимые рецепторы P2Y и Ca2+ -каналы емкостного входа Ca2+.

Как уже было указано в литературе [5], пуринорецепторы (в нашем случае в АКЭ клетках) могут служить тест объектом для отбора лекарственных средств, подавляющих развитие передачи сигнала с поверхности трансформированных клеток к внутриклеточным структурам. В таком случае жизнеспособность клеток будет угнетаться.

Литература:

1. Arslan P., Di Virgilio F., Betzame M., Tsien R. I., Pozzan T. // J. Biol. Chem. 1985, v.260, p.2719–2727.
2. Зинченко В. П., Касымов В. А., Ли В. В., Каймачников Н. П. // Биофизика. 2005. Т.50. вып 5. С. 1055–1069.
3. Алексеева О. М., Фаткуллина Л. Д., Ким Ю. А., Бурлакова Е. Б., Фаттахов С. Г., Голощапов А. Н., Коновалов А. И. «Влияние мелафена на структурное и функциональное состояние мембран липосом и клеток асцитной карциномы Эрлиха» // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2009 г., Том 147, № 6 С. 684–688.
4. Замай Т. Н., Замай А. С. «Влияние АТФ на концентрацию катионов кальция в асцитных клетках карциномы Эрлиха в динамике ее роста».// Биохимия. 2006. Т. 71, Вып. 10. С. 1347–1353.
5. Зиганшин А. У., Зиганшина Л. Е. P2-рецепторы: перспективная мишень для будущих лекарств. М. ГЭОТАР-Медиа. 2009. С. 136.

Изучение действия гемина на карциному Льюисс у мышей

Комиссарова Л. Х., Ерохин В. Н., Семенов В. А., Марнаутов Н. А.
Место работы: *Институт биохимической физики им. Н. М. Эмануэля РАН*
e-mail: *komissarova-lkh@mail.ru*

Цель работы. Изучение цитотоксического действия гемина на опухолевые клетки в опытах на животных. Предпосылкой работы явились данные работы /Diaconni C. et al, 2003/, в которой обнаружено, что гемин в концентрациях 10–100 мкМ тормозил пролиферацию клеток гепатом, что авторы объясняют окислительным действием гемина, приводящим к апоптозу опухолевых клеток. Действительно, на модельной системе мы обнаружили дозо-зависимое окислительное действие гемина на скорость окисления лимонена /Комиссарова Л.Х. с соавт., 2008/.

Была проведена иммобилизация гемина на наноструктурированных микрочастицах феррокомпозитов различного химического состава: железо-углерод (FeC), металлическое железо, синтезированных плазмохимическим методом. Иммобилизация гемина проводилась из щелочных растворов, как путем физической адсорбции, так и коньюгацией с желатином и альбумином после модификации частиц белками. Бала изучена динамика десорбции гемина из композитов в модельной биологической жидкости (0.6% альбумин в физиологическом растворе, pH 7.4). Исходя из значений сорбционной емкости композитов для гемина, наибольшей для композита FeC121.4 мг/г, и динамики десорбции, для введения животным использовали композит FeC с иммобилизованным гемином.

Опыты проводились на мышах линии F1(C57xDBl) весом 20–22 г. В мышцу бедра в физиологическом растворе вводили 109 клеток/мышь суспензии карциномы Льюисс. Животные были разбиты на 6 групп. Через 8 суток после прививки мышам 1 и 2 групп интратуморально вводили 0,2 мл раствора гемина в концентрациях 50 мкМ и 100 мкМ, соответственно. Мышам 3 и 4 групп – 0,2 мл суспензии гемина, иммобилизованного на микрочастицах FeC, в тех же концентрациях (с учетом суммарных концентраций гемина при десорбции). Группам мышей 5 и 6 вводили 0,2 мл физиологического раствора (контроль). После иньекции суспензии магнитных частиц к опухоли с двух сторон на 2–3 мин. прикладывали Sm-Co магниты индукцией 0,15Tl.

Через 12 суток после прививки у мышей опытных групп (гр. 3, 4) по сравнению с контрольными (гр. 5, 6) и опытными группами (гр.1, 2) обнаружено дозо-зависимое уменьшение размеров опухоли на 5,0% и 10,0%, соответственно. Продолжительность жизни опытной группы мышей с иммобилизованным гемином (гр.4) по сравнению с опытной группой 2 с введением раствора гемина в той же концентрации 100 мкМ и контрольными группами (гр. 5, 6) увеличилась на 2 суток.

Результаты. Полученные результаты свидетельствуют о перспективности проведения дальнейших исследований противоопухолевого действия гемина, иммобилизованного на магнитных носителях. Наряду с магнитными носителями микронных размеров будут использованы синтезированные нами наночастицы магнетита с размерами порядка 10 нм / Комиссарова Л.Х. с соавт., 2015/. Использование наночастиц магнетита в качестве носителя гемина позволит осуществить внутривенное введение препарата.

Противоопухолевый эффект наночастиц магнетита в экспериментальной онкологии

Жукова Г. В., Шихлярова А. И., Бартенева Т. А., Брагина М. И., Ширнина Е. А.
Место работы: *ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону*
e-mail: *galya_57@mail.ru*

В настоящее время наночастицы (НЧ) оксидов железа находят разнообразное медико-биологическое применение: в качестве контрастных агентов для диагностики, как средства направленной доставки различных противоопухолевых агентов в зону опухоли, а также в качестве факторов магнитожидкостной гипертермии. Однако вопрос о самостоятельном влиянии наноформ железа и его соединений на злокачественные опухоли остается малоизученным. Известна высокая реакционная способность этих частиц, а также значение железа и железосодержащих веществ в клеточных и системных процессах живого организма. Однако, отсутствие четких представлений о влиянии наночастиц на малигнизированные клетки обосновывает дальнейший поиск новых подходов к изучению их противоопухолевого потенциала.

Цель. Целью работы было изучение влияния наночастиц магнетита на рост перевиваемых опухолей.

Материалы и методы. Эксперименты проводили на белых беспородных крысах самцах с перевивной лимфосаркомой Плисса (50) и на мышах линии C57Black, самцы (44) и самки (30). Наночастицы магнетита (10–20 нм) вводили в форме магнитной жидкости (МЖ) АМ-01 на водной основе с олеиновой кислотой в качестве ПАВ. НЧ магнетита использовали в двух разных разовых дозах – «малой» (1,25 мг/кг) (первая группа) и «большой» (17,7 мг/кг) (вторая группа). После

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

разведения исходной МЖ физиологическим раствором до нужной концентрации полученную взвесь вводили перитуморально (вдоль границ опухоли на расстоянии 1–1,5 см от нее) 3 раза в неделю в течение 3 недель.

Результаты. При использовании НЧ магнетита в «малой» дозе у мышей самцов и самок противоопухолевый эффект был отмечен в 40–50% случаев: торможение роста опухоли на 43–45%, увеличении продолжительности жизни в 2 раза по сравнению с животными из второй группы. При использовании магнетита в «большой» дозе не наблюдалось заметного повышения эффективности НЧ.

У крыс применение наночастиц магнетита в «малой» дозе оказывало более выраженный эффект, чем их использование в «большой» дозе. Было отмечено увеличение на 33% числа животных с регрессией опухоли, а также увеличение числа случаев полной регрессии опухоли в 2 раза по сравнению с животными второй группы с введением НЧ в «большой» дозе. У животных с регрессией опухоли была отмечена обильная лейкоцитарная инфильтрация, что свидетельствовало об иммуностимулирующее влияние НЧ магнетита.

Заключение. Таким образом, было установлено, что введение НЧ магнетита приводит к выраженному противоопухолевому эффекту, который проявился в увеличении сроков жизни животных, торможении роста, а в некоторых случаях к полной регрессии опухолей.

Эффективность противоопухолевого действия комбинаций сунитиниба и бортезомиба на клеточных линиях рака молочной железы человека

Ю.А. Хоченкова, Э.Ш. Соломко, О.О. Рябая, Дм.А. Хоченков
Место работы: *ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва*
e-mail: *julia_vet@bk.ru*

Цель. Изучение эффективности цитотоксического действия комбинации таргетных противоопухолевых препаратов сунитиниба и бортезомиба и их влияния на экспрессию рецепторных тирозинкиназ VEGFR1, VEGFR2, PDGFRα, PDGFRβ, c-Kit на клеточных линиях рака молочной железы.

Материалы и методы. Исследование проводили на двух клеточных линиях РМЖ человека MDA-MB-231 (CRM-HTB-26™) и SKBR-3 (HTB-30™) (ATCC). Были использованы противоопухолевые ингибиторы Сунитиниб (SU11248) и Бортезомиб (Selleckchem, США). Эффективность цитотоксического действия препаратов определяли МТТ-тестом. Значения IC50 были рассчитаны при помощи программного обеспечения GraphPad Prism 5,0. Изучение экспрессии рецепторных тирозинкиназ под действием препаратов было проведено при помощи иммуноцитохимического окрашивания с антителами к VEGFR1, VEGFR2, PDGFRα, PDGFRβ и c-Kit. Анализ образцов проводили при помощи клеточного анализатора InCell Analyzer 6000 (GE Healthcare).

Результаты. К таргетным противоопухолевым препаратам обе клеточные линии РМЖ проявили сходную чувствительность – для сунитиниба IC50 составляет 1,1×10–5 для SKBR-3 и 1,3×10–5 для MDA-MB-231. При применении бортезомиба IC50 составляет 2,5×10–8 для SKBR-3, и немного больше активность бортезомиба в отношении клеточной линии MDA-MB-231–1,6×10–8 ($p>0,05$). Применение комбинации препаратов может синергически увеличить противоопухолевую активность и преодолеть специфическую резистентность клеточных или анти-апоптотических механизмов, в том числе и за счет ингибирования бортезомиб-индуцированной NF-κB-зависимой транскрипционной активности. Бортезомиб вносили в наиболее эффективных нецитотоксических концентрациях от 7,5–1нМ, которые подбирались, согласно значениям IC50 для каждой из исследуемых клеточных линий, концентрация сунитиниба варьировала в диапазоне от 0,1–10 мкМ.

Согласно полученным данным, добавление бортезомиба в нецитотоксической концентрации 5 нМ вызывает значительную гибель клеток THP линии MDA-MB-231 при нецитотоксических концентрациях сунитиниба 0,1–10 мкМ, в случае линии SKBR-3 потенцирование цитотоксического действия сунитиниба было менее выраженным. Увеличение концентрации бортезомиба до 7,5 нМ усиливает цитотоксичность сунитиниба для линии SK-BR-3. В тоже время, бортезомиб в более низких концентрациях 1–2,5 нМ не вызывает выраженного изменения цитоксичности сунитиниба на обеих клеточных линиях РМЖ. Следует отметить, что концентрации бортезомиба 5–7,5 нМ, не проявляющие токсичность, вызывают гибель клеток при комбинировании с сунитинибом. Таким образом, бортезомиб является более сильным цитотоксическим ингибитором, который может потенцировать действие сунитиниба, при применении в концентрации 5–7,5 нМ in vitro.

Иммуноцитохимическое исследование показало, что обе линии РМЖ в достаточной степени экспрессируют рецепторные тирозинкиназы и имеют схожую высокую экспрессию VEGFR2, но линия MDA-MB-231 отличается более выраженной экспрессией рецепторов PDGFRα и c-Kit в сравнении с клеточной линей SKBR-3. Наименьшая экспрессия наблюдалась для рецептора PDGFRβ на обеих линиях. Для анализа действия сунитиниба на рецепторы тирозинкиназ сунитиниб брали в концентрации 1 мкМ. Согласно полученным данным, под действием данного препарата значительно снижалась экспрессия маркеров VEGFR2, PDGFRα, а также c-Kit, экспрессия VEGFR1 незначительно снижалась на клеточной линии SKBR-3. Таким образом, сунитиниб в нецитотоксической концентрации вызывет снижение экспрессии рецепторных тирозинкиназ. Бортезомиб в концентрации 7,5нМ вызвал значительное снижение экспрессии всех исследуемых рецепторов, что может быть связано с ингибированием действия протеасомы 26S, регулирующей внутриклеточный обмен белков.

Заключение. Таким образом, наше исследование показало, что бортезомиб в нецитоксических концентрациях потенцирует действие сунитиниба, причем клеточная линия MDA-MB-231 проявила большую чувствительность к комбинации бортезомиба и сунитиниба in vitro. Бортезомиб и сунитиниб вызывают снижение экспрессии рецепторных тирозинкиназ VEGFR1, VEGFR2, PDGFRα, PDGFRβ и c-Kit.

Работа выполнена при финансовой поддержке Российского научного фонда (грант № 14–15–00528).

Влияние протектора и блокатора тиоловых групп на регуляцию апоптоза опухолевых клеток при гипоксии

Орлов Д.С.[1], Рязанцева Н.В.[2,3], Степовая Е.А.[1], Носарева О.Л.[1], Шахристова Е.В.[1], Иванов В.В.[1]
Место работы: *[1]ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск; [2]ФГАОУ ВО Сибирский федеральный университет, г. Красноярск; [3]ФГБОУ ВО Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск*
e-mail: *DOC_esperanzo@mail.ru*

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

Согласно современным представлениям опухолевая прогрессия может быть связана с формированием гипоксии, приводящей к изменению редокс-статуса трансформированных клеток. Большое значение в поддержании редокс-статуса имеет система глутатиона, участвующая в регуляции внутриклеточной сигнализации, в том числе посредством глутатионилирования белков ион-транспортирующих систем.

Цель исследования. Изучение роли глутатионилирования белков в регуляции внутриклеточной концентрации ионов кальция и реализации апоптоза опухолевых клеток линии P19 при гипоксии и модуляции редокс-статуса блокатором и протектором тиоловых групп.

Материалы и методы. Материалом для исследования служили опухолевые клетки линии P19 (тератокарцинома мыши). Культивирование клеток осуществляли в полной питательной среде α-MEM в CO2-инкубаторе при 37 °C в атмосфере 5% CO2. Моделирование гипоксии проводили с помощью газовой смеси (5% O2, 5% CO2, 90% N2) в камере «Hypoxia Incubator Chamber». В качестве модуляторов редокс-статуса использовали N-этилмалеимид (NEM), необратимо связывающий SH-группы белков, и 1,4-дитиоэритритол (DTE), восстанавливающий окисленные SH-группы белков. Методом проточной цитометрии оценивали количество клеток, вступивших в апоптоз, и определяли внутриклеточную концентрацию ионов кальция. Измерение концентрации белковосвязанного глутатиона проводили спектрофотометрическим методом. Результаты представляли в виде медианы (Me) и квартилей (Q1-Q3). Достоверность различий оценивали с помощью непараметрических критериев Краскала-Уолиса и Манна-Уитни при $p<0,05$.

Результаты. В условиях гипоксии отмечалось усиление глутатионилирования белков в 3,5 раза по сравнению с нормоксией ($p<0,05$), что сопровождалось повышением внутриклеточной концентрации Ca2+ в 1,3 раза ($p<0,05$) и увеличением количества клеток, вступивших в апоптоз в 4,1 раза ($p<0,05$). Образование смешанных дисульфидов между глутатионом и SH-группами остатков цистеина белковых молекул защищает последние от необратимого окисления и, согласно результатам ранее проведенных исследований, принимает участие в регуляции их активности, как один из механизмов посттрансляционной модификации. Добавление протектора тиоловых групп (DTE) при гипоксии приводило к снижению концентрации белковосвязанного глутатиона в 1,4 раза ($p<0,05$), что сопровождалось снижением содержания ионов кальция в цитоплазме опухолевых клеток линии P19 в 1,1 раза ($p<0,05$). Воздействие блокатора тиоловых групп (NEM) не приводило к значимым изменениям в уровне глутатионилирования белковых молекул при гипоксии ($p>0,05$), что, по-видимому, определяется его способностью связываться только со свободными SH-группами пептидов и белков. Однако, в этом случае значительно повышалась внутриклеточной концентрации Ca2+ (в 3,0 раза ($p<0,05$)) и количество опухолевых клеток линии P19, вступивших в апоптоз (в 9,1 раза ($p<0,05$)).

Заключение. Таким образом, редокс-опосредованное воздействие на ионтранспортирующие комплексы сопровождается изменением работы внутриклеточных сигнальных систем, в том числе с участием ионов кальция. Дизрегуляция кальциевого гомеостаза, в свою очередь, приводит к запуску программированной гибели опухолевых клеток. Полученные результаты могут быть использованы в дальнейшем для разработки новых подходов в таргетной терапии опухолей.

Влияние медикаментозно индуцированного гипотиреоза в сочетании с внутрибрюшинным введением цисплатина на течение диссеминированного рака яичника в эксперименте

Соболев И.В.[1], Семенов А.Л.[2], Глушаков Р.И.[3], Тапильская Н.И.[4]

Место работы: *[1]ГБУЗ «Санкт-Петербургский научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», г. Санкт-Петербург; [2]ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург; [3]ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, г. Санкт-Петербург; [4]ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Минздрава России, г. Санкт-Петербург*

e-mail: *glushakovruslan@gmail.com*

Тиреоидные гормоны (ТГ) за счет совокупности геномных и негеномных эффектов поддерживают уровень фонового ангиогенеза, интенсивность которого, в свою очередь, является одним из патогенетических звеньев опухолевой прогрессии. Имеющиеся данные по индукции пропилтиоурацилового (ПТУ) гипотиреоза в качестве дополнения к стандартному противоопухолевому лечению в паллиативном режиме у пациентов с мультиформнойглиобластомой демонстрируют трехкратное увеличение общей выживаемости у данных пациентов. Также имеются данные, что индукция противоопухолевыми и иммунопрепаратами (интерлейкин 2 типа, интерферон, сорафениб, сунитиниб) аутоиммунного тиреоидита с исходом в гипотиреоз коррелирует с лучшей выживаемостью и большей долей объективных ответов.

Цель. В эксперименте установить влияние индуцированного ПТУ гипотиреоза в сочетании с внутрибрюшинным введением цисплатинана течение опухолевого процесса на модели перевиваемого рака яичника (РЯ).

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проведено на 60половозрелых лабораторных самках белых-беспородных крыс(возраст 40±5 дней, масса 185–210 г) с перевитыми клетками асцитной опухоли яичника. Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург,18.03.1986 г., 15.06.2006 г.) и одобрена локальным этическим комитетом. Лабораторные животные были рандомизированно распределены на 4 равные группы:1 и 2 группы получалиПТУ в дозе 25 мг/1кг массы тела 1 раз в сутки, 2 и 3 группы вне зависимости от введения ПТУ получали внутрибрюшинно цисплатин в дозе 10 мг/кг массы теладвукратно через 24 и 48 часов после инокуляции опухолевых клеток.Субстанция ПТУ, растворенная в индифферентном пищевом геле, вводилась внутрижелудочно через атравматичный полипропиленовый зонд ежедневно, начиная за 3 дня до инокуляции опухолевых клеток. Культуру опухолевых клеток РЯразводили в стерильном растворе Хенкса до концентрации 3,5x106клеток в 0,1мл, далее вводили крысам внутрибрюшинно в стерильном физиологическом растворе. Для оценкитечения опухолевого процесса оценивалисьсредняя продолжительность жизни, увеличение продолжительности жизни(%).Для сравнения продолжительности жизни крыс использовали среднее значение признака со стандартной ошибкой среднего. Сравнение между группами проводили с помощью t-критерия Стьюдента (различия достоверны при $t>1,99$).

Результаты. Средняя продолжительность жизни лабораторных животных составила 17,2±2,4, 24,9±2,8,17,8±2,9

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

и 9,2±1,8дней для I (ПТУ), II (ПТУ+цисплатин), III (цисплатин) и IV (контроль) групп соответственно ($p<0,05$ в сравнении с контролем для всех остальных экспериментальных групп). Увеличение продолжительности жизни в сравнении с контролем составило (+86,9%), (+170,7%) и (+93,5%) для I (ПТУ), II (ПТУ+цисплатин), III (цисплатин) групп соответственно.

Заключение. Таким образом, медикаментозно индуцированный гипотиреоз степени в монорежиме и в сочетании с цитостатиком (цисплатин) у лабораторных животных с перевитой асцитной опухолью яичника приводит к статистически достоверному торможению роста опухоли.

Молекулы межклеточных контактов как возможные мишени для диагностики и терапии опухолей предстательной железы человека

Суховских А.В.[1,2]; Григорьева Э.В.[1,2]
Место работы: *[1]Институт молекулярной биологии и биофизики, г. Новосибирск, Россия; [2]Новосибирский государственный университет, г. Новосибирск, Россия*
e-mail: *anastasia-suhovskih@mail.ru*

Рак предстательной железы является одной из самых распространенных причин смертности от онкологических заболеваний у мужчин, что часто связано с крайне агрессивным течением заболевания и быстрым метастазированием опухоли. В связи с этим поиск молекулярных маркеров рака предстательной железы является актуальной задачей. В последние годы все более очевидной становится роль микроокружения опухоли, молекулярные компоненты которого могут служить как диагностическими или прогностическими маркерами, так и мишенями для таргетной терапии.

Цель. Целью данной работы являлось изучение роли молекул межклеточных контактов во взаимодействии опухолевых клеток предстательной железы человека с фибробластами в экспериментальной системе in vitro.

Материалы и методы. В работе были использованы иммортализованные фибробласты человека, нормальные эпителиальные клетки предстательной железы человека PNT2 и гормон-независимые метастазирующие опухолевые клетки PC3. Уровень экспрессии 84 генов, вовлеченных в различные типы межклеточных контактов (фокальные контакты, плотные контакты, щелевые контакты, адгезивные контакты, десмосомы, полудесмосомы) был определен в нормальных и опухолевых клетках предстательной железы и фибробластах до и после совместного культивирования с помощью Human Cell Junction Pathway.

Результаты. Было показано, что совместное культивирование нормальных клеток предстательной железы PNT2 с фибробластами не приводит к значительным изменениям транскрипционной активности генов межклеточных контактов в PNT2 клетках, что согласуется с визуальным отсутствием конфронтации между этими типами клеток. Однако в клетках PC3 после совместного культивирования с фибробластами происходит увеличение экспрессии генов, отвечающих за различные типы межклеточных контактов, в особенности фокальные контакты (ITGA5, ITGA6, ITGB6), плотные контакты (Cldn1, Cldn3, Cldn5) и адгезивные контакты (CDH1, PVRL1, PVRL2). В свою очередь, нормальные и опухолевые эпителиальные клетки предстательной железы оказывали значительное влияние на фибробласты в плане транскрипционной активности генов, вовлеченных в поддержание межклеточных контактов, и это воздействие было прямо противоположным. После культивирования с нормальными клетками PNT2 в фибробластах наблюдается повышение уровня экспрессии генов, вовлеченных в фокальные контакты (CAV1, ITGA5, ITGB1, ITGB5), адгезивные контакты (CDH1, CDH2, Notch2, PVRL2, PVRL4) и, в наибольшей степени, плотные контакты (Cldn1, Cldn4, Cldn12, F11R). В противоположность этому, совместное культивирование с опухолевыми клетками PC3 приводило в фибробластах к селективному подавлению экспрессии генов, участвующих в фокальных, адгезивных и плотных контактах (CAV1, ITGB1, Notch2, PVRL4).

Заключение. Таким образом, представленные данные свидетельствуют о том, что опухолевые клетки предстательной железы человека способны значительно подавлять транскрипционную активность генов, вовлеченных в поддержание межклеточных контактов, в прилегающих фибробластах, что может приводить к нарушению контактного торможения и способствовать ускоренной пролиферации опухолевых клеток. Такое снижение экспрессии ключевых молекул межклеточных контактов в клетках опухолевого микроокружения может быть использовано в качестве потенциального диагностического и/или прогностического биомаркера для диагностики и таргетной терапии данного типа рака.

Работа выполнена при финансовой поддержке стипендии Президента Российской Федерации для молодых ученых и аспирантов, осуществляющих перспективные научные исследования и разработки по приоритетным направлениям модернизации российской экономики (Суховских А.В., 2015–2017).

Антикахексическая и противоопухолевая активность флавоноидсодержащего экстракта бессмертника песчаного (Helichrýsum arenárium) при пероральном введении крысам с перевитой саркомой-45

Наволокин Н.А., Мудрак Д.А., Полуконова Н.В., Тычина С.А., Канаева Т.В., Бучарская А.Б., Маслякова Г.Н.
Место работы: *ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, г. Саратов*
e-mail: *nik-navolokin@yandex.ru*

Введение. Кахексия – одно из наиболее тяжелых проявлений злокачественных новообразований. Прогрессирование опухолевой кахексии, может продолжаться даже при эффективном лечении противоопухолевыми препаратами, что обусловлено его побочным действием, в т. ч. и его миелотоксичности. Кроме того, кахексия может явиться противопоказанием к назначению радио- и химиотерапии, а также влиять на эффективность их проведения.

Долгое время считалось, что биофлавоноиды не слишком перспективны в плане противоопухолевой активности. Однако открытие в 2011 году способности растительного флавоноида Вагонина к активации апоптоза в опухолевых клетках сделало актуальным поиск и других биофлавоноидов с противоопухолевой активностью. На сегодняшний день флавоноиды – одна из самых перспективных групп из веществ растительного происхождения для борьбы с онкологическими заболеваниями, т. к. обладают очень широким спектром биологической активностью и безопасны в применении.

Бессмертник песчаный (Helichrýsum arenárium (L.) Moench) – многолетнее травянистое растение, семейства Сложноцветные. Естественный ареал – практически вся территория Европы и Средняя Азия. В России встречается в Европейской части, Западной Сибири, на Кавказе. Бессмертник применяют при гастритах, запорах, колитах, используют как печёночное средство, для регуляции желчеобразования и желчевыделения, назначение препаратов на основе экс-

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

трактов бессмертника оправдано при начальных стадиях желчнокаменной болезни. Ранее нами было установлено, что экстракт бессмертника, содержаший флавоноиды, обладает противотуберкулезной, противоопухолевой активностями и не обладает выраженной миелотоксичностью. Антикахексический эффект и эффективность действия данного экстракта ранее никем не исследовались.

Цель исследования. Исследовать антикахексическую и противоопухолевую активность флавоноидсодержащего экстракта бессмертника песчаного (Helichrýsum arenárium) при пероральном введении крысам с перевитой саркомой-45.

Материалы и методы. Материалом исследования послужил экстракт бессмертника песчаного (Helichrýsum arenárium (L.), полученный авторским запатентованным способом. В экстракте содержатся: нарингин и его растворимый агрегат, прунин, кверцетин, апигенин и нарингенин, а также 5-О-глюкозид апигенина и изосалипурпозид. Методом молекулярной абсорбционной спектроскопии установлено, что экстракт содержит 73.48 мг флавоноидов в пересчёте на рутин или 17.94 мг в пересчёте на кверцетин на 1 г сухой массы экстракта, что составляет 20.99% и 5.13%, соответственно.

Эксперимент проводили согласно руководству по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. Работу с животными осуществляли согласно протоколу исследований, не противоречащих Хельсинской декларации. Тема и описания экспериментов одобрены этической комиссией ГБОУ ВПО СГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава РФ (протокол № 13 от 3 мая 2011 г.).

Использовано 20 самцов белых лабораторных крыс массой 150±50 гр, которым подкожно, в область лопатки, имплантировали по 0,5 мл 25% опухолевой взвеси в растворе Хэнкса саркомы-45, полученной из банка опухолевых штаммов ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. Методом случайной выборки животные с перевиваемой саркомой были разделены на две группы по 10 крыс. Животные первой опытной группы получали водный раствор сухого экстракта перорально в дозировке 1 г/кг ежедневно, в течение двух недель, начиная через 78 часов после трансплантации опухоли. Вторую группу сравнения представляли животные с перевиваемой опухолью, но без воздействия.

Динамику роста опухоли оценивали по изменению ее объема по формуле: V=AxBxC/1000 (мм [(Vконтр –Vопыт)/ Vконтр]*100%, где Vконтр – средний бъем опухоли в группе контроль, а Vопыт – опытной группы.

Для оценки динамики массы тела каждый день животных взвешивали. Для более объективного анализа результатов высчитывали истинную массу животных (с вычетом теоретической массы опухоли): М истинная=Мживотного-Мопухоли(Vр), где М – масса при взвешивании, V – объем опухоли, р- плотность прививаемой саркомы (0,83г/см3).

По окончанию опыта (через 2 недели) крыс выводили из эксперимента и для дальнейшего исследования производили забор опухоли и органов. Гистологические препараты делали по стандартным методикам.

Весь статистический анализ выполнен при помощи программного обеспечения STATISTICA 10.0 Interprise.

Результаты. Противоопухолевая активность экстракта. При пероральном ведении экстракта наблюдали замедление темпов роста опухоли по сравнению с группой сравнения, начиная с девятого дня эксперимента. На момент окончания эксперимента объем опухоли в исследуемой группе был на 64,5% меньше объема опухоли группы сравнения. ИТРО по объему опухоли составил 63,5%.

Морфометрический анализ микропрепаратов саркомы показал: уменьшение диаметра ядра и диаметра самих клеток, а также снижение количества самих клеток в поле зрения за счет увеличения количества клеток в состоянии некробиоза. Влияние экстракта на массу тела животных с перевитой саркомой 45. При оценке динамики дельты истинной массы тела животных в группе сравнения отмечали тенденцию к развитию опухолевой кахексии: в ходе эксперимента животные похудели на 18%. При введении экстракта наблюдали стабильность массы и даже небольшое ее увеличение по ходу всего эксперимента. На конец эксперимента были получены следующие Результаты.

Результаты. Истинная масса тела животных в экспериментальной группе увеличивалась относительно массы на момент начала эксперимента.

Заключение. Экстракт бессмертника песчаного при пероральном введении обладает выраженным противоопухолевым и антикахексическим действиями и его целесообразно исследовать как перспективное средство для лечения опухолевой кахексии, вызванной саркомой.

Влияние экспериментальной терапии наночастицами металлов на иммунный статус крыс с перевиваемой опухолью

Качесова П.С., Горошинская И.А., Новикова И.А., Бахтин А.В., Аушева Т.В., Андрейко Е.А.

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

e-mail: *vnp.kachesova@gmail.com*

Цель. В связи с растущим интересом к применению наночастиц биогенных металлов и их оксидов в противоопухолевом лечении, актуальным становится вопрос их биологического действия на организм при опухолевом росте. Целью данной работы являлась оценка состояния клеточного звена иммунитета у крыс с лимфосаркомой при экспериментальной терапии наночастицами металлов.

Материалы и методы. Исследование проводилось на половозрелых крысах-самцах линии Вистар весом 150–160 г. Трансплантацию лимфосаркомы Плисса осуществляли путем подкожной инъекции взвеси опухолевых клеток в физиологическом растворе в область спины по стандартной методике. Случайным образом животные были разделены на две опытные и одну контрольную группы.

При достижении опухолью размеров 1,0±0,13 $см^3$ животным опытных групп начинали введение суспензии наночастиц, для приготовления которой использовали ультрадисперсный порошок цинка (18–20 нм) или меди (70–80 нм). Наночастицы (Нч) диспергировали в физиологическом растворе непосредственно перед использованием и вводили локально в опухоль 4 раза в неделю, в течение двух недель (суммарная доза составила 10 мг/кг массы). Животным контрольной группы (n=6) вводили физиологический раствор (по 0,3 мл). Образцы крови получали путем пункции хвостовой вены на 3 день после окончания воздействия.

Популяции и субпопуляции лимфоцитов определяли методом проточной цитометрии (FACS Canto II) у крыс без эффекта (с ростом опухоли) после введения наночастиц цинка (n=4) или меди (n=5), а также в случаях регрессии лимфосаркомы (на 85–100%) после введения наночастиц цинка (n=6) или меди (n=5).

Данные, полученные в экспериментальных группах, были сопоставлены с данными крыс без опухоли (n=6). Оценку различий переменных между выборками проводили с применением критерия Манна-Уитни.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Результаты. У животных контрольной группы наблюдалось снижение общего количества лимфоцитов в 5 раз (p<0,001) по сравнению со значением в группе интактных животных (7,5±0,4х109/л). В то же время у крыс, получавших наночастицы, снижение данного показателя было менее выраженным: в случаях роста опухоли количество лимфоцитов снизилось в 2,5–2,7 раза (p<0,01), а при регрессии – в 1,4–1,6 раза (p<0,05). Относительное содержание Т-клеток в контрольной и основных группах значимо не отличалось от уровня нормативных значений (67,4±2,0%).

При этом было отмечено увеличение содержания CD3+CD8+ клеток в контроле и у животных с регрессией опухоли – в 1,5–1,8 раза (p<0,05) по сравнению со здоровыми крысами (17,7±2,4%). Уровень CD3+CD4+ снижался у большинства экспериментальных животных на 20–30%, за исключением крыс с ростом опухоли после введения наночастиц меди (55,4±3,2 против 48,3±1,2% у интактных крыс; p<0,05).

Также отмечалось значительное увеличение активированных Т-лимфоцитов у всех крыс, получавших Нч цинка. Содержание В-клеток изменялось у крыс с регрессией опухоли. Так в случае введения Нч цинка, количество В-клеток снижалось (на 40%; p<0,01), а в случае введения Нч меди – повышалось (на 38%; p<0,05) по сравнению со значениями в группе интактных животных (25,6±2,4).

Заключение. Таким образом, наночастицы цинка и меди могут оказывать иммуномодулирующие действие, влияя на состояние клеточного звена иммунитета крыс с лимфосаркомой. Очевидно, что изменения показателей клеточного иммунитета зависят не только от химического состава наночастиц, но также от наличия противоопухолевого эффекта.

Стимуляция метастатической активности клеток рака молочной железы экзосомами плазмы

Самсонов Р.Б.[1,2], Коваленко И.М.[1], Васильев Д.А.[1], Цырлина Е.В.[1], Дашян Г.А.[1], Берштейн Л.М.[1], Лютынский В.В.[3], Малек А.В.[1,2].

Место работы: *[1]ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, г. Санкт-Петербург, Российская Федерация; [2]ООО «Онкосистема», г. Санкт-Петербург, Российская Федерация; [3]ООО «Компания Альгимед», г. Минск, Беларусь*

e-mail: *ira_dv@mail.ru*

Цель исследования. Злокачественный фенотип опухолевых клеток и метастатический потенциал опухоли определяются генетическими факторами. В дополнении к ним значимую роль в регуляции структурных и функциональных характеристик злокачественных клеток играют компоненты нормальной биологической среды, в том числе и наноразмерные везикулы, или экзосомы. Этим определяется необходимость изучения механизмов и оценка эффекта влияния экзосом плазмы на клетки рака молочной железы.

Материалы и методы. В исследовании использованы культура клеток рака молочной железы MDA-MB-231, полученная из опухолевых клеток плеврального экссудата, и экзосомы, выделенные из плазмы или культуральной среды. Для анализа экзосом применялись методы корреляционной спектроскопии, вестерн-блоттинг. Функциональные эффекты экзосом оценивались в экспериментах in vitro и in vivo.

Результаты. В представленной работе показано, что экзосомы плазмы стимулируют адгезивную и двигательную активность клеток рака молочной железы. В присутствии экзосом клетки образовывали многоклеточные конгломераты в течении 3–4 ч культивации. Взаимодействие опухолевых клеток и экзосом межклеточной среды и плазмы потенцирует процесс метастатической диссеминации. Медиатором такого контактного взаимодействия может служить экзосомальный фибронектин. В результате активируется сигнальный каскад. Ключевой молекулой, контролирующей работу этих сигнальных путей, является FAK.

Результаты исследования позволяют предположить, что для реализации стимулирующего эффекта экзосом достаточно контактного взаимодействия, которое опосредовано фибронектином на их поверхности и цитоплазматическим сигнальным каскадом, зависимым от рецепторной молекулы на поверхности клеток – киназы фокальной адгезии.

Выводы. Циркулирующие нановезикулы являются важным физиологическим фактором, значимо вовлеченным не только в патогенез онкологического заболевания, но и прямо определяющим метастатический потенциал опухоли.

Углубленное изучение роли экзосом плазмы или межклеточной жидкости в формировании и регуляции злокачественного потенциала клеток опухоли может быть основой для нового подхода к терапии рака, включая рака молочной железы с различным рецепторным фенотипом и, соответственно, различной чувствительностью к гормональным сигналам.

Стереотаксическая лучевая терапия (SBRT) в самостоятельном и комбинированном лечении метастазов в позвоночник

Миронова Ю.А., Бенцион Д.Л., Баянкин С.Н., Дубских А.О., Чудиновских В.А., Шахнович М.В., Чаковский Г.Н.

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

e-mail: *ymironova2@mail.ru*

Цель. Современные технологии лучевой терапии широко используются в лечении пациентов с метастазами в позвоночник. Исследования показали эффективность SBRT в плане контроля болевого синдрома, локального контроля, а также улучшения качества жизни пациентов.

Материалы и методы. За период 2013–2016 гг. пролечено 32 пациента с метастазами в позвоночник (20-первичные, 12-повторные), всего 44 зоны поражения. Критерии включения: состояние по ECOG 1–2, метастазы в позвоночник, подтвержденные по МРТ, количество очагов поражения не более 3, адекватный контроль первичного очага. Возраст 55,8 лет (47–72 года); мужчин –12, женщин – 20. По типу первичной опухоли – рак молочной железы-10(31,2%), рак легкого- 5(15,6%), рак простаты-2(6,2%), опухоли ЖКТ-6(18,8%), почка – 3 (9,4%), другие –6(18,8%). В самостоятельном плане SBRT проведена 23 пациентам, после оперативного лечения – 9 пациентам.

Предписанная доза на очаг при первичном лечении составила 12–24 Гр за 1–3 фракции. Для повторного облучения установлены ограничения: BED (биологическая эквивалентная доза) от каждого курса не более 98 Гр, суммарная BED менее 135,5 Гр, интервал между этапами лечения – более 6 мес. Использовался режим облучения: 20 Гр за 5 фракций. Объем очага облучения составил 20–72 см^3. План лечения считался приемлемым, если V 100%PD > 95%. Допустимая доза облучения спинного мозга – не более 10 Гр для 10% объема.

Процедура проводилась на линейном ускорителе Elekta Synergy S, использовалась технология VMAT (модулированная по объему ротационная терапия). Продолжительность сеансов облучения составила – 20–45 минут.

Последующий контроль осуществлялся 1 раз в 3 месяца. Мы оценивали интенсивность болевого синдрома (шкала ВАШ),

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

изменение в приеме анальгетиков, дальнейшее противоопухолевое лечение, выполнялся МРТ. Сроки наблюдения составили от 2–24 мес.

Заключение. Оценивалась ранняя гематологическая и гастро-интестинальная токсичность по шкале токсичности противоопухолевой терапии CTC AE (в. 4.03). Тошнота 1 ст. отмечена у 3(9,4%) при облучении грудного и поясничного отдела позвоночника. Рвота 1 ст. у 1(3,1%) – при облучении нижнегрудного отдела позвоночника. Гематологической токсичности за период наблюдения не выявлено. В целом переносимость SBRT была удовлетворительной, не наблюдалось выраженных токсических проявлений (3–4 степени), не было перерывов в лечении.

В сроки 3 недели после облучения все пациенты отмечали регресс болевого синдрома с умеренного (4–6 баллов по ВАШ) до минимального(1–3 балла). Общий ответ на лечение (купирование болевого синдрома, локальный контроль по МРТ) составил 90,6%, из них полный ответ – 8(25%) пациентов, стабилизация – 21(65,6%), отсутствие ответа на лечение – 3(9,4%). У 1 пациентки произошел патологический компрессионный перелом тела позвонка через 4 месяца после облучения, сопровождавшийся усилением болевого синдрома и нарастанием неврологического дефицита, что потребовало проведения оперативного вмешательства с установкой фиксирующей системы. У 1 пациентки проведена декомпрессивная операция в связи с сохраняющимся болевым синдромом. У 1 пациентки зафиксировано по данным МРТ – прогрессирование мягкотканого компонента опухоли, сопровождающееся болевым синдромом и неврологическим дефицитом.

Выводы. Методика SBRT позволяет добиться хорошего паллиативного эффекта при болевом синдроме, при этом удовлетворительно переносится и не требует длительной госпитализации. Мы проводим дальнейшую работу по оценке эффективности и токсичности лечения, выработке критериев отбора пациентов и режимов облучения.

Оценка эффективности применения стронция89 хлорида в лечении костных метастазов

Семикоз Н.Г.[1,2], Кузьменко Я.В.[2], Куква Н.Г.[2], Никулина Н.В.[2], Личман Н.А.[2], Бондарь А.В.[1,2].

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

e-mail: *balaban-med2@mail.ru*

Больные с метастатическим поражением костей составляют значительную группу пациентов, получающих лечение у онколога. Главными целями паллиативной лучевой терапии являются облегчение симптомов и поддержание качества жизни. Для системной радионуклидной терапии применяется стронций 89Sr.

Цель. Анализ эффекта радионуклидной терапии стронция 89 при множественном метастатическом поражении костей скелета.

Методы исследования. Наш клинический опыт основывается на наблюдении за 91 больным со злокачественными новообразованиями различных локализаций, имеющих метастатическое поражение костной ткани. Из них женщин – 49 (53,8%), мужчин – 42 (46,1%), в возрасте от 38 до 79 лет. Локализация первичной опухоли:: в молочной железе – 43 (47,2%, в предстательной железе – 38 (41,7%), в легком – 1 (1%), в почке – 2 (2,1%), в щитовидной железе – 2 (2,1%), mts без выявленного первичного очага – 5 (5,5%) Перед назначением стронция отменялись кальциевые препараты и бисфосфонаты. Препарат, в соответствии с инструкцией, вводили в объеме 4мл с активностью 150МБк. Для выявления изменений метастазов в кости, их количества проводили остеосцинтиграфию, рентгенологическое исследование, компьютерную томографию, МРТ. Были приняты следующие критерии оценки эффективности лечения стронцием: полное исчезновение болей, значительное уменьшение болей, умеренное уменьшение болей, незначительное уменьшение болей, отсутствие эффекта.

Результаты. Лечение стронцием было проведено одновременно с паллиативной дистанционной лучевой терапией 17 (18,6%) больным с интенсивным болевым синдромом.

Повторное лечение стронцием хлорида получили 13 (14,3%) больных, по 2 курса – 12 (13,1%) больных, по 3 курса – 7 (7,7%) больных;

Полный противоболевой эффект – у 22(24,1%) больных;

Значительное уменьшение болей – у 41(45%)больных;

Умеренное уменьшение болей – у 17 – (18,6%)больных;

Незначительное уменьшение болей – у 6 (6,5%)больных;

Отсутствие эффекта – у 5 (5,4%)больных.

Показанием для проведения повторного курса было появление болей и отрицательная динамика по данным остеосцинтиграфии. Повторные введения стронция проводились не раньше 6–8 месяцев после проведения предыдущего курса.

Заключение. Обезболивающий эффект сопровождался уменьшением интенсивности боли и нормализацией накопления остеотропного препарата при проведении контрольных остеосцинтиграфий у 63 (69,2%) больных. При сцинтиграфии отмечалось уменьшение количества остеобластических очагов. В результате проведенного лечения стронцием доказана эффективность метода. Противоболевой эффект сохранялся в течении 4–6 месяцев у 73 (80,2%) пациентов. По данным остеосцинтиграфии применение стронция хлорида приводит к уменьшению активности процесса в костях и уменьшению количества метастазов, замедляет прогрессирование костных метастазов, стабилизирует имеющиеся изменения и, в ряде случаев, способствует развитию в них остеосклеротических изменений. Лечение стронцием хлорида онкологических больных с метастазами в кости уменьшает болевой синдром и улучшает качество жизни пациентов.

Проведение исследований по безопасности и эффективности брахитерапии рака предстательной железы микроисточниками с йодом-125, производства АО «ГНЦ РФ – ФЭИ»

Бирюков В.А.[1], Иванов С.А.[1], Власова О.П.[2], Корякин А.В.[1], Поляков В.А.[1], Черниченко А.В.[1], Обухов А.А.[1], Лепилина О.Г.[1], Нерозин Н.А.[2], Ковальчук Т.И.[2]

Место работы: *[1]Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации (ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России)*

e-mail: *ovlasova@ippe.ru*

Цель. оценка безопасности медицинского применения и эффективности медицинского изделия «Комплект микроисточников на основе радионуклида йод-125», при использовании его для проведения контактной лучевой терапии (брахитерапии) рака предстательной железы.

Материалы и методы. В период с 09 октября 2015 г. по 29 февраля 2016 г. в трех филиалах ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (МРНЦ им. А.Ф. Цыба, НИИ Урологии им. Н. А. Лопаткина, ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена») проведена оценка результатов клинического исследования в форме проведения испытаний с участием человека «Комплектов

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

микроисточников на основе радионуклида йод-125» по ТУ 9444-027-08624390–2011.

Комплект микроисточников на основе радионуклида йод-125 (далее по тексту – КМИ) предназначен для применения в медицинских учреждениях при проведении контактной лучевой терапии («брахитерапии») рака предстательной железы. В состав КМИ входят:

1. Стренд, полученный последовательным оплетением 10 микроисточников хирургической рассасывающейся нитью по ТУ 9393-001-05748513-2002. Шаг микроисточников в стренде равен 10 мм;
2. Контейнер для стренда;
3. Пакет для стерилизации контейнера со стрендом.

Отдельный микроисточник представляет собой капсулу из титанового сплава (титан марок ВТ 1–00, ВТ 1–0, ПТ-7М по ГОСТ 19807-91), герметизированную лазерной сваркой, внутри которой находится сердечник в виде серебряной трубки с равномерно нанесенным на его поверхность радионуклидом йод-125 без носителя в виде соединения йодида серебра. КМИ герметичен и стерилен. Радиационное загрязнение КМИ не допускается.

Всего в клинических испытаниях приняли участие 36 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом рака предстательной железы Т 1 – Т 2 стадии, без наличия метастазов (Т 1–2N0M0). Из 36 пациентов 83,3% (30 человек) составили больные низкого онкологического риска (группа благоприятного прогноза по классификации D'Amico) и 16,7% (6 человек) с умеренным онкологическим риском (группа промежуточного прогноза по классификации D'Amico). Возраст пациентов варьировал от 54 до 79 лет, в среднем – 64,6 года. Уровень простатспецифического антигена (ПСА) составил от 2,3 нг/мл до 18 нг/мл, средний – 8 нг/мл. Объем предстательной железы, измеренный перед началом испытаний, колебался от 15 см3 до 60 $см^3$, в среднем 35 $см^3$. Максимальная скорость потока мочи, определяемая при урофлоуметрии до начала исследования, составила от 10 мл/с до 31 мл/с, средняя – 15,8 мл/с.

Все пациенты перед включением в исследование прошли процедуру подписания информированного согласия. Больные были подробно проинформированы относительно методики проведения брахитерапии, возможных побочных реакциях и мерах по их предупреждению.

Всем 36 пациентам выполнена контактная лучевая терапия с помощью имплантации микроисточников с радионуклидом йод-125, производства ГНЦ РФ – ФЭИ. Для проведения клинических испытаний АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» изготовило и поставило в филиалы ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России 2433 микроисточника требуемой активности в стрендах.

Контактная лучевая терапия микроисточниками на основе радионуклида йод-125 проводилась в условиях специализированной операционной под спинальной анестезией при участии операционной бригады в составе: хирурга-онколога, медицинского физика, врача-анестезиолога операционной сестры и сестры-анестезистки.

При проведении статистической обработки результатов клинического исследования рассматривалось 2 группы (выборки) пациентов: группа № 1–36 пациентов, брахитерапия которым проводилась с использованием микроисточников производства АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» и группа № 2–36 безрецидивных пациентов, брахитерапия которым проводилась с использованием микроисточников IsoCord производства Eckert&ZieglerBEBIGGmbH в 2013–2014 гг. В качестве признака, по которому исследовались обе группы, рассматривалось изменение значения уровня простатического специфического антигена (ПСА) до операции и через несколько месяцев после операции.

Результаты. Время имплантации микроисточников с йодом-125, производства АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» в среднем составило 85 минут. Суммарная очаговая доза (СОД) при проведении брахитерапии составила 145 Гр. Количество имплантируемых микроисточников зависело от объема предстательной железы и используемой активности, и варьировало от 37 до 86 микроисточников (в среднем 57 МИ).

На следующий день после проведения процедуры брахитерапии всем пациентам выполняли постимплантационный дозиметрический анализ для оценки качества установки микроисточников с йодом-125. Повторный дозиметрический анализ проводили через 5 недель после процедуры брахитерапии. По данным дозиметрического анализа дефектов имплантации микроисточников выявлено не было.

Через 3 месяца после имплантации у всех пациентов выявлено снижение уровня ПСА (в среднем на 87% от исходного). Зарегистрированные в ходе исследования побочные реакции проявлялись в ожидаемых явлениях дизурии 1 степени по классификации RTOG/EORTC. Только у одного из 36 пациентов (2,7%) через месяц после брахитерапии возникла острая задержка мочи, потребовавшая катетеризации мочевого пузыря. В последующем консервативными методами удалось полностью восстановить акт мочеиспускания у данного больного. Проявлений гастроинтестинальной токсичности в группе пролеченных пациентов отмечено не было.

Для улучшения состояния в послеимплантационном периоде пациентам стандартно назначалась антибактериальная терапия, альфа-адреноблокаторы, местное противовоспалительное лечение. Дополнительных методов лечения в ходе проведения исследования не потребовалось.

Результаты статистической обработки измерений уровня ПСА до и через 3 месяца после проведения брахитерапии позволяют утверждать о равноэффективности для брахитерапии микроисточников производства АО «ГНЦ РФ-ФЭИ» и IsoCord производства Eckert&Ziegler BEBIG GmbH (Германия).

Заключение. Полученные в ходе исследования непосредственные результаты показывают ожидаемую клиническую эффективность, безопасность и соответствие международным стандартам отечественных микроисточников I-125 производства АО «ГНЦ РФ – ФЭИ». Отмеченные побочные реакции не превышают результаты данных отечественных и зарубежных специалистов. Недостатков конструкции и качества медицинского изделия в ходе испытаний не выявлено.

Медицинское изделие «Комплект микроисточников на основе радионуклида йод-125» по ТУ 9444-027-08624390-2011 производства АО «ГНЦ РФ-ФЭИ» может быть рекомендовано к использованию в специализированных медицинских учреждениях и клиниках для лечения рака предстательной железы на территории Российской Федерации.

В настоящее время продолжается дальнейшее наблюдение за группой пациентов для оценки отдаленных результатов проведенного лечения.

Создание отечественного программного обеспечения дозиметрического планирования брахитерапии с микроисточниками АО «ГНЦ РФ – ФЭИ»

Кураченко Ю.А.[2], Власова О.П.[1], Авдеенков А.В.[1], Лепилина О.Г.[3]

Место работы: *[1]Акционерное общество «Государственный научный центр Российской Федерации – Физико-энергетический институт им. А.И. Лейпунского»*

e-mail: *ovlasova@ippe.ru*

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

По данным российского Центра информационных технологий и эпидемиологических исследований в области онкологии (МНИОИ им. П. А. Герцена) в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения России в 2014 году рак предстательной железы (РПЖ) стоял на втором месте (14,3%) и впервые был диагностирован у 37 186 человек, в то время как в 2004 году этот показатель составлял всего 15 238 человек. Примерно половина всех впервые диагностированных случаев РПЖ в России относятся к 1 и 2 стадии заболевания, для которых возможно проведение брахитерапии с применением микроисточников (МИ) с йодом-125.

На площадке АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» создано опытное производство отечественных микроисточников с йодом-125, мощностью 50 тыс. МИ в год, рыночная стоимость которых позволит оказывать высокотехнологичную помощь пациентам по квотам.

Актуальность. При проведении брахитерапии РПЖ, клиникам необходимо использовать соответствующее программное обеспечение (ПО) по индивидуальному дозиметрическому планированию. В мире существуют фирмы, разрабатывающие такое ПО для зарубежных микроисточников, однако, во-первых его стоимость слишком высока и каждые 2–3 года клиники должны его обновлять, и во-вторых, отечественные микроисточники, разработанные по индивидуальному проекту ФЭИ, не прописаны ни в одном их них. Таким образом, возникает потребность в разработке отечественного ПО.

Цель. разработка отечественного программного обеспечения для индивидуального дозиметрического планирования при проведении брахитерапии рака предстательной железы микроисточниками с йодом-125.

Материалы и методы. Требования к ПО.

- Программный комплекс должен предоставлять пользователю (лечащему врачу) возможность выполнять планирование операции и осуществлять расчет дозовых нагрузок на органы и ткани пациента при брахитерапии в on-line режиме, при известных ограничениях по времени экспозиции и поглощенной дозе в близлежащих здоровых органах и тканях.
- Исходными данными для данной программы при планировании операции являются томографические снимки (УЗИ, КТ) пораженного органа, соседних с ним органов и заданные пользователем местоположения, активности и геометрические размеры источников ионизирующего излучения.
- В результате расчетов программы пользователь (медицинский физик/радиолог) получает информацию о поглощенной дозе, которую данный пациент приобретет в результате операции брахитерапии.
- ПО должно обеспечивать проведение оптимизационных расчетов для минимизации дозовых нагрузок на близлежащие к простате органы и ткани при создании лечебной дозы облучения в опухоли.
- Программное обеспечение и методика расчета доз должны обеспечить точность расчета и пользовательский интерфейс на уровне используемых систем для клинико-дозиметрического планирования PSID или VARISEED.

Обобщённая последовательность изготовления компонентов ПО, его тестирования и адаптации (создание «бета-версии» ПО) выглядит следующим образом:

1. Моделирование микроисточника ФЭИ и входного файла данных для использования в прецизионных расчётах дозных полей;
2. Изготовление базы данных (на основе прецизионных расчетов) для оперативного расчёта доз при планировании облучения на предоперационном этапе;
3. Изготовление блока ПО, обеспечивающего интерактивную подготовку к операции на основе данных визуализации, планируемой конфигурации дозных терапевтических полей и базы данных;
4. Создание компонента ПО, обеспечивающего автоматическую «сборку» блока облучения и формирование входного файла для прецизионных расчётов в соответствии с выбранной на предоперационном этапе конфигурацией источников;
5. Создание компонента ПО для прецизионных расчётов реальных терапевтических нагрузок (с использованием данных постоперационной визуализации), а также нагрузок на критические органы и ткани пациента;
6. Создание компонента ПО для определения, на основе представительной совокупности типичных сценариев, для определения дозовых нагрузок на персонал при операции, а также нагрузок на окружающих после операции;
7. Всестороннее тестирование ПО на представительном наборе сценариев, имеющих исчерпывающее описание и позволяющих адекватную реконструкцию;
8. Адаптация бета-версии ПО к общим требованиям радиационной безопасности и конкретным рекомендациям медицинского физика/радиолога к режимам предоперационной подготовки, номенклатуре, полноте и формату представления информации на этапах использования ПО;
9. Обеспечение возможности «отчуждения» с последующим освоением ПО посредством обучения персонала;
10. Сопровождение и модернизация ПО.

Микроисточник с йодом-125 (ФЭИ) представляет собой герметично запаянный в титановую капсулу серебряный стержень, покрытый тонким слоем радиоактивного йода-125.

Параметры МИ: длина титановой трубки – 4,5 мм, длина серебряного стержня – 3 мм, диаметр серебряного стержня – 0,5 мм, диаметр трубки – 0,8 мм, толщина – 0,05 мм.

Период полураспада йода-125 равен 59.43 дням. В процессе распада йода-125 выделяется энергия 27.202 (0.406), 27.472(0.757), 30.98(0.202), 31.71(0.0439), 35.492(0.0668) кэВ (фотон на 1 распад). Толщина слоя нанесенной активности микроисточника составила 8*10–3 мкм или 80 Å слоя материала AgI, соответствующего значению нанесенной активности в 1 мКи.

Результаты. Была создана «База данных» двумерных массивов переменных (координата микроисточника, направления на мишень) для прецизионной модели простаты и проведены пробные расчеты с фактическим положением микроисточников для пациента, которому была проведена брахитерапия в МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, в рамках клинических испытаний.

Была создана математическая модель микроисточников производства АО «ГНЦ РФ – ФЭИ» для расчетов с помощью программного комплекса MCNP и получены подробные распределения радиальной функции и функции анизотропии для микроисточника, в сравнение с данными NIST (tg43).

Для расчетов по коду MCNP была создана математическая модель решетки микроисточников для планирования брахитерапии РПЖ.

Заключение. Разрабатываемое отечественное ПО для дозиметрического планирования брахитерапии РПЖ обеспечит возможность проведения широкому кругу больных доступных операций с применением отечественных микроисточников с йодом-125.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Клинические испытания отечественного остеотропного радиофармпрепарата «Фосфорен, 188Re»: радиометрические и дозиметрические исследования

Александрова О.П.[1], Клёпов А.Н.[1], Смолярчук М.А.[2], Кураченко Ю.А.[1], Кочетова Т.Ю.[2], Крылов В.В.[2], Спиченкова О.Н.[2], Каныгин В.В.[3], Давыдов Г.А.[2]

Место работы: *[1]Обнинский институт атомной энергетики – филиал НИЯУ МИФИ; [2]ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздрава РФ, г. Обнинск; [3]Федеральное медико-биологическое агентство России*

e-mail: *oksana-dolya@mail.ru*

Данная разработка представляет результаты комплексных экспериментальных гамма-эмиссионных (планарных и ОФЭКТ) и КТ-исследований больных с метастазами в кости и болевым синдромом, по результатам которых реконструирована динамика активностей нового отечественного остеотропного радиофармпрепарата (РФП)»Фосфорен, 188Re», и дана оценка поглощенных доз (ПД) облучения, формируемых излучением 188Re в ряде критических органах, тканях, и метастазах пациентов, в процессе проведения им (на стадии клинической апробации) паллиативной радионуклидной терапии (РНТ).

На фоне подтверждённого в последние годы ВОЗ неуклонного роста во всем мире числа онкологических больных (также зафиксированного и в России) отмечается прогрессивная доля пациентов с отдаленными метастазами, причём, у [35–85]% из них диагностируются метастазы в кости. Практически все такие пациенты на сегодняшний день признаются неизлечимыми; важно отметить, что у 70% из них развивается болевой синдром, который характеризуется выраженной интенсивностью, неуклонным прогрессированием и резистентностью к проводимым видам традиционной терапии (химио-, и обезболивающей – медикаментозной). В аспекте преодоления традиционных трудностей терапии болевого синдрома при костных метастазах в мировой клинической практике в настоящее время возлагают основные надежды на радионуклидную терапию (РНТ). В настоящем это быстро развивающееся направление предоставляет одно из наиболее высокоэффективных и перспективных методов паллиативного лечения (болевого синдрома) больных с костными метастазами, основанного на использовании остеотропных радиофармпрепаратов (ОРФП), способных с заметным превышением (по сравнению со здоровой костью) накапливаться в костных метастатических образованиях и воздействовать на них своим излучением, в частности, β-излучением. В результате такого облучения, как правило, достигается устойчивый обезболивающий эффект, а во многих случаях – и прямой терапевтический эффект, заключающийся в частичном, или, даже, – полном торможении прогрессирования метастазов, в ряде случаев удаётся достичь полной лучевой стерилизации части метастазов.

В мировой клинической практике активно используются различные ОРФП на основе β-излучателей: 89Sr,153Sm,186Re,188Re,117mSn; и – в последнее время весьма интенсивно – на основе α-излучателей 223Ra, и др. В настоящее время в РФ проходит клинические [1] и сертификационные испытания новый отечественный ОРФП 188Re –КОЭДФ (188Re-гидроксиэтилидендифосфонат; «Фосфорен,188Re», производство Завод «Медрадиопрепарат», ФМБА Минздрав РФ), разработанный в Медицинском радиологическом научном центре им. А. Ф. Цыба (г. Обнинск, В. М. Петриев, В. Г. Скворцов, и соавт.). 188Re характеризуется достаточно жёстким спектром β–излучения (до 2,12 МэВ), что определяет его в качестве весьма эффективного радиотерапевтического агента РНТ; при этом, основная линия γ-излучения 188Re (155 кэВ) позволяет обеспечить качественную регистрацию и визуализацию накопления РФП «Фосфорен,188Re», используя гамма-камеры.

Цель исследований. Чрезвычайно важным компонентом планирования РНТ с ОРФП является корректное определение ПД в критических органах пациентов, что необходимо для предупреждения побочных эффектов (лучевых осложнений) при их лечении ОРФП, в частности, переоблучения красного костного мозга и крови. Наличие аккуратной методики идентификации накопления ОРФП в организме пациента позволяет обоснованно планировать его вводимые максимальные активности, обеспечивать дозиметрически корректное сопровождение и, даже, – корректную, радиобиологически выверенную, оценку эффективности проводимой РНТ. Апробация такой методики – цель настоящего исследования.

Материалы и методы. Для последующей оценки ПД в ряде критических и поражённых органов и тканей больных с метастазами в кости (11 чел.) было проведено комплексное экспериментальное изучение кинетики активностей ОРФП в их организме. С этой целью, на ОФЭКТ-камере «e.cam+ Signature Series (Siemens)» были проведены повремённые (т. е., несколько точек измерений в течение 3–4 суток после введения ОРФП) планарные сцинтиграфические исследования больных, с введенными им терапевтическими активностями РФП «Фосфорен, 188Re» в величинах [2–3]ГБк. В то же время, этим больным было проведено одно гамма-эмиссионное томографическое (и одно КТ-) исследование на ОФЭКТ/КТ-камере «BrightViewXCT (Philips)», в целях уточнения параметров объёмного распределения РФП в изучаемых органах и их метрологических характеристик. Процесс определения содержания РФП в изучаемых органах опирался на разработанную ранее, [2], В-воксельную методику моделирования объёмных областей интереса, в рамках там же предложенной планарной технологии идентификации по-В-воксельных значений активностей [2]. Необходимый здесь параметрический набор по-В-воксельных факторов поглощения-рассеяния гамма-линии 188Re на сцинтиграфическом изображении был получен посредством серии фантомных экспериментов, реализованных на обеих ОФЭКТ-сканерах; при этом был использован стандартный тканеэквивалентный фантом из материала RW3. Расчёт ПД в критических органах и костных метастазах пациентов производился в соответствии с MIRD-технологией (в части дозиметрии ОРНТ).

Результаты. Путём представленной технологии обработки [2] срезов совмещённых ОФЭКТ/ КТ-изображений областей интереса были определены данные повремённой кинетики ОРФП пациентов в областях: здоровой и поражённой метастазами кости, почек, мочевого пузыря, мягкой ткани. Типичный уровень ПД, реализуемых в метастазах и критических органах пациентов, иллюстрируют результаты, полученные для пациента Л.А.П., и представленные в таблице.

Таблица. Поглощённые дозы в критических органах и метастазах пациента Л.А.П. (Гр)

Кровь	Метастаз в бедренной кости	Метастаз в поясничном позвонке (L-3),	Здоровая кость	
			Красный костный мозг	Эндостальный слой трабекулярной кости
1.9	10.4	4.2	0.26	0.19

Т.о., ПД в критических органах не превышают допустимых значений: ПД в красном костном мозге меньше предельно допустимой (ПДПД=2.5 Гр) в 10 раз, в эндостальном слое костной

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

поверхности – в 40 раз (ПДПД=7.5 Гр); ПД в крови составила 1.9 Гр, что меньше ПДПД = ([2–2,5] Гр по разным данным).

Литература:

1. Крылов В.В., Кочетова Т.Ю. Радионуклидная терапия 188Re-гидроксиэтилидендифосфонатом в лечении больных с метастазами в кости/мед. радиология и радиационная безопасность, т. 59, № 6, 2014. с. 54–62.
2. Александрова О.П. «Методы идентификации активностей и определение поглощенный доз при проведении радионуклидной терапии костных метастазов с РФП на основе 153Sm» / Дис. к. ф. – м. н., 2011, – 157 с.

Мутации в гене TP53 – независимый прогностический фактор высоко агрессивной В-клеточной лимфомы («high grade B-cell lymphoma»)

Мисюрина А.Е.[1,2], Мисюрин В.А.[2,3], Мисюрин А.В.[2,3], Ковригина А.М.[1], Кравченко С.К.[1], Барях Е.А.[4], Магомедова А.У., Пушкова Е.Н.[2], Финашутина Ю.П.[2]

Место работы: *[1]ФГБУ ГНЦ МЗ РФ, г. Москва; [2]ООО «Генотехнология», г. Москва; [3]ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина МЗ РФ, г. Москва; [4]ГКБ№ 52, г. Москва*

e-mail: *anna.lukina1@gmail.com*

Введение. Мутации в гене TP53 приводят к блокированию апоптоза в клетках и возникновению в них дополнительных онкогенных событий. Доказано, что мутации в гене TP53 оказывают негативное влияние на прогноз больных как с соматическими опухолями, так и больных лимфомами, в частности В-клеточным хроническим лимфолейкозом, диффузной В-крупноклеточной лимфомой. Тем не менее, не ясна роль мутаций в гене TP53 при высоко агрессивных В-клеточных лимфомах («high grade B-cell lymphoma») в сочетании с другими генетическими нарушениями.

Материалы и методы. За период наблюдения (медиана наблюдения 29,1 мес (6,3–99,8)) в ФГБУ ГНЦ МЗ РФ получали лечение 23 пациента с установленным диагнозом высоко агрессивной В-клеточной лимфомы; соотношение мужчин и женщин составило 1:2,3. Медиана возраста – 49 (30–76) лет. В данной группе пациентов реаранжировка гена c-MYC выявлена у 17 (74%) больных. У 7 пациентов был диагностирован double-hit вариант лимфомы (DHL); у 5 выявлена транслокация с участием локуса гена c-MYC и транслокация с участием локуса гена BCL2 (MYC+/BCL2+), у двух больных – MYC+/BCL6+. 11/23 (48%) больных имели double-expressor (DE) вариант лимфомы (коэкспрессия MYC≥40% и BCL2≥50%). 19 (82%) пациентов относились к группе высокого и промежуточно высокого риска согласно международному прогностическому индексу (МПИ). 16 пациентов проходили лечение по протоколу ЛБ-М-04 с ритуксимабом, 5 – R-(DA)-EPOCH, два – R-CHOP-21. В 5 случаях была выполнена трансплантация аутологичных стволовых клеток крови.

Секвенирование методом Сэнгера проводилось для выявления мутаций в экзонах 5–8, кодирующих ДНК-связывающий домен гена TP53 на материале ДНК, выделенной из парафиновых блоков биоптатов опухоли («Extra DNA» kit, ООО «Генотехнология»). Праймеры к гену TP53 были синтезированы «Evrogene» на основании данных о нуклеотидных последовательностях, доступных онлайн (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/). Для оценки влияния на общую выживаемость (ОВ) и время до прогрессирования заболевания (time to progression, TTP) таких факторов, как наличие мутации в гене TP53 (TP53mut), транслокация с участием локуса гена c-MYC (MYC-R), DHL, DE-лимфома, пол, вариант терапии проведен однофакторный событийный анализ (критерий Каплана-Мейера, логранговый тест) и многофакторный дисперсионный и Кокс-регрессионный анализ (STATISTICA 10).

Результаты. Мутации в гене TP53 выявлены в 8 (35%) случаях: c.535C>T 45,6% p.H179Y, c.524G>C15,6% p.R175P, c.743G>A 75,6% p.R247Q, c.487T>A 25,2% p.Y163N, c.824G>A 75% p.C275Y, c.713G>A 87,7% p.C238Y, c.745A>G 31,9% p.R249G, c.639A>G 41,8% p.R213R. При однофакторном (рис. № 1) и многофакторном анализе пациенты с TP53mut имели худшие результаты лечения в сравнении с пациентами без мутаций TP53: медиана ОВ больных с TP53mut составила 6,2 мес (0,7–9,5) против 25,5 мес (0,7–99,8) у больных без мутаций TP53, p=0,004. Больные с TP53mut имели более короткое время до прогрессирования заболевания в сравнении с пациентами без мутаций TP53: медиана TTP составила 3,5 мес (0,7–9,5) против 23,1 мес (0,7–99,8), соответственно, p=0,027).

При многофакторном анализе double-hit статус также оказывал негативное влияние на ОВ (p=0,022), но с меньшей статистической значимостью, чем фактор TP53mut. Выявление реаранжировки гена c-MYC, DE-лимфома и вариант терапии не оказывали статистически значимого влияния на показатели ОВ и TTP при многофакторном анализе. Негативный эффект TP53mut, вероятнее всего, реализуется при наличии дополнительного фактора – транслокации с участием гена c-MYC (7/8 пациентов с TP53mut имели MYC-R, 2 из 8 – DHL).

Заключение. Определение мутаций в ДНК-связывающем домене гена TP53 является важным и необходимым этапом диагностики высоко агрессивных В-клеточных лимфом наряду с определением реаранжировок генов c-MYC, BCL2, BCL6. Мутации в гене TP53 – значимый фактор прогноза у больных высоко агрессивными В-клеточными лимфомами, оказывающий негативное влияние на ОВ и вероятность прогрессирования заболевания.

Прогностическое значение позитронно-эмиссионной терапии на различных этапах лечения лимфомы Ходжкина

Медведовская Е.Г.[1], Леонтьева Е.А.[1], Тумян Г.С.[1], Демина Е.А.[1], Рябухина Ю.Е.[1], Профатило И.В.[2], Ньяшин В.Е.[2], Строяковский Д.Л.[2], Трофимова О.П.[1], Сотников В.М.[3], Оджарова А.А.[1], Долгушин М.Б.1, Мухортова О.В.[4], Асланиди И.П.[4], Османов Е.А.[1]

Место работы: *[1]ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва; [2]Московская городская онкологическая больница № 62 ДЗМ; [3]ФГБУ РНЦРР Минздрава России, г. Москва; [4]ФГБУ НЦССХ им. А.Н. Бакулева Минздрава России, г. Москва*

e-mail: *gaytum@mail.ru*

Цель. В целом ряде исследований, проведенных в последнее десятилетие, было показано прогностическое значение позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), выполненной у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) в процессе лечения с использованием «золотого стандарта» – программы ABVD, или по его окончании. Целью этой работы было изучение прогностического значения ПЭТ на различных этапах лечения больных с распространенными стадиями ЛХ с использованием интенсивной программы химиотерапии EA(50)COPP-14.

Материалы и методы. В 2009–2016 гг. 158 больных с распространенными стадиями ЛХ получили лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ и в Московской городской онкологической больнице № 62 ДЗМ по протоколу ЛХМо-

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

сква 1–3: 6 циклов интенсивной полихимиотерапии по схеме EA(50)COPP-14 + лучевая терапия (ЛТ) на остаточные конгломераты лимфатических узлов более 2,5см. Мужчин было 44%, женщин 56%, медиана возраста 29 лет (от 15 до 57 лет). Медиана наблюдения 31 месяц (4–84 мес). В соответствии с критериями протокола ЛТ проведена 113 больным (72%). Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) до лечения выполнена 85 больным (54%), промежуточная ПЭТ после 2 или 3 циклов (ПЭТ 2) – у 70 больных (44%), после 6 цикла (ПЭТ 6) – у 59 (37%) больных.

Результаты. Эффективность программы ЛХМосква 1–3 во всей группе больных оказалась очень высокой: 3-летняя выживаемость до прогрессирования (3-ВБП) составила 89%, общая выживаемость (ОВ) – 96%. Позитивные результаты ПЭТ имели важное прогностическое значение на всех этапах лечения и позволили выделить группу больных с неблагоприятным течением ЛХ.

По данным ПЭТ признаки метаболической активности опухоли после 2 циклов химиотерапии (ПЭТ 2-поз) выявлены у 8 из 70 (11%) больных, результаты ПЭТ 2 были негативными (ПЭТ 2-нег) у 62 (89%) больных. Независимо от результатов ПЭТ 2 всем больным было продолжено лечение интенсивными циклами EA(50)COPP-14 в запланированном объеме. В группе ПЭТ 2-поз больных 3-ВБП составила 75%, а в группе ПЭТ 2-нег оказалась статистически значимо выше – 93% (p=0,03). В группе больных ПЭТ 2-нег консолидирующая ЛТ проведена 47 больным и не проводилась у 15, при этом отдаленные результаты терапии не различались: 3-ВБП 97% и 92% соответственно (p=0,4). В группе ПЭТ 2-поз ЛТ проведена всем больным, но 3-ВБП оказалась значимо хуже и составила 75%.

Позитивные результаты ПЭТ 6 также имели важное неблагоприятное прогностическое значение – патологическое накопление радиофармпрепарата в остаточной опухоли после 6 циклов химиотерапии сохранилось у 5 из 59 (8%) больных, и 3-ВБП в этой группе не превышала 27% (медиана 12 месяцев). В то же время негативные результаты ПЭТ констатированы у 54 больных, 3-ВБП составила 85% (медиана не достигнута при длительности наблюдения до 84 мес), p<0,0001. Таким образом, выполнение ПЭТ после окончания химиотерапевтического этапа у больных с распространенными стадиями ЛХ позволило выделить группу больных с крайне неблагоприятным прогнозом. В группе ПЭТ 6-нег ЛТ проведена 38 больным и 17 больным – не проводилась, 3-ВБП составила 83% и 55%, соответственно (p=0,002).

Заключение. Использование программы 6 циклов EA(50) COPP-14+ЛТ демонстрирует высокую эффективность у больных с распространенными стадиями ЛХ.

Прогностическое значение ПЭТ сохраняется на всех этапах лечения заболевания. Позитивные результаты как ПЭТ 2, так и ПЭТ 6 являются неблагоприятным фактором риска даже у больных, получивших лучевую консолидацию. В то же время, ценность негативных данных ПЭТ 2 выше, чем ПЭТ 6. Отказ от ЛТ по результатам ПЭТ 2-нег не отражается на течении заболевания, в то время, как отдаленные результаты терапии хуже, если облучение не проводится у ПЭТ 6-нег больных. Учитывая молодой возраст больных, хорошие перспективы отдаленной выживаемости наиболее острым становится вопрос снижения поздней токсичности лечения, и в частности, определения группы больных, у которых отказ от ЛТ не приведет к снижению общей эффективности лечения. Критерием для выбора этой группы больных при распространенных стадиях ЛХ могут стать негативные результаты ПЭТ 2.

Сохранение метаболической активности опухоли после завершения лекарственного этапа терапии (ПЭТ 6-поз) ассоциируется с крайне неблагоприятным течением заболевания.

Опыт лечения больных первичной медиастинальной В-крупноклеточной лимфомой (ПМВКЛ)

Терехова А.Ю., Павлов В.В.

Место работы: *МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, г. Обнинск, Россия*

e-mail: *aterekhova2014@yandex.ru*

В связи с относительной редкостью ПМВКЛ терапевтические подходы, позволяющие добиться полного излечения большинства больных, изучены недостаточно. Отсутствует единое мнение относительно преимущества использования определенных схем химиотерапии. В целях улучшения результатов лечения обсуждается вопрос о возможности интенсификации режимов химиотерапии на этапе индукции, использовании таргентной терапии, необходимости применения лучевой терапии на консолидирующем этапе лечения.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности и переносимости различных режимов химиотерапии на этапе индукции в схеме комбинированного лечения больных ПМВКЛ.

Материалы и методы. В работе проанализированы клинические данные 21 пациента с диагнозом ПМВКЛ получивших лечение в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ в период с 2007 по 2016 год. В исследование было включено 12 (57%) женщин и 9 (43%) мужчин. Возраст больных колебался от 16 до 52 лет, медиана составила 31 год. Диагноз во всех случаях был установлен на основании гистологического и иммуногистохимического исследований. Стадирование проводилось в соответствии с классификацией Ann-Arbor. С целью установления распространенности опухолевого процесса перед началом лечения и оценки ответа все пациенты проходили обследование включающие: ультразвуковое исследование, компьютерную томографию, трепанобиопсию подвздошных костей. Ведущим клиническим проявлением заболевания был синдром сдавления верхней полой вены, который определялся у 7 пациентов (34%). Распределение по стадиям было следующим: у 3 (14%) была установлена I стадия болезни, у 13 (62%) – II, с III стадией 2 пациента (10%), с IV стадией было 3 пациента (14%). Инфильтрация легких по прилежанию была выявлена у 17 пациентов, прорастание перикарда диагностировано у 13 больных, плевры – у 15, магистральных сосудов – у 9. Тромбоз сосудов системы верхней полой вены был обнаружен – у 3, прорастание мягких тканей грудной стенки – у 4 пациентов, поражение селезенки – у 2, печени – у 1. На момент установления диагноза у 12 в средостении определялось массивное (bulky) опухолевое образование. 9 пациентов получили лечение по программе R-NHL-BFM 90 (проведено от 1 до 6 курсов, медиана 4 курса); 10 пациентов по программе R-CHOP количество проведенных курсов от 1 до 8 (медиана 6 курсов); 2 пациентам было начато лечение по схеме CHOP без введения ритуксимаба (всего 1 курс). Больным с первично-резистентным течением заболевания, проводилась ХТ 2-й линии по различным программам. В зависимости от ответа на химиотерапию количество курсов составило от 1 до 6. Всем пациентам через 3–4 недели после завершения химиотерапевтического этапа лечения при достижении полного или частичного ответа (n=16), осуществлялась консолидирующая лучевая терапия на резидуальные опухолевые очаги. Разовая очаговая доза облучения составила 2Гр, суммарная очаговая доза от 30 до 36 Гр.

Результаты. Из 9 пациентов, получавших химиотерапию по схеме R-NHL-BFM 90, после ее завершения полный/частичный ответ был достигнут у 7 пациентов. В 2 случаях констатировано прогрессирование заболевания; у одного пациента после 1 блока (из-за развития токсичности дозы

химиопрепаратов были редуцированы), у второго пациента прогрессирование было установлено после двух блоков, оба погибли: один от прогрессирования, второй от гнойного менингита на фоне прогрессирования заболевания. Таким образом, частота объективного ответа на терапию R-NHL-BFM 90 составила 78% (7 из 9 больных). После курса R-CHOP, достигнут полный/частичный ответ у 9 человек из 10, у 1 пациента зафиксировано прогрессирование после 6 циклов, в настоящий момент проводится терапия 2 линии. Одна пациентка выбыла из-под наблюдения после завершения химиотерапевтического этапа лечения. Частота объективного ответа на терапию R-CHOP составила 90% (9 из 10 больных). У 2 пациентов, после одного курса по схеме CHOP было установлено прогрессирование. У одного пациента удалось достичь ремиссии на терапии 2 линии (схема R-NHL-BFM 90), другому проводится терапия 2 линии. На завершающем этапе лечения 16 пациентам осуществлялась консолидирующая лучевая терапия на очаги поражения. Таким образом, по окончании всей программы лечения из 21 пациента, включенного в исследование, ремиссия была достигнута у 16 (76%). После завершения полной программы лечения, рецидивы зафиксированы у трех пациентов. В одном случае рецидив развился в ближайшие сроки (6 месяцев), после завершения программы R-NHL-BFM 90, пациентка погибла от прогрессирования; 2 рецидив развился ч/з 31 месяц после завершения лечения по программе R-CHOP, третий ч/з 13 месяцев после завершения 2 линии химиотерапии NHL-BFM 90. На момент анализа при медиане наблюдения 34 месяца под наблюдением остаются 17 пациентов. Общая трехлетняя выживаемость 86%. Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила 82%. Бессобытийная выживаемость 67%.

Заключение. Таким образом, при использовании в качестве терапии первой линии при ПМВККЛ режимов R-CHOP /R- NHL-BFM, полная/частичная ремиссия достигнута у 76% больных. В нашем исследовании не показано преимущества более токсичной схемы химиотерапии R-NHL-BFM 90 перед схемой R-CHOP.

Регуляция аутофагии увеличивает цитотоксичность темозоломида и индуцирует арест клеточного цикла на клеточных линиях меланомы in vitro

Рябая О.О.[1,2], Иншаков А.Н.[1], Хоченкова Ю.А.[1], Хоченков Д.А.[1]
Место работы: *[1]ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва; [2]ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, г. Москва*
e-mail: *oxa2601@yandex.ru*

Цель. Аутофагия – процесс утилизации клетками собственных органелл для сохранения жизнедеятельности – активирована во многих линиях меланомы человека. Ингибирование аутофагии является одним из перспективных направлений для повышения эффективности противоопухолевой химиотерапии больных меланомой. Целью нашей работы было изучение влияния ингибиторов аутофагии – хлорокина (CQ) и LY-294002 (LY) – на цитотоксическое действие темозоломида (TMZ), на клеточных линиях меланомы человека и исследование роли статуса гена B-RAF в клетках в эффективности комбинации TMZ с ингибиторами аутофагии.

Материалы и методы. Все эксперименты были проведены на клеточных линиях меланомы Mel MTP, Mel Z, Mel IL, полученных от пациентов РОНЦ им. Н.Н. Блохина, с разным исходным статусом гена B-RAF. Эффективность совместного действия TMZ с CQ или LY определяли MTT тестом. Количественным критерием цитотоксичности служил индекс IC50. Изменение экспрессии аутофагии под действием комбинированной терапии исследовали иммуноцитохимически и методом вестерн-блоттинга с использованием антител к маркеру аутофагии LC3B. Количество апоптотических клеток оценивали методом двойного окрашивания Аннексином V/7-ADD на клеточном анализаторе Muse Cell Analyzer (Merck Millipore). Клеточный цикл анализировади методом проточной цитометрии. Статистическая обработка результатов 3 независимых экспериментов проводилась с использованием программного обеспечения GraphPad Prism 5.0. Статистически достоверным считались результаты с $p<0.05$.

Результаты. Из 3 исследованных клеточных линий меланомы 2 имели мутацию B-RAFV600 (Mel Z, Mel IL), а 1 была B-RAFWT (Mel MTP). В предварительных экспериментах была определена величина IC50 препаратов TMZ, CQ и LY для всех линий меланомы. Влияние ингибиторов аутофагии на цитотоксичность TMZ исследовали в условиях преинкубации клеток в течение 1 часа с максимально нетоксическим дозами CQ (20 мкМ) и LY (5 мкМ), выбрав нетоксическую концентрацию TMZ (100 мкМ). Показано, что оба ингибитора аутофагии усиливают действие TMZ, приводя к увеличению гибели меланомных клеток в среднем на 20% в равной степени как в случае наличия мутации B-RAFV600, так и при B-RAFWT. Исследование клеточной гибели показало, что в присутствии CQ количество апоптотических клеток увеличивалось лишь в случае B-RAFWT линии (6.2% vs 13.6%), но не изменялось для линий B-RAFV600 по сравнению с монотерапией TMZ. LY не влиял на апототическую гибель клеток. CQ синергично увеличивал TMZ-зависимый арест клеточного цикла, приводя к увеличению популяции G0/G1 в B-RAFV600 линиях, но не влиял на линию с диким типом гена. При ко-инкубации клеток с TMZ и LY, ингибитором PI3K, был показан аналогичный эффект. Было показано, что комбинированное действие TMZ и CQ или LY приводит к увеличению пунктата белка LC3B на аутофагосомах и повышенной экспрессии этого же маркера по сравнению препаратами в монорежимах.

Заключение. Мы изучили комбинационный эффект TMZ и LY или CQ. Преинкубация клеток меланомы с CQ или LY приводила к усилению их химиочувствительности к TMZ на клеточных линиях как B-RAFWT, так и B-RAFV600. Добавление LY и CQ в равной степени увеличивало G0/G1 популяцию в мутантных клетках клетках, но не влияло на дикий тип. Поскольку уровень апоптотических клеток не изменялся, мы предположили, что клеточная гибель идет по пути аутофагии. Анализ активации аутофагии показал повышенную экспрессию маркеров аутофагии под действием комбинированной терапии клеток. Таким образом, аутофагия вовлечена в увеличение цитотоксичности TMZ при комбинации с CQ или LY. Процесс аутофагии является необходимым для поддержания клетками энергетического баланса и его инактивация на различных этапах может быть новой перспертивной мишенью в борьбе с меланомой. Работа поддержана грантом РНФ № 14–35–00107 от 17.09.2014

МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ

Исследование экзосомальных микроРНК в плазме крови у пациентов с меланомой, в том числе находящихся в стойкой ремиссии

Чебанов Д.К.[1], Абрамов А.А.[1], Михайлова И.Н.[2]
Место работы: *[1]ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов»; [2]ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России*
e-mail: *chebanov.dk@gmail.com*

Цель. поиск эпигенетических маркеров, предназначенных для раннего выявления меланомы, прогноза злокачественного перерождения невусов, определения риска инвазии меланомы, мониторинга эффекта проводимой терапии с целью подбора оптимальной схемы лечения. Для этого исследовались профили микроРНК, содержащихся в экзосомах, выделенных из плазмы крови.

МикроРНК – это регуляторные РНК длиной около 20 нуклеотидов, регулирующие до 80% генов, при этом обладающие тканеспецифичностью. Уровень микроРНК при патологических процессах в клетках изменяется, а сами микроРНК можно обнаруживать в плазме крови. При онкологических заболеваниях уровень специфичных микроРНК может коррелировать с эффективностью лечения и течением заболевания, а присутствие ряда микроРНК в плазме крови делает их потенциальными маркерами мониторинга заболевания и его прогноза, а в перспективе – подбора адекватной терапии. Тем не менее, как показано в современной литературе, при онкологическом заболевании имеет место значительное увеличение количество экзосом в крови. Это может косвенно говорить о том, что с помощью экзосом происходит как злокачественная трансформация клеток, так и последующая регуляция экспрессии генов в клетках опухоли. Поэтому микроРНК, переносимые экзосомами, могут оказаться значительно более специфичными применительно к исследованию закономерностей онкологических заболеваний.

Экзосомы – это частицы (30–100 нм), состоящие из билипидной оболочки и со- держащие внутри мРНК, микроРНК и белки, которые выполняют, таким образом, функции информационного межклеточного взаимодействия за счет адресной доставки информации и веществ к лизосомам и плазматическим мембранам других клеток. Экзосомы выделяются при экзоцитозе поздних эндосом всеми клетками организма. Конкретный состав экзосом уникален и зависит от типа клеток, в которых они образуются.

В результате анализа данных литературы были подобраны следующие 17 микроРНК: hsa-miR-214–3p, hsa-miR-199a-3p, hsa-miR-155–5p, hsa-miR-19a-3p, hsa-miR-149–5p, hsa-miR-221–3p, hsa-miR-222–3p, hsa-let-7a-5p, hsa-let-7b-5p, hsa-miR-24–3p, hsa-miR-106a-5p, hsa-miR-211–5p, hsa-miR-21–5p, hsa-miR-137, hsa-miR-145–5p, hsa-miR-34a, hsa-miR-17–5p, специфичные для меланомы. В перечень исследуемых микроРНК включались как тотальные микроРНК (выделяемые из плазмы крови напрямую), так и экзосомальные, содержащиеся в экзосомах и выделяемые из них. Задачей нашей работы было провести выделение перечисленных микроРНК из плазмы крови и из экзосом, и, оценив уровни и найдя корреляции с клиническими проявлениями заболевания, сформировать панель маркеров.

Материалы и методы. В работу взяли 40 образцов крови, из которых 20 от пациентов с меланомой, получающих курс лечения, 14 от людей, которым был поставлен диагноз «меланома», но признаки заболевания отсутствуют длительное количество времени (от 5 до 15 лет), а также 6 – от здоровых людей (контрольная группа). Кровь брали в объеме 2,5 мл в пробирку с ЭДТА, после чего проводили центрифугирование при 5 000 оборотах в течение 10 минут на центрифуге. Выделение экзосом проводили при помощи наборов miRCURY Exosome Isolation Kit. Выделение микроРНК из плазмы крови проводили по стандартному протоколу на наборе miRCURY RNA Isolation Kit – Biofluids, выделенную тотальную микроРНК сразу же подвергали обратной транскрипции на наборе Universal cDNA Synthesis Kit II. Полученный материал замораживали на –20 С или брали для проведения ПЦР в реальном времени на наборе ExiLENT SYBR Green Master Mix Kit с праймерами на специфические микроРНК.

Результаты. В результате исследования, уровень большинства взятых в работу микроРНК удалось опередить у всех образцов. По итогам сопоставления с историями болезни выявлен ряд строгих закономерностей, по которым можно сделать вывод о специфичности ряда экзосомальных и тотальных микроРНК по отношению к агрессивности протекания заболевания, успешности тактики лечения, и характеру иммунного ответа организма.

Заключение. Показана принципиальная возможность выделения и анализа микроРНК из экзосом и плазмы крови у пациентов с меланомой. Сформирована панель эпигенетических маркеров, которая после дополнительных исследований может применяться для подбора терапии и контроля ее эффективности, а также прогноза злокачественных трансформаций.

Для дальнейшей работы и возможности применения тест-системы в клинической практике необходим набор дополнительного биологического материала. Исследования продолжаются.

Подногтевая меланома: самая опасная форма меланомы

Мяснянкин М.Ю.
Место работы: *ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации*
e-mail: *oncologmisha@gmail.com*

Подногтевая меланома (ПМ) – редко встречающееся заболевание, которое по данным литературы практические не изучалось в России, а зарубежом представлено ограниченным числом публикаций и не обнаружено ни одного рандомизированного исследования по этой проблеме. Диагноз ПМ на поздних стадиях устанавливается без особого труда. Диагностика на ранних стадиях весьма затруднена. ПМ необходимо дифференцировать в большинстве случаев с грибковым поражением ногтевого ложа (онихомикозом), панарицием, подногтевой и подэпидермальной гематомой, бородавкой, кавернозной тромбированной гемангиомой, невусом. Таким образом, все аспекты, касающиеся как своевременной диагностики, так и клинического течения, прогноза и эффективности лечения ПМ представляются актуальными для проведения комплексного исследования с целью оптимизации лечения больных ПМ.

Цель. Выявление клинических и морфологических особенностей подногтевой меланомы, позволяющих оптимизировать диагностику, лечение и прогнозирование заболевания.

Материалы и методы. В настоящем исследовании проанализирована база данных НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, включающая информацию о 2500 больных ЗМК, проходивших лечение в период с 1991 по 2015 гг. Исследован архивный материал лаборатории патологической анатомии НИИО. В соответствии с целью и для решения поставленных задач в данное исследование и анализ включены 445 больных меланомой кожи верхней и нижней конечностей. Из них 40 радикально прооперированных с морфологически под-

МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ

твержденным диагнозом «подногтевая меланома». Сравнительный анализ отдаленных результатов лечения проведен с группой из 405 больных первичной меланомой кожи конечностей, а так же с группой из 46 пациентов с локализацией меланомы только на коже кистей, пальцев рук, стоп, пятке и пальцев ног. Распределение больных по половозрастному составу, морфологическим характеристикам опухоли и стадии были идентичными.

Результаты. Удельный вес оперированных больных ПМ за период с 1991 по 2015 г. составил 1,6% (40 из 2500 больных). Наиболее важными клинико-морфологическими особенностями, характеризующими ПМ, являются значительная длительность анамнеза (у большинства пациентов от 1 до 3 лет), появление опухоли de novo (80%), патогномоничный признак Хатчинсона (32,5%), локализация новообразования преимущественно на пальцах нижних конечностей (75,5%), преимущественное поражение ногтевой фаланги больших пальцев (72,5%), преобладание акрально-лентигинозного типа (67,5%) и беспигментных форм (42,5%) опухоли, IV уровень инвазии по Кларку (57,5%) и средняя толщина опухоли по Бреслоу 5,5 мм. Основными факторами прогноза заболевания являются возраст пациентов, уровень инвазии опухоли по Кларку, изъязвление эпителия, поражение опухолью кости фаланги, любое прогрессирование заболевания. Алгоритм своевременной диагностики должен быть основан на комплексной оценке анамнестических, клинических данных и на результатах морфологического исследования. Общий показатель 5-летней выживаемости после хирургического лечения больных ПМ составил 47%, 10-летней выживаемости – 20%. Показатель 5-летней опухоль-специфической выживаемости больных ПМ безотносительно стадии составил 37%, при этом 10-летний рубеж пережили 18% больных. Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости больных ПМ безотносительно стадии составил 40%.

Сравнительный анализ результатов 5-летней выживаемости пациентов при выполнении ампутации на уровне средней трети средней фаланги пальца или при выполнении экзартикуляции всего пальца в плюсне-(пястно) фаланговом суставе статистически достоверные различия не показал (52% (медиана 72±20 мес.) против 29% (медиана 41±4 мес.), p=0,4). Этот факт дает нам основания рекомендовать ампутацию на уровне средней трети средней фаланги пальца как операцию выбора при ПМ.

Заключение.

1. У больных ПМ имеет место худший прогноз заболевания по сравнению с больными меланомой кожи верхних и нижних конечностей (p=0,0001).
2. Операцией выбора при локализованной ПМ является ампутации на уровне средней трети средней фаланги пальца. Выполнение этой операции максимизирует функциональную способность конечности и улучшает тем самым качество жизни пациента.
3. Если в течение двух месяцев клинически нельзя исключить ПМ, то должна быть выполнена биопсия измененного участка вплоть до краевой резекции ногтевой пластины с матриксэктомией.
4. Наиболее важными прогностическими факторами прогноза при хирургическом лечении ПМ являются: возраст, уровень инвазии опухоли по Кларку, изъязвления эпителия, поражение опухолью кости фаланги, прогрессирование ПМ.
5. Первичные опухоли, соответствующие по своим характеристикам ПМ, обладают высокой биологической агрессивностью, которая проявляется в прогрессировании заболевания. Это определяет более тщательное и углубленное наблюдение пациентов.

Минимальная остаточная болезнь при увеальной меланоме: исследование прогностической значимости

Зарецкий А.Р.
Место работы: *ИБХ им. акад. М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН*
e-mail: *a-zaretsky@yandex.ru*

Цель исследования. Разработать технологию оценки остаточной болезни в биологических жидкостях пациентов с локализованной увеальной меланомой и оценить информативность теста на остаточную болезнь в качестве фактора прогноза.

Материалы и методы. На первом этапе исследования разрабатывали методику детекции небольших фракций ДНК с мутациями в «горячих точках» генов GNAQ и GNA11 на фоне избытка ДНК без мутаций. В качестве контрольных образцов использовали референсные панели ДНК фирмы Horizon Dx (США), а также образцы опухолевой ткани с верифицированными мутациями в этих генах. На втором, ретроспективно-проспективном этапе проверяли пригодность разработанной методики для детекции соответствующих мутаций в циркулирующей ДНК плазмы крови пациентов с метастатической увеальной меланомой. На третьем, проспективном этапе исследования проводили поиск мутаций в циркулирующей ДНК плазмы крови у пациентов с локальными стадиями увеальной меланомы до и после условно радикального хирургического лечения. Циркулирующую ДНК консервировали в цельной крови с помощью набора «ПлазмаПротект ДНК» (ООО «Номотек», Россия) и выделяли с помощью набора «QiaAmp Circulating Nucleic Acids Kit» (Qiagen, Германия). Опухолевую ткань пациентов тестировали на мутации в «горячих точках» генов GNAQ и GNA11 по стандартным протоколам, после чего образцы циркулирующей ДНК каждого пациента тестировали именно на мутацию, выявленную в его опухоли. Параллельно оценивали молекулярные факторы прогноза, а именно мутации в «горячих точках» генов SF3B1 и EIF1AX, экспрессию белка BAP1 и патогенные варианты в промоторной области гена TERT.

Результаты. Нами был успешно разработан метод детекции 4 основных мутаций в «горячих точках» генов GNAQ и GNA11, соответствующих аминокислотным заменам p. Gln209Pro и p. Gln209Leu. Чувствительность метода составила 3–5 копий, избирательность – 0,1%-0,05% в зависимости от типа мутации, что не уступает показателям метода цифровой ПЦР, считающегося «золотым стандартом» для подобных задач. Пилотное тестирование на образцах 5 пациентов показало возможность детекции мутаций опухолевого происхождения в циркулирующей ДНК плазмы крови пациентов как с метастатической, так и с локализованной увеальной меланомой. Второй и третий этапы исследования продолжаются. В докладе будут показаны результаты второго этапа и подведены промежуточные итоги по третьему этапу.

Выводы. Мутации опухолевого происхождения в плазме крови пациентов с увеальной меланомой могут быть использованы как маркер минимальной остаточной болезни. Опухолевая ДНК может быть обнаружена в крови пациентов с локальными стадиями увеальной меланомы, что говорит о нарушении гематоофтальмического барьера и, возможно, о начальном этапе гематогенной диссеминации опухоли. Прогностическая значимость этого явления будет установлена в ходе проводимого нами проспективного исследования.

УВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Чтобы получать журнал «Злокачественные опухоли» (Malignant Tumours) по почте, оформите подписку в ближайшем почтовом отделении.

Для удобства вы можете вырезать бланк заказа, представленный на этой странице, или распечатать его прямо с сайта www.malignanttumours.org

Подписной индекс в каталоге «Газеты. Журналы»
ОАО Агентство «Роспечать» — **71159**

Стоимость одного журнала по подписке может различаться в зависимости от региона и условий доставки. Более подробную информацию можно получить в вашем почтовом отделении.

Среди членов Российского общества клинической онкологии журнал распространяется бесплатно.

Федеральное государственное унитарное предприятие "ПОЧТА РОССИИ" **Ф СП - 1**

Бланк заказа периодических изданий

АБОНЕМЕНТ На газету / журнал **7 1 1 5 9** (индекс издания)

«Злокачественные опухоли» (наименование издания)

Количество комплектов

На **20**__ год по месяцам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

Куда _____ (почтовый индекс) _____ (адрес)

Кому _____

Линия отреза

П В	место	литер

ДОСТАВОЧНАЯ КАРТОЧКА **7 1 1 5 9** (индекс издания)

На газету / журнал **«Злокачественные опухоли»** (наименование издания)

стоимость	подписки	руб. коп.	Количество комплектов
	каталожная	руб. коп.	
	переадресовки	руб. коп.	

На 20__ год по месяцам

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12

			Город
			село
почтовый индекс			область
			Район
код улицы			улица
дом	корпус	квартира	Фамилия И.О.

ISSN 2224-5057

Международный ежеквартальный научно-практический журнал по онкологии.
Журнал включен в перечень изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (2015 г.).
Основан в августе 2010 г.

№ 4, спецвыпуск 1 – 2016 (21)
Русскоязычное издание

ЖУРНАЛ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ
MALIGNANT TUMOURS

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ СТАТЕЙ

Журнал «Злокачественные опухоли» является официальным печатным органом Российского общества клинической онкологии и заинтересован в предоставлении наиболее современной научной информации членам Общества и всем специалистам, работающим в области лечения злокачественных опухолей.
Редакция ведет работу по включению журнала в списки цитирования **Scopus** и **Medline**.

Типы статей: оригинальная статья (эпидемиологические, фундаментальные и клинические исследования), обзор литературы, лекция, клинический случай.

Все поступающие статьи рецензируются.
Все статьи проходят проверку в системе «Антиплагиат».

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Плата с авторов, в том числе аспирантов, за публикацию рукописей в журнале «Злокачественные опухоли» не взимается.

Рукопись должна быть представлена в соответствии с принятыми в журнале требованиями.
Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Правила представления рукописей к публикации размещены на сайте журнала http://www.malignanttumours.org

Научные статьи для публикации в журнале «Злокачественные опухоли», оформленные надлежащим образом, следует направлять через специальный сервис «Подать статью» на сайте журнала или по электронному адресу: editoral@oncoprogress.ru