



МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ПО ОНКОЛОГИИ

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Том 7 #3 • 2017

СПЕЦВЫПУСК

МАТЕРИАЛЫ XXI РОССИЙСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО КОНГРЕССА

14 – 16 ноября 2017
Москва

Официальный журнал Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) www.rosoncweb.ru

Издается при финансовой поддержке Благотворительного фонда содействия профилактике, диагностике и лечению онкологических заболеваний "Онкопрогресс"

ОИКО
ПРОГРЕСС
Благотворительный фонд

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

Официальный печатный орган
Российского общества
клинической онкологии

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
М.Ю. Бяхов, д.м.н., проф.,
ГБУЗ МКНЦ ДЗМ, Москва, Россия

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР
Д.А. Носов, д.м.н., проф.,
ФГБУ ЦКБ УД Президента РФ, Москва,
Россия

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

Адрес для корреспонденции:
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
Тираж 4500 экз.

© Фонд «Онкопрогресс»
При перепечатке материалов
цитирование журнала обязательно

ОНКО
ПРОГРЕСС

Злокачественные опухоли

Tom Vol. **7** № **3 s 1** /2017

DOI: 10.18027/2224-5057

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

С.А. Тюляндин, председатель
редакционного совета, д.м.н.,
проф., ФГБУ НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Л.В. Болотина, д.м.н., МНИОИ
им. П.А. Герцена, Москва, Россия

О.А. Гладков, д.м.н., ООО «ЭВИМЕД»,
Челябинск, Россия

В.А. Горбунова, д.м.н., проф.,
НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

Н.В. Жуков, к.м.н., ФГБУ ННПЦ
ДГОИ им. Дмитрия Рогачева,
Москва, Россия

Е.Н. Имянитов, д.м.н., проф.,
НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова,
Санкт-Петербург, Россия

М.В. Копп, д.м.н., проф.,
Медицинский центр «Реавиз»,
Самара, Россия

В.М. Моисеенко, д.м.н.,
проф., ГОУ ДПО
СПбМАПО, ЛДЦ МИБС
им. С.М. Березина,
Санкт-Петербург, Россия

Д.А. Носов, д.м.н., проф.,
ФГБУ ЦКБ, Москва, Россия

Р.В. Орлова, д.м.н., проф.,
СПбГУ, Санкт-Петербург, Россия

И.В. Поддубная, д.м.н., проф.,
РМАПО, Москва, Россия

В.В. Птушкин, д.м.н., проф.,
ГКБ им. С.П. Боткина,
Москва, Россия

А.Г. Румянцев, д.м.н., проф.,
ФГБУ ННПЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева, Москва, Россия

Д.Д. Сакаева, д.м.н., проф.,
ГБУЗ РКОВД МЗ РБ, Уфа, Россия

Д.Л. Строяковский, к.м.н., ГБУЗ
МГОБ №62 ДЗМ, Москва, Россия

И.В. Тимофеев, Российское
общество клинической
онкологии, Бюро по изучению
рака почки, Москва, Россия

М.Ю. Федянин, к.м.н.,
ФГБУ НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина, Москва,
Россия

И.Е. Хатьков, д.м.н., проф.,
ГБУЗ МКНЦ, Москва, Россия

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Н.С. Бесова, к.м.н., ФГБУ НМИЦ
онкологии им. Н.Н. Блохина,
Москва, Россия

В.В. Бредер, к.м.н., ФГБУ НМИЦ
онкологии им. Н.Н. Блохина,
Москва, Россия

Л.Ю. Владимирова, д.м.н.,
проф., ФГБУ РНИОИ,
Ростов-на-Дону, Россия

Г.П. Генс, д.м.н.,
МГМСУ им. А.И. Евдокимова,
Москва, Россия

Н.В. Деньгина, к.м.н.,
ГУЗ ОКОД, Ульяновск, Россия

М.Г. Ефранов, д.м.н.,
ГБУЗ МКНЦ, Москва, Россия

В.Г. Иванов, к.м.н., ФГБУ НИИ
онкологии им. Н.Н. Петрова,
Санкт-Петербург, Россия

Р.Е. Израйлов, д.м.н.,
ГБУЗ МКНЦ, Москва, Россия

Л.М. Гогония, д.м.н., проф.,
ГБУЗ МО МОНИКИ, Москва, Россия

И.В. Колядина, д.м.н., проф.,
ГМАНПО на базе ФГБУ НМИЦ
онкологии им. Н.Н. Блохина,
Москва, Россия

Е.И. Коваленко, к.м.н.,
ФГБУ НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

И.А. Королева, д.м.н., проф.,
Медицинский центр «Реавиз»,
Самара, Россия

С.Н. Минаков, к.м.н., Минздрав
МО, Красногорск, Россия

Т.В. Митин, д-р медицины,
доц., отделение радиационной
медицины, Орегонский
университет медицины и науки,
Портленд, Орегон, США

И.А. Покатаев, к.м.н., ФГБУ
НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

А.Э. Протасова, к.м.н., ГОУ ДПО
СПбМАПО, Санкт-Петербург, Россия

Г.А. Раскин, к.м.н., СПбГУЗ ГКОВ,
Санкт-Петербург, Россия

Д.Л. Ротин, д.м.н.,
ГБУЗ МКНЦ, Москва, Россия

И.В. Рыков, к.м.н.,
КБ №122 им. Л.Г. Соколова,
Санкт-Петербург, Россия

А.В. Снеговой, к.м.н.,
ФГБУ НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина,
Москва, Россия

А.С. Тюляндина, к.м.н.,
ФГБУ НМИЦ онкологии
им. Н.Н. Блохина, Москва, Россия

С.В. Хохлова, д.м.н., ФГБУ НМИЦ
онкологии им. Н.Н. Блохина,
Москва, Россия

К.В. Шишин, д.м.н., ГБУЗ МКНЦ,
Москва, Россия

ВЕДУЩИЕ РАЗДЕЛОВ

Поддерживающая терапия в онкологии

А.В. Снеговой, к.м.н.

И.Б. Кононенко, к.м.н.

В.Б. Ларионова, д.м.н.

Инновационная малоинвазивная колопроктология

А.О. Атрощенко, к.м.н.

М.А. Данилов, к.м.н.

С.В. Поздняков

Клиническая маммология

В.Г. Иванов, к.м.н.

С.П. Морозов, д.м.н.,
профессор

А.Б. Абдураимов, д.м.н.

О.О. Мануйлова

Как написать научную статью

Н.В. Жуков, к.м.н.

А.А. Хисамов

International Scientific
and Practical Journal of Oncology.
The journal is included in the list
of publications recommended by
Higher Attestation Commission (2015).
Founded in August, 2010

The official organ of the Russian
Society of Clinical Oncology

FOUNDER AND PUBLISHER

Onkoprogres Charity Foundation for
Promotion of Cancer Prevention, Diagnosis
and Treatment (Onkoprogres Foundation)

EDITOR-IN-CHIEF

M.Y. Byakhov, MD, PhD, DSc, Prof.,
Moscow Clinical Scientific Center
(MCSC), Moscow, Russia

ASSISTANT EDITOR

D.A. Nosov, MD, PhD, DSc, Prof.,
Central Clinical Hospital,
Moscow, Russia

Address for correspondence:
119021, Moscow, PO box 1
tel.: +7 499 686 02 37
+7 909 974 21 21

E-mail: info@oncoprogres.ru

www.malignanttumours.org

The magazine is registered
by the Federal Service for Supervision
in the Sphere of Telecom, Information
Technologies and Mass Communications

CERTIFICATE PI NUMBER

FS77-57379 FROM 24.03.2014

Distributed free of charge among
members of the Russian Society
of Clinical Oncology

Editors are not responsible
for the accuracy of the information,
contained in promotional materials

The journal is published
four times a year

Format 60x84/8
Circulation 4500 copies

© Onkoprogres Foundation

Please refer to the journal when quoting



Malignant Tumours

Tom Vol. 7 № 3 s 1 /2017

DOI: 10.18027/2224-5057

EDITORIAL BOARD

S.A. Tjulandin, MD, PhD, DSc, Prof.,
N.N. Blokhin Russian
Cancer Research Center, Moscow,
Russia, Chairman of Editorial Board

I.M. Bolotina, MD, PhD, DSc,
P.A. Herzen Moscow Oncology
Research Institute, Moscow, Russia

O.A. Gladkov, MD, PhD, DSc, Prof.,
Oncology clinic EVIMED,
Chelyabinsk, Russia

V.A. Gorbounova, MD, PhD, DSc,
Prof., N.N. Blokhin Russian
Cancer Research Center,
Moscow, Russia

N.V. Zhukov, MD, PhD, Dmitry
Rogachev FRC of Pediatric
Hematology, Oncology and
Immunology University, Moscow,
Russia

E.N. Imyanitov, MD, PhD, DSc,
Prof., N.N. Petrov Research
Institute of Oncology,
St. Petersburg, Russia

N.S. Besova, MD, PhD, N.N. Blokhin
Russian Cancer Research
Center, Moscow, Russia

V.V. Breder, MD, PhD, N.N. Blokhin
Russian Cancer Research Center,
Moscow, Russia

L.Y. Vladimirova, MD, PhD, DSc,
Prof., Rostov Research Institute
of Oncology, Rostov-on-Don,
Russia

G.P. Gens, MD, PhD, DSc, Prof.,
Moscow State University of
Medicine and Dentistry, Moscow,
Russia

N.V. Dengina, MD, PhD,
Ulyanovsk Regional Cancer
Center, Ulyanovsk, Russia

M.G. Efanov, MD, PhD, DSc,
Moscow Clinical Scientific
Center, Moscow, Russia

V.G. Ivanov, MD, PhD, N.N. Petrov
Research Institute of Oncology,
St. Petersburg, Russia

R.E. Izrailov, MD, PhD, DSc,
Prof., Moscow Clinical Scientific
Center, Moscow, Russia

M.V. Kopp, MD, PhD, DSc, Prof.,
REAVIZ Medical University,
Samara, Russia

V.M. Moiseyenko, MD, PhD,
DSc, Prof., St. Petersburg
Medical Academy of
Postgraduate Education,
Dr. Berezin Medical Centre,
St. Petersburg, Russia

D.A. Nosov, MD, PhD, DSc,
Prof., Central Clinical Hospital,
Moscow, Russia

R.V. Orlova, MD, PhD, DSc,
Prof., Saint Petersburg State
University, St. Petersburg,
Russia

I.V. Poddubnaya, MD, PhD, DSc,
Prof., Russian Medical Academy
of Postgraduate Education,
Moscow, Russia

V.V. Ptushkin, MD, PhD, DSc,
Prof., S.P. Botkin City Clinical
Hospital, Moscow, Russia

L.M. Kogoniya, MD, PhD, DSc,
Prof., Moscow Regional Research
and Clinical Institute, Moscow,
Russia

I.V. Kolyadina, MD, PhD, DSc,
Prof., N.N. Blokhin Russian Cancer
Research Center, Moscow, Russia

E.I. Kovalenko, MD, PhD,
N.N. Blokhin Russian Cancer
Research Center, Moscow, Russia

I.A. Koroleva, MD, PhD, DSc,
Prof., REAVIZ Medical University,
Samara, Russia

S.N. Minakov, MD, PhD, Ministry
of Health of the Moscow Region,
Krasnogorsk, Russia

T.V. Mitin, MD, PhD, Oregon
Health and science University,
Portland, Oregon, USA

I.A. Pokataev, MD, PhD,
N.N. Blokhin Russian Cancer
Research Center, Moscow, Russia

E.J. Protasova, MD, PhD, DSc,
Prof., St. Petersburg Medical
Academy of Postgraduate
Education, St. Petersburg, Russia

A.G. Rumyantsev, MD, PhD,
DSc, Prof., Dmitry Rogachev
Federal Research Center of
Pediatric Hematology, Oncology
and Immunology, Moscow,
Russia

D.D. Sakaeva, MD, PhD, DSc,
Prof., Republican Clinical
Oncologic Dispensary, Ufa,
Russia

D.L. Stroyakovskiy, MD, PhD,
Municipal Oncological Hospital
No 62, Moscow, Russia

I.V. Timofeev, MD, RUSSCO,
Kidney Cancer Research Bureau,
Moscow, Russia

M.Y. Fedyanin, MD, PhD,
N.N. Blokhin Russian Cancer
Research Center, Moscow, Russia

I.E. Khatkov, MD, PhD, DSc,
Prof., Moscow Clinical Scientific
Center, Moscow, Russia

G.A. Raskin, MD, PhD,
St. Petersburg City Oncology
Clinic, St. Petersburg, Russia

D.L. Rotin, MD, PhD, DSc,
Moscow Clinical Scientific
Center, Moscow, Russia

I.V. Rykov, MD, PhD,
L. G. Sokolov Memorial
Hospital № 122, St. Petersburg,
Russia

A.V. Snegovoy, MD, PhD,
N.N. Blokhin Russian
Cancer Research Center,
Moscow, Russia

A.S. Tjulandina, MD, PhD,
N.N. Blokhin Russian Cancer
Research Center, Moscow,
Russia

S.V. Khokhlova, MD, PhD, DSc,
N.N. Blokhin Russian Cancer
Research Center, Moscow,
Russia

K.V. Shishin, MD, PhD, DSc,
Moscow Clinical Scientific
Center, Moscow, Russia

SECTION CONTRIBUTORS

Supportive therapy in oncology

A.V. Snegovoy, MD, PhD

I.B. Kononenko, MD, PhD

Innovative minimally invasive coloproctology

A.O. Atroshchenko, MD, PhD

M.A. Danilov, MD, PhD

Clinical mammology

V.G. Ivanov, MD, PhD

S.P. Morozov, MD, PhD, DSc,
Professor

How to write a scientific article

N.V. Zhukov, MD, PhD

A.A. Khisamov

V.B. Larionova, MD, PhD, DSc

S.V. Pozdnjakov

A.B. Abduraimov, MD, PhD, DSc
O.O. Manuilova

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ !

Представляем вам номер журнала «Злокачественные опухоли», который является сборником обзорных статей, публикаций, устных докладов и постеров по темам докладов участников **XXI** Российского онкологического конгресса

Москва, 14–16 ноября 2017 г.

Материалы публикуются в редакции авторов

СОДЕРЖАНИЕ

4	КАЧЕСТВО ОКАЗАНИЯ ПРОТИВООПУХОЛЕВОГО ЛЕЧЕНИЯ В ПОПУЛЯЦИИ БОЛЬНЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИМ РАКОМ ТОЛСТОЙ КИШКИ В РУТИННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ М.Ю. Федянин, Ш.А. Алиева, Л.Ю. Владимирова, А.Н. Иванов, А.А. Катков, Е.С. Кузьмина, В.В. Кулик, А.Ф. Лазарев, Е.И. Матюшина, Л.Ю. Никитина, Р.В. Орлова, А.Ю. Повышев, Э.М. Пшеволоцкий, М.С. Рамазанова, Е.В. Смирнова, А.Д. Ткачук, Н.В. Уланова, О.В. Шалофаст, С.П. Эрдниев, С.А. Тюлядин
12	ЦИТОРЕДУКТИВНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПРИ МЕТАСТАТИЧЕСКОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ А.В. Петровский, В.А. Амосова, Н.Д. Хакуринова
17	МЕСТО АДЪЮВАНТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ ПРИ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ – В КЛИНИЧЕСКИХ ИССЛЕДОВАНИЯХ И.А. Покатаев
22	ОБЛУЧЕНИЕ ЛИМФАТИЧЕСКИХ КОЛЛЕКТОРОВ ПРИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОМ РАКЕ ЛЕГКОГО: ШИРОКОЕ, ИЗБИРАТЕЛЬНОЕ ИЛИ НИКАКОГО? А.Е. Панкратов, Н.В. Деньгина
26	СОВРЕМЕННЫЕ ТЕНДЕНЦИИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫХ (IIIА / N2 СТАДИЯ) И РАННИХ ФОРМ (I–II СТАДИЯ) НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО, ИЛИ РОЛЬ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО НА СОВРЕМЕННОМ ЭТАПЕ А.И. Арсеньев, С.В. Канаев, С.Н. Новиков, А.А. Барчук, Ф.Е. Антипов
35	ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ: РЕАЛЬНОСТЬ И ПЕРСПЕКТИВА В.А. Новиков, Р.В. Васильев, Е.Л. Чойнзонов, В.А. Лисин, Л.И. Мусабаева, О.В. Грибова, П.В. Суркова, В.И. Штин, А.И. Рябова
41	РОЛЬ СОВРЕМЕННЫХ ТЕХНОЛОГИЙ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО В.А. Солодкий, В.М. Сотников, Г.А. Паншин, С.Д. Троценко, В.П. Харченко, В.Д. Чхиквадзе, Н.В. Нуднов, А.А. Моргунов
47	ВНУТРИКЛЕТОЧНЫЕ ПРОТЕОЛИТИЧЕСКИЕ СИСТЕМЫ: НОВЫЙ КЛАСС МАРКЕРОВ ДЛЯ РАННЕЙ ДИАГНОСТИКИ И ПРОГНОЗА ТЕЧЕНИЯ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ И.В. Кондакова, Е.Е. Шашова, Л.В. Спирина, Е.С. Колегова, Н.В. Юнусова
52	ИННОВАЦИОННЫЕ РАДИОФАРМПРЕПАРАТЫ ДЛЯ ОНКОЛОГИИ: РАЗРАБОТКИ ТОМСКОГО НАЦИОНАЛЬНОГО ИССЛЕДОВАТЕЛЬНОГО МЕДИЦИНСКОГО ЦЕНТРА В.И. Чернов, А.А. Медведева, И.Г. Синилкин, Р.В. Зельчан, О.Д. Брагина, В.С. Скуридин
57	ИНФЕКЦИИ, СВЯЗАННЫЕ С УСТАНОВКОЙ ИНОРОДНЫХ МАТЕРИАЛОВ (ПРОТЕЗЫ, СЕТКИ, ИМПЛАНТЫ) И.Н. Петухова, А.В. Соколовский, З.В. Григорьевская, Н.С. Багирова, И.В. Терещенко, Г.В. Варлан, В.В. Агинова, Н.В. Дмитриева
61	ОСНОВНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ, ХАРАКТЕРИЗУЮЩИЕ МЕДИЦИНСКУЮ ПОМОЩЬ ДЕТЯМ С ОНКОЛОГИЧЕСКИМИ ЗАБОЛЕВАНИЯМИ В РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ М.Ю. Рыков
66	ОПТИМИЗАЦИЯ СОВРЕМЕННЫХ ПОДХОДОВ В ЛЕЧЕНИИ ГИНЕКОЛОГИЧЕСКОГО РАКА ОСНОВНЫХ ЛОКАЛИЗАЦИЙ Л.А. Коломиец, А.Л. Чернышова, О.Н. Чуруксаева, А.Б. Виллерт, С.В. Молчанов
73	ТЕЗИСЫ
180	ПОСТЕРЫ

КОМИТЕТ ПО РЕЦЕНЗИРОВАНИЮ СТАТЕЙ И ТЕЗИСОВ XXI РОССИЙСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО КОНГРЕССА:

Д.А. Носов
Е.Н. Имянитов
П.А. Зейналова

Н.В. Деньгина
Ф.В. Моисеенко
Д.Р. Насхаташвили

М.П. Никулин
А.В. Петровский
И.С. Романов

А.А. Румянцев
М.Б. Стенина,
А.С. Тюлядина

М.Ю. Федянин,
М.А. Фролова,
М.В. Черных

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s1-4-11

Цитирование: Федянин М. Ю., Алиева Ш. А., Владимиров Л. Ю., Иванов А. Н., Катков А. А. и др. Качество оказания противоопухолевого лечения в популяции больных метастатическим раком толстой кишки в рутинной клинической практике // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7. – № 3, спецвыпуск 1. – С. 4 – 11.

Качество оказания противоопухолевого лечения в популяции больных метастатическим раком толстой кишки в рутинной клинической практике

М. Ю. Федянин¹, Ш. А. Алиева², Л. Ю. Владимиров³, А. Н. Иванов⁴, А. А. Катков⁵, Е. С. Кузьмина⁶, В. В. Кулик⁷, А. Ф. Лазарев⁸, Е. И. Матюшина⁹, Л. Ю. Никитина¹⁰, Р. В. Орлова¹¹, А. Ю. Повышев¹², Э. М. Пшеволоцкий¹³, М. С. Рамазанова¹⁴, Е. В. Смирнова¹⁵, А. Д. Ткачук¹⁶, Н. В. Уланова², О. В. Шалофаст⁶, С. П. Эрдниев¹¹, С. А. Тюлядин¹

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

² БУ «Сургутская окружная клиническая больница»

³ ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России

⁴ БУ «Республиканский краевой онкологический диспансер» Минздрава Чувашской республики

⁵ ГУЗ «Областной онкологический диспансер № 2»

⁶ ГБУЗ «Салехардская окружная клиническая больница»

⁷ ГБУЗ «Приморский Краевой онкологический диспансер»

⁸ ГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»

⁹ ГУ «Коми Республиканский онкологический диспансер»

¹⁰ ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»

¹¹ СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

¹² ГУ ХМАО-Югры «Окружная клиническая больница»

¹³ БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер»

¹⁴ ФГБОУ ВО Кировский ГМУ Минздрава России

¹⁵ Слб ГБУЗ ГБ № 9 «Санкт-Петербургский научно-практический центр колопроктологии»

¹⁶ МКМЦ «Медицинский город», г. Тюмень

Для корреспонденции: Федянин Михаил Юрьевич, с. н. с. отделения клинической фармакологии и химиотерапии
ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, г. Москва, Каширское шоссе 23, E-mail: fedianinmu@mail.ru

Резюме:

Цель. Оценить качество оказания медицинской помощи больным раком толстой кишки в РФ.

Материалы и методы. Проведен опрос 17 клиник 14 регионов РФ (рис. 1), включавший параметры, которые потенциально могут влиять на смертность больных метастатическим раком толстой кишки. Применялся корреляционный и регрессионный анализ ассоциации смертности от рака толстой кишки и данных анкетирования.

Результаты. По результатам регрессионного анализа подтверждено обратное влияние на смертность при раке толстой кишки назначения адъювантной химиотерапии после удаления первичной опухоли ($p=0,01$), назначения бевацизумаба в первой линии терапии ($p=0,01$), подтверждена тенденция к уменьшению смертности при установке центрального венозного доступа ($p=0,07$), при назначении анти-EGFR антител в первой линии ($p=0,1$). Отмечена значимая взаимосвязь между высокой смертностью в регионе и назначением монотерапии фторпиримидинами в первой линии лечения метастатического рака ($p=0,01$).

Выводы. На смертность при раке толстой кишки влияет комплекс факторов, отражающих организацию оказания противоопухолевого лечения в регионе как на этапе лечения больных ранними стадиями (например, назначение адъювантной химиотерапии), так и с метастатическим процессом (например, характер первой линии терапии).

Ключевые слова: рак толстой кишки, популяционное исследование, качество медицинской помощи

Введение

Проведено большое число рандомизированных исследований III фазы комбинации химиотерапии с бевацизумабом или анти-EGFR моноклональными антителами при метастатическом раке толстой кишки [1–5]. При этом не во всех из них получено значимое увеличение продолжительности жизни. Реальное влияние на выживаемость на популяционном уровне добавления к химиотерапии

моноклональных антител в рамках независимого исследования до настоящего времени освещено не полностью, также нет данных по оценке качества оказания медицинской помощи больным раком толстой кишки в РФ.

Ранее для решения данного вопроса нами были объединены данные по смертности из канцер-регистра больных злокачественными опухолями в 2014 году и регистром закупок химиопрепаратов (оксалиплатин, иринотекан, капецитабин) и моноклональных антител (бевацизумаб,

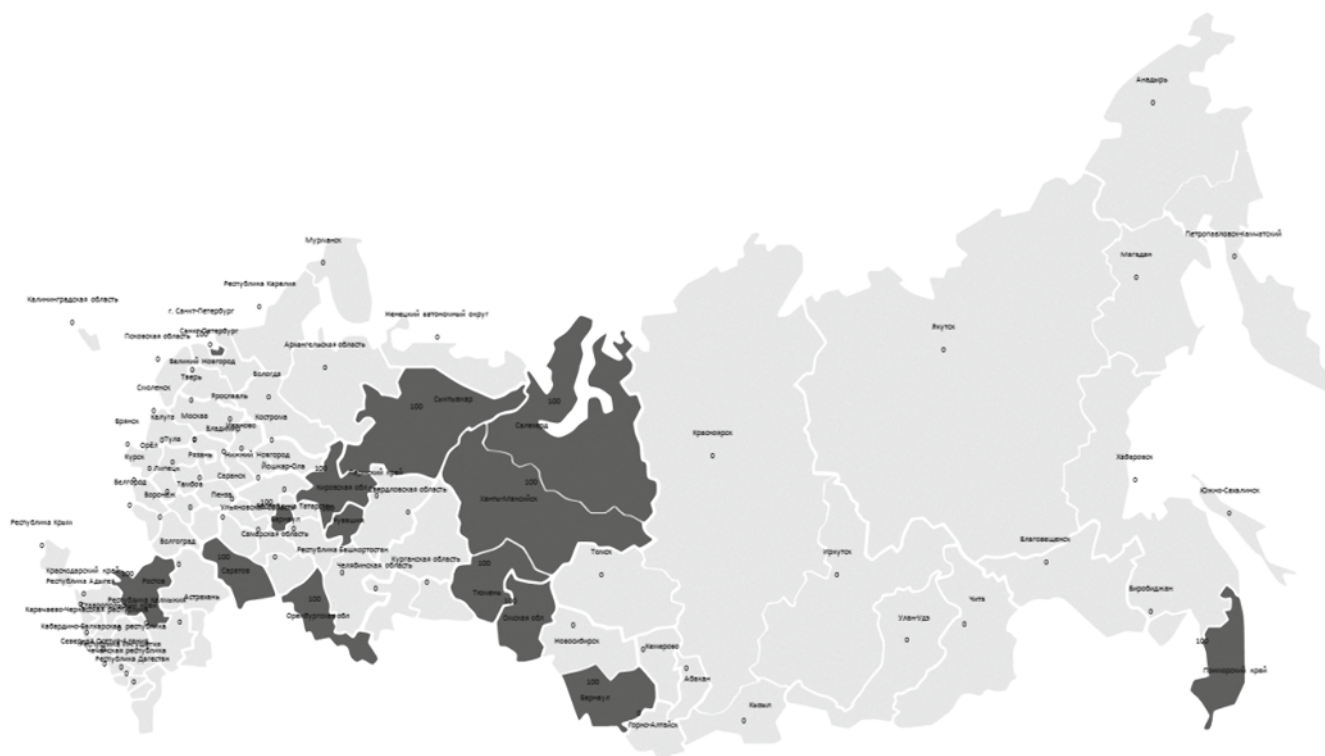


Рисунок 1. Регионы, принимавшие участие в опросе:

Ямало-Ненецкий автономный округ, Тюменская область, Ханты-Мансийский автономный округ, Оренбургская область, Санкт-Петербург, Ростовская область, Кировская область, Приморский край, Саратовская область, Алтайский край, Республика Коми, Республика Чувашия, Республика Удмуртия, Омская область.

цетуксимаб, панитумумаб) лечебными учреждениями в 82 регионах РФ. Учитывая, что медиана продолжительности жизни больных с метастатическим раком толстой кишки составляет от 18 до 29 месяцев, был проведен анализ корреляции смертности в 2014 году с пенетрацией химиопрепаратами и моноклональных антител в 2013 году для всей популяции больных и отдельно при раке ободочной кишки и раке прямой кишки. Термином пенетрация обозначалось расчетное число больных, получавших тот или иной препарат к общему числу пациентов, кому он был показан. По данным корреляционного и регрессионного анализа выявлена обратная корреляция между назначением иринотекана и моноклональных антител и снижением смертности при метастатическом раке толстой кишки. К полученным результатам необходимо было относиться с осторожностью, так как на смертность от метастатического рака толстой кишки могут влиять различные факторы. Возможно, что в регионах, где чаще назначается адъювантная химиотерапия или чаще выполняется резекция органов по поводу метастазов, чаще назначают вторую линию терапии или назначают моноклональные антитела [6]. В связи с чем было решено провести дополнительное анкетирование онкологических клиник регионов по оценке качества оказания противоопухолевого лечения больным метастатическим раком толстой кишки в 2013 году [7].

Материалы и методы

Проведен опрос 17 клиник 14 регионов РФ (рис. 1), включавший параметры, которые потенциально могут влиять на смертность больных метастатическим раком толстой кишки. Данные факторы представлены в анкете, приведенной ниже (рис. 2). Онкологи, принимавшие участие в исследовании, заполняли опросник по данным оказания медицинской помощи больным метастатическим раком толстой кишки, получавшим лечение в 2013 году. В опросе приняли участие следующие клиники (n=17):

- НИИ Онкологии им. Н. Н. Петрова;
- Спб ГБУЗ «Городская больница № 9»;
- Спб ГБУЗ Городской клинический онкологический диспансер;
- ГУ «Коми республиканский онкологический диспансер»;
- «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ;
- КОГБУЗ «Кировский областной клинический онкологический диспансер»;
- ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер»;
- ГУЗ «Областной онкодиспансер № 2», г. Саратов;
- БУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер им. С. Г. Примушко МЗ УР», г. Ижевск;

ПРАКТИКА терапии Колоректального рака в РОССИИ

Карта для региона

1. Субъект РФ (область, край) _____
2. Доля больных в регионе, получавших послеоперационную (адъювантную) химиотерапию при II и III стадиях рака толстой кишки
 - 0%
 - 1–10%
 - 11–20%
 - 21–30%
 - 31–50%
3. Доля режимов с включением оксалиплатина в адъювантной терапии
 - 0%
 - 1–10%
 - 11–20%
 - 21–30%
 - 31–50%
4. Доля больных с метастатической болезнью, кому определялась мутация гена KRAS
 - ____%
5. Когда определялся мутационный статус гена KRAS?
 - на 1-ой линии
 - на 2-ой линии
 - на 3-ей линии
6. Доля больных, кому устанавливается центральный венозный доступ (порт, ЦБК)
 - ____%
7. Доля больных среди всех пациентов с метастатической болезнью, кому:
 - начинают химиотерапию 1-й линии ____%
 - назначают химиотерапию 2-й линии ____%
 - назначают химиотерапию 3-й линии ____%
8. Доля больных, кому выполняются метастазэктомии
 - ____%
9. Доля больных, получавших на 1-ой линии:
 - только фторпиримидины ____%
 - комбинацию фторпиримидинов с оксалиплатином или иринотеканом (оксали%/ири%) ____%
 - комбинацию с включением бевацизумаба ____%
 - комбинацию с включением анти-EGFR ____%
10. Какая доля метастатических больных, получающих фторурацил, получают его в виде длительных (24–46-часовых) инфузий?
 - q ____%
11. Доля больных, получавших на 2-ой линии:
 - только фторпиримидины ____%
 - комбинацию фторпиримидинов с оксалиплатином или иринотеканом (оксали%/ири%) ____%
 - комбинацию с включением бевацизумаба ____%
 - комбинацию с включением анти-EGFR ____%
12. Когда Вы назначаете анти-EGFR антитела:
 - на 1-ой линии
 - на 2-ой линии
 - на 3-ей линии
13. Доля больных, получавших на 3-ей линии монотерапию анти-EGFR
 - ____%

Рисунок 2. Анкета для региона

- | | |
|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • БУ «Республиканский клинический онкологический диспансер», г. Чебоксары; • Сургутская окружная клиническая больница; • Окружной онкологический центр окружной клинической больницы, г. Ханты-Мансийск; | <ul style="list-style-type: none"> • Региональный онкологический центр Салехардской окружной клинической больницы; • ГАУЗ МКМУ «Медицинский город», г. Тюмень; • БУЗ «Клинический онкологический диспансер», г. Омск; |
|--|--|

- ГКУЗ «Алтайский клинический онкологический диспансер»;
- ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер».

Учитывая неправильное распределение оцениваемых показателей, для оценки взаимосвязи различных факторов и смертности в регионе применялся корреляционный критерий Спирмена и регрессионный анализ, сравнение независимых непараметрических признаков проводилось с помощью критерия Манна-Уитни. Оценка зависимых непараметрических признаков проводилась с помощью критерия Вилкоксона. Оценка результатов опроса клиник проводилась с помощью методов описательной статистики.

Результаты

По результатам опроса клиник выяснилось, что только 34% (5–40%) больным II–III стадией проводилась адъювантная химиотерапия. Из этих пациентов только 27% проводилась терапия с включением оксалиплатина (от 5 до 40%).

Мутационный статус гена KRAS в 2013 году был определен только у 33% больных метастатическим раком толстой кишки (0–57%). В 7 регионах (50%) статус гена изучался только во второй и третьей линиях лечения, в 6 регионах (43%) – на первой линии. Соответственно и назначение анти-EGFR препаратов только в 29% регионах рассматривалось на первой линии терапии.

В 2013 году только 13% больным выполнялись хирургические вмешательства по резекциям органов с метастазами рака толстой кишки. При этом в некоторых регионах, таких как Ямало-ненецкий автономный округ, Тюменская область, Ханты-Мансийский автономный округ Югра, Оренбургская область, частота выполнения оперативного лечения была выше 20%.

Следует особо отметить, что в среднем химиотерапия при выявлении метастазов была назначена 80% больным (от 30 до 100%). В Ямало-ненецком автономном округе и республике Удмуртия первая линия терапии была начата только у 58% и 30% соответственно, тогда как в Чувашской республике, Санкт-Петербурге, Приморском крае, Ростовской и Оренбургской областях практически всем больным назначалось противоопухолевое лечение (от 93 до 100%).

При назначении первой линии терапии чаще назначались химиотерапевтические дуплеты: оксалиплатин и фторпиримидины или иринотекан и фторпиримидины – 49% больных. Тем не менее, 39% пациентов назначалась терапия фторпиримидинами в монорежиме. При этом только в Чувашской республике, Кировской области и Ханты-Мансийском автономном округе Югра дуплеты назначались у $\geq 80\%$ больных.

Важной составляющей оценки качества проведения химиотерапии при раке толстой кишки является частота установки центрального венозного доступа для проведе-

ния 46-часовых инфузий фторурацила в рамках режимов FOLFOX или FOLFIRI. Выявлено, что только 14% больным устанавливался подключичный венозный катетер или венозная порт-система. Только в 3-х регионах (Саратовская область, Ростовская область, Ханты-Мансийский автономный округ Югра) формировался центральный венозный доступ у 27–30% пациентов. При этом длительные инфузии фторурацила проводились по результатам анкетирования 40% больных, что говорит либо о проведении данных инфузий через периферические катетеры, что ассоциировано с выраженными тромбофлебитами, либо о том, что проводились режимы, не в полной мере соответствующие параметрами схем FOLFOX или FOLFIRI.

Доля больных, кому проводилась терапия таргетными препаратами в первой линии, была крайне низка, в среднем бевацизумаб был назначен 14% больным, анти-EGFR моноклональные антитела – 5%. Доступ к таргетной терапии крайне ограничен в Приморском крае, в Омской области, в Алтайском крае. В Санкт-Петербурге в 2013 году бевацизумаб в первой линии применялся только у 3%, анти-EGFR антитела – у 1% больных. При этом в случае относительно достаточного финансирования можно довести долю больных, получающих моноклональные антитела, до 20–50%, как это было достигнуто в Ямало-Ненецком автономном округе, в республике Чувашия и Ханты-Мансийском автономном округе Югра.

Вторая линия терапии в среднем была проведена 47% больным (от 0% до 77%). В случае назначения второй линии терапии 54% (10–92%) больным назначалась комбинация фторпиримидинов с оксалиплатином или иринотеканом, в 24% (0–90%) – монотерапия фторпиримидинами. Частота назначения моноклональных антител значимо не возрастала и находилась на отметке 13% (1–36%) для бевацизумаба и 8% (0–30%) для анти-EGFR антител.

Третья линия терапии в среднем была проведена 25% больным (от 0% в Приморском крае до 43% в Санкт-Петербурге). В случае назначения третьей линии терапии анти-EGFR антитела применялись у 7,5% (0–20%) пациентов.

Мы внесли полученные данные из регионов в таблицу по оценке взаимосвязи пенетрации химиопрепаратов и таргетных препаратов в 2013 году и смертности в 2014 г. от рака толстой кишки [8]. Результаты корреляционного анализа представлены в табл. 1 (представлены признаки, значимо влияющие на смертность, или для которых отмечена тенденция к значимому влиянию).

Как видно из табл. 1, для популяции больных метастатическим раком толстой кишки 14 регионов выявлена обратная корреляция между смертностью при раке прямой кишки и пенетрацией бевацизумабом ($k=-0,502$, $p=0,07$), иринотеканом ($k=-0,487$, $p=0,07$), панитумумабом ($k=-0,506$, $p=0,06$), проведением адъювантной химиотерапии ($k=-0,742$, $p=0,02$), применением бевацизумаба в первой линии ($k=-0,613$, $p=0,03$).

Таблица 1. Результаты корреляционного анализа между пенетрацией химиопрепаратов и таргетных препаратов и смертностью от рака толстой кишки в 14 регионах РФ

Препарат	Показатели	Смертность в 2014 г.		
		рак ободочной кишки	рак прямой кишки	рак толстой кишки
Бевацизумаб	k*	–0,292	–0,502	–0,349
	p	0,3	0,07	0,2
	n	14	14	14
Панитумумаб	k	–0,462	–0,504	–0,502
	p	0,1	0,06	0,07
	n	14	14	14
Любое моноклональное антитело	k	–0,288	–0,452	–0,332
	p	0,3	0,1	0,2
	n	14	14	14
Иринотекан	k	–0,169	–0,487	–0,218
	p	0,5	0,07	0,4
	n	14	14	14
Адъювантная химиотерапия	k	–0,638	–0,742	–0,638
	p	0,01	,002	0,01
	n	14	14	14
Установка центрального венозного доступа	k	–0,501	–0,254	–0,513
	p	0,08	0,4	0,07
	n	13	13	13
Назначение 2 линии	k	–0,441	–,105	–,380
	p	0,1	0,7	0,2
	n	13	13	13
Монотерапия фторпиримидинами 1 линии	k	0,481	0,407	0,484
	p	0,1	0,2	0,1
	n	13	13	13
Комбинация фторпиримидинов с оксалиплатином или иринотеканом в 1 линии	k	–0,484	–0,416	–0,434
	p	0,1	0,2	0,1
	n	13	13	13
Бевацизумаб в 1 линии	k	–0,781	–0,613	–0,812
	p	0,002	0,03	0,001
	n	13	13	13
Анти-EGFR антитела в 1 линии	k	–0,680	–0,391	–0,671
	p	0,01	0,1	0,01
	n	13	13	13
Анти-EGFR антитела во 2 линии	k	–0,569	–0,254	–0,544
	p	0,04	0,4	0,05
	n	13	13	13

* k – коэффициент корреляции

Похожие показатели корреляции получены и в отношении рака ободочной кишки: пенетрация панитумумабом ($k=-0,462$, $p=0,1$); проведение адъювантной химиотерапии ($k=-0,638$, $p=0,01$); установка центрального венозного доступа ($k=0,638$, $p=0,01$); назначение комбинации фторпиримидинов с оксалиплатином или иринотеканом в первой линии ($k=-0,484$, $p=0,1$) (если в регионе чаще назначалась монотерапия фторпиримидинами в первой

линии, то и смертность от рака ободочной кишки была выше – $k=0,481$, $p=0,1$); назначение бевацизумаба в первой линии ($k=-0,781$, $p=0,002$); назначение анти-EGFR антител в первой линии ($k=-0,680$, $p=0,01$), назначение второй линии терапии ($k=-0,441$, $p=0,1$), применение анти-EGFR антител во второй линии ($k=-0,569$, $p=0,04$).

Для всех больных, независимо от локализации первичной опухоли, отмечена обратная корреляция

Таблица 2. Результаты регрессионного анализа по изучению влияния пенетрации химиопрепаратов и таргетных препаратов на смертность при метастатическом раке толстой кишки

Фактор	β	95%ДИ	p
Пенетрация бевацизумабом	-0,2	- 0,04 – 0,018	0,4
Пенетрация цетуксимабом	-0,3	- 0,04 – 0,01	0,2
Пенетрация панитумумабом	-0,3	- 0,014 – 0,004	0,3
Пенетрация любым анти-EGFR антителом	-0,3	- 0,01 – 0,003	0,3
Пенетрация любым моноклональным антителом	-0,3	- 0,02 – 0,005	0,3
Пенетрация оксалиплатином	-0,3	- 0,05 – 0,014	0,3
Пенетрация иринотеканом	-0,2	- 0,08 – 0,05	0,6
Пенетрация оксалиплатином и иринотеканом	-0,3	- 0,03 – 0,02	0,3
Пенетрация капецитабином	-0,4	- 0,09 – 0,02	0,2
Адъювантная химиотерапия	-0,7	- 0,2 – -0,03	0,01
Включение оксалиплатина в адъювантную химиотерапию	-0,2	- 0,09 – 0,05	0,6
Определение мутации в гене KRAS	-0,2	- 0,06 – 0,03	0,5
Установка центрального венозного доступа	-0,5	- 0,2 – 0,009	0,07
Назначение 1 линии	-0,02	- 0,06 – 0,06	0,9
Назначение 2 линии	-0,4	- 0,07 – 0,02	0,2
Назначение 3 линии	-0,3	- 0,1 – 0,04	0,3
Удаление метастазов	-0,3	- 0,2 – 0,06	0,3
Монотерапия фторпиримидинами 1 линии	0,6	0,001 – 0,05	0,05
Комбинация фторпиримидинов с оксалиплатином или иринотеканом в 1 линии	-0,4	- 0,05 – 0,008	0,1
Бевацизумаб в 1 линии	-0,7	- 0,1 – -0,02	0,01
Анти-EGFR антитела в 1 линии	-0,5	- 0,3 – 0,03	0,1
Длительные инфузии 5-фторурацила в 1 линии	-0,2	- 0,05 – 0,03	0,6
Монотерапия фторпиримидинов во 2 линии	-0,2	- 0,03 – 0,06	0,5
Комбинация фторпиримидинов с оксалиплатином или иринотеканом во 2 линии	-0,07	- 0,05 – 0,04	0,8
Бевацизумаб во 2 линии	-0,4	- 0,2 – 0,05	0,2
Анти-EGFR антитела во 2 линии	-0,3	- 0,2 – 0,08	0,4
Анти-EGFR антитела в 3 линии	-0,2	- 0,08 – 0,2	0,4

смертности со следующими показателями: пенетрация панитумумабом ($k=-0,502$, $p=0,07$); проведение адъювантной химиотерапии ($k=-0,501$, $p=0,08$); установка центрального венозного доступа ($k=0,513$, $p=0,07$); назначение комбинации фторпиримидинов с оксалиплатином или иринотеканом в первой линии ($k=-0,434$, $p=0,1$) (если в регионе чаще назначалась монотерапия фторпиримидинами в первой линии, то и смертность от рака ободочной кишки была выше – $k=0,484$, $p=0,1$); назначение бевацизумаба в первой линии ($k=-0,812$, $p=0,001$); назначение анти-EGFR антител в первой линии ($k=0,671$, $p=0,01$); назначение бевацизумаба во второй линии ($k=0,478$, $p=0,1$); применение анти-EGFR антител во второй линии ($k=-0,569$, $p=0,04$).

На следующем этапе проведен регрессионный анализ по изучению влияния признаков на смертность при метастатическом раке толстой кишки. Результаты регрессионного анализа представлены в табл. 2.

По результатам регрессионного анализа подтверждено обратное влияние на смертность при раке толстой кишки назначения адъювантной химиотерапии после удаления первичной опухоли ($p=0,01$), назначения бевацизумаба в первой линии терапии ($p=0,01$), подтверждена тенденция к уменьшению смертности при установке центрального венозного доступа ($p=0,07$), назначении анти-EGFR антител в первой линии ($p=0,1$). Отмечена значимая взаимосвязь между высокой смертностью в регионе и назначением монотерапии фторпиримидинами в первой линии лечения метастатического рака ($p=0,01$).

Обсуждение

Нами изучено качество оказания медицинской помощи больным раком толстой кишки в РФ на популяционном уровне. Изначально в популяционном исследовании было получено предварительное согласие на сбор данных

в клиниках 30 регионов РФ. Однако в дальнейшем больше половины клиник отказались от участия в работе. Это можно объяснить либо сложностью в обработке данных в этих клиниках, либо незаинтересованностью клиник в анализе собственных результатов лечения больных, либо боязнью представить реальные данные, которые в действительности показывали ограниченное снабжение онкологических больных препаратами или неадекватность проводимого лечения. Поэтому тем врачам, кто принял участие в лечении, мы выражаем признательность за честность и смелость в представлении результатов.

Мы проанализировали влияние различных факторов, отражающих организацию оказания медицинской помощи больным раком толстой кишки, на смертность в регионе при данной нозологии. В связи с неадекватным характером канцер-регистра в РФ невозможно провести анализ наиболее приемлемых для анализа критериев эффективности терапии больных метастатическим раком толстой кишки, таких как выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость. Исходя из этого был выбран такой критерий оценки эффективности лечения, как смертность. В пользу возможности такого критерия для оценки эффективности терапии говорят результаты ряда исследований, в которых отражены факты снижения смертности от рака молочной железы не в результате скрининговых процедур, а в результате введения новых препаратов в лечении больных [9]. Кроме этого, на втором этапе были введены в анализ признаки, потенциально влияющие на смертность при метастатическом раке толстой кишки. Тем более ситуацию упрощал и тот факт, что в РФ скрининга рака толстой кишки нет. Тем самым нами выявляются факторы, которые в данной ситуации действительно ассоциированы с уменьшением или увеличением смертности от данного заболевания.

На первом этапе было выявлено, что пенетрация иринотекана и таргетных препаратов значимо ассоциирована с более низкими показателями смертности в регионе [6]. Это может говорить о том, что назначение второй линии терапии, а иринотекан в РФ чаще применяется во второй линии, и определяет уменьшение смертности. Это подтверждается результатами исследования Grothey, который еще в 2005 году показал, что наибольшая выживаемость у больного метастатическим раком толстой кишки достигается в случае, если пациент получит все зарегистрированные химиопрепараты [10]. То есть другими словами, чем хуже в регионе организовано обеспечение пациентов препаратами, тем выше в этом регионе смертность. Получение данных анкетирования клиник регионов по оказанию химиотерапевтической помощи больным раком толстой кишки за 2013 год, подтверждает данный тезис. Так, если в регионе чаще назначается в качестве первой линии монотерапия фторпиримидинами, то и смертность в этом регионе значимо выше. То есть достаточно увеличить обеспечение такими препаратами, как оксалиплатин

и иринотекан, и назначать дуплеты на первой и второй линиях лечения и смертность в регионе снизится. И это даже в условиях ограничения закупок таргетных препаратов. Кроме этого, отражением высокой квалификации лечебного учреждения является установка центрального венозного доступа для проведения полноценных режимов химиотерапии, таких как FOLFOX или FOLFIRI. Чем выше в регионе была частота постановки центрального венозного доступа, тем ниже была смертность в данном регионе.

Еще более простые моменты, на которые можно повлиять в плане организации оказания медицинской помощи больным раком толстой кишки с целью уменьшения смертности в регионе от данной нозологии, – это улучшение ведения пациентов с ранними стадиями болезни. Оказалось, что статистически значимо меньшие показатели смертности регистрируются в регионах, в которых чаще назначается адъювантная химиотерапия. Улучшение в плане назначения адъювантного лечения при ранних стадиях рака толстой кишки возможно достигнуть только при правильном стадировании заболевания. Это подразумевает изучение как минимум 12 лимфоузлов в гистологическом операционном материале. Соответственно, если изучено менее 12 лимфоузлов при II стадии, мы не можем исключить III стадию заболевания и такая ситуация требует назначения адъювантной химиотерапии. О том, что стадирование рака толстой кишки проводится на недостаточном количестве удаленных лимфоузлов, говорит то, что при анкетировании клиник оказалось, что среди больных, кому проводилась химиотерапия по поводу отдаленных метастазов, число пациентов со II стадией в анамнезе было больше, чем с III стадией. То есть улучшив стадирование за счет повышения хирургической техники и качества морфологической оценки препарата, мы назначим химиотерапию при III стадии и, что важно, не будем назначать ее при II стадии без факторов риска.

Заключение

Таким образом, результаты регрессионного анализа показывают, что на смертность при раке толстой кишки влияет комплекс факторов, отражающих организацию оказания противоопухолевого лечения в регионе как на этапе лечения больных ранними стадиями (например, назначение адъювантной химиотерапии), так и с метастатическим процессом (например, характер первой линии терапии). Что же касается назначения таргетных препаратов и вариантов химиотерапии, то видно, что нивелируется влияние пенетрации препаратов для всей популяции и на первый план выходит линия назначения тех или иных препаратов. В связи с чем нами было организовано дополнительное исследование по сбору и анализу индивидуальных данных пациентов, получавших лечение в указанных регионах в 2013 году.

Литература • References

1. Hurwitz, H. Bevacizumab plus irinotecan, fluorouracil, and leucovorin for metastatic colorectal cancer/H. Hurwitz, L. Fehrenbacher, W. Novotny et al. // *N Engl J Med.* – 2004. – 350. – P. 2335–2342.
2. Saltz, L. B. Bevacizumab (Bev) in combination with XELOX or FOLFOX4: Efficacy results from XELOX-1/N016966, a randomized phase III trial in the first-line treatment of metastatic colorectal cancer (MCRC)/L. B. Saltz, S. Clarke, E. Diaz-Rubio et al. // *ASCO 2007 Gastrointestinal Cancers Symposium.* – 2007. – Abstr. 238.
3. Giantonio, B. J. Bevacizumab in combination with oxaliplatin, fluorouracil, and leucovorin (FOLFOX4) for previously treated metastatic colorectal cancer: results from the Eastern Cooperative Oncology Group Study E3200/B. J. Giantonio, P. J. Catalano, N. J. Meropol et al. // *J Clin Oncol.* – 2007. – Apr. – 20. – 25 (12). – P. 1539–44.
4. Van Cutsem, E. Fluorouracil, leucovorin, and irinotecan plus cetuximab treatment and RAS mutations in colorectal cancer/E. van Cutsem, H. J. Lenz, C. H. Kohne et al. // *J Clin Oncol.* – 2015. – 33. – P. 692–700.
5. Douillard, J. Y. Overall survival (OS) and tumor shrinkage outcomes in patients with symptomatic/asymptomatic metastatic colorectal cancer (MCRC): data from the PRIME study/J. Y. Douillard, S. Siena, J. Tabernero et al. // *Annals of Oncology.* – 2013. – 24 (4). – iv25-iv50.
6. Fedyanin, M, Polyanskaya, E, Sekhina o, et al. A population study of correlation between the treatment rate for monoclonal antibodies (Mabs) and mortality rate in patients with metastatic colorectal cancer (mCRC) in Russia. *Ann Oncol* (2016) 27 (suppl 2): ii15.
7. Fedyanin M, Aliyeva S, Vladimirova LY, et al. Evaluation of the quality of cancer treatment in a population of patients (pts) with metastatic colorectal cancer (mCRC) in routine clinical practice in different regions of Russia. *J Clin Oncol* 2017 (suppl; abstr e18022).
8. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой Злокачественные новообразования в России в 2014 году (заболеваемость и смертность)/М.: МНИОИ им. П. А. Герцена филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. 2016. илл. 250.
9. Narod SA, Iqbal J, Miller AB, et al. Why have breast cancer mortality rates declined? *Journal of Cancer Policy.* 2015; 5:8–17.
10. Grothey A, Sargent D, Goldberg RM, et al. Survival of patients with advanced colorectal cancer improves with the availability of fluorouracil-leucovorin, irinotecan, and oxaliplatin in the course of treatment. *J Clin Oncol* 2004;22:1209–14.

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s1-12-16

Цитирование: Петровский А. В., Амосова В. А., Хакуринова Н. Д. Циторедуктивные операции при метастатическом раке молочной железы // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7. – № 3, спецвыпуск 1. – С. 12–16.

Циторедуктивные операции при метастатическом раке молочной железы

А. В. Петровский^{1,2}, В. А. Амосова¹, Н. Д. Хакуринова²

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, 115478, Москва, Россия

² ГБОУ ВПО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России, 119048, Москва, Россия

Резюме: В данной статье представлен обзор современной научной литературы, освещающей особенности тактики лечения метастатического рака молочной железы. Еще несколько десятилетий назад данный диагноз представлял серьезную проблему и ассоциировался с меньшей продолжительностью жизни пациентов. В настоящее время достижения в лечении, в том числе в лекарственной терапии, позволили существенно повлиять на течение заболевания и улучшить прогноз и качество жизни. Однако вопрос о рациональной тактике ведения таких больных по-прежнему остается открытым.

Ключевые слова: метастатический рак молочной железы, комплексное лечение, хирургическое лечение

Рак молочной железы (РМЖ) является одной из ведущих проблем клинической онкологии у женщин (20,9%): он занимает первое место по показателям заболеваемости (49,75 на 100 тыс. женщин – 66621 случай) и смертности (15,17 на 100 тыс. женщин – 23052 случаев). В настоящее время в России зарегистрированы 622978 больных РМЖ, их средний возраст – 61,3 года [1]. Примерно 8% (около 7000 больных ежегодно) всех случаев впервые выявленного РМЖ – метастатические, причем буквально несколько десятилетий назад средняя продолжительность жизни таких пациенток не превышала 15 мес., более 3 лет удавалось прожить 15% больных, а более 5 лет – только 10% пациентов [2–4], тогда как во всем мире этот процент равен 10,4% [5, 6]. Тем не менее, в настоящее время в России отмечается некоторое снижение смертности от РМЖ – стандартизированный показатель на 100 тыс. женского населения за период с 2005 по 2016 г. снизился на 12,53% [1]. В значительной степени это объясняется достижениями последних лет в лечении РМЖ. Теперь средняя продолжительность жизни больных метастатическим РМЖ составляет 51 мес., а 3- и 5-летняя общая выживаемость при некоторых формах (метастазирование в кости, мягкие ткани) достигает 61% и 40% соответственно. Однако данные литературы, освещающие вопросы лечебной тактики при метастатическом РМЖ, свидетельствуют о большом разнообразии взглядов и отсутствии единого подхода к вопросу о необходимости удаления первичного очага. За последнее десятилетие стали появляться статьи, свидетельствующие об обоснованности хирургического лечения первичной опухоли у больных метастатическим РМЖ. В этих исследованиях проведена клиническая оценка значения удаления первичного очага у больных мета-

статическим РМЖ и представлены доказательства целесообразности такого подхода.

Согласно многочисленным национальным и международным рекомендациям, основным методом лечения метастатического РМЖ является системная терапия (гормональная, таргетная, химиотерапия), которая может быть дополнена хирургическим удалением первичной опухоли с целью предотвращения различных осложнений, таких как изъязвление, кровотечение, боль. При этом оперативное вмешательство рекомендуется выполнять только при возможности полного удаления первичной опухоли и достаточной ожидаемой продолжительности жизни (т.е. при отсутствии отдаленных метастазов, представляющих угрозу жизни в ближайшее время). Альтернативным вариантом хирургического лечения в этой ситуации является лучевая терапия. Данные рекомендации основаны на результатах проспективных рандомизированных исследований, продемонстрировавших отсутствие положительного влияния хирургического лечения на общую выживаемость, в связи с чем удаление первичного очага не входит в принятые стандарты.

В 2015 г. R. Badwe и соавт. опубликовали результаты исследования NCT00193778, проведенного в Мумбае в 2005–2013 гг. На первом этапе всем пациенткам с метастатическим РМЖ проводили 6–8 циклов химиотерапии, из них 60% (415 женщин) ответили на данный вид лечения и были рандомизированы на 2 группы: в первой группе выполнялось хирургическое вмешательство, во второй – нет. Медиана времени наблюдения составила 23 мес. Медиана продолжительности жизни составила 19,2 мес. в группе оперированных пациентов и 20,5 мес. – в контрольной группе (отношение рисков (ОР) 1,04; 95% дове-

рительный интервал (ДИ) 0,81–1,34; $p=0,79$), т.е. хирургическое лечение не повлияло на общую выживаемость у данной группы больных. Кроме того, было отмечено, что даже при изолированном поражении костей и наличии менее 3 метастатических очагов оперативное вмешательство уменьшает продолжительность жизни, а также способствует дальнейшему развитию отдаленных метастазов (медиана продолжительности жизни 11,3 мес. у оперированных и 19,8 мес. у не оперированных (ОР 1,42; 95% ДИ 1,08–1,85; $p=0,012$)) [7].

Второе многоцентровое рандомизированное исследование (MF07-01) было проведено в Турции в 2007–2013 гг. Всем пациенткам, вошедшим в исследуемую группу, на первом этапе выполняли удаление первичной опухоли; 3-летняя выживаемость этих больных составила 60%, тогда как у больных, получавших только системную терапию, – 51% ($p=0,5$). Отмечено также, что общая выживаемость (ОВ) оказалась на 34% выше в первой группе (ОР 0,66; 95% ДИ 0,49–0,88, $p=0,005$). Однако уже за 5-летний период наблюдения результаты существенно отличались и составили соответственно 41,6% у оперированных против 24,4% у не оперированных пациенток (медианы общей продолжительности жизни – 46 и 37 мес. соответственно). Таким образом, с течением времени результаты в группе оперированных больных оказались значительно лучше, чем при проведении только системной терапии. При анализе результатов выявлено значительное увеличение общей выживаемости в группе хирургического лечения при положительных РЭ, РП (ОР 0,64, 0,46–0,91, $p=0,01$), отрицательном HER2 (95% ДИ 0,38–0,86; $p=0,006$), единичных метастазах в костях (ОР 0,47, 95% ДИ 0,23–0,98; $p=0,04$), а также у больных моложе 55 лет. По мнению авторов, именно такие пациентки являются наилучшими кандидатами для удаления первичной опухоли [8].

В Университете Вирджинии А. М. Leung et al. [9] проанализировали истории болезней 157 пациенток, страдавших РМЖ IV стадии и получавших лечение в период с 1990 по 2000 г. Все больные были разделены на группы в зависимости от лечения: гормональная терапия, химиотерапия, лучевая терапия, хирургическое лечение и сочетание нескольких методов. Медиана продолжительности жизни пациенток, которым было выполнено удаление первичной опухоли, составила 25 мес., а у 105 (67%) не оперированных больных – 13 мес. (log-rank $p=0,06$). Медиана времени жизни у 37 женщин, получивших только химиотерапию, составила 21 мес. по сравнению с 40 мес. у 14 больных, которым были проведены химиотерапия и лучевая терапия, и 22 мес. у 33 пациенток, получивших химиотерапию и хирургическое лечение. Однако эти различия оказались статистически не значимыми (log-rank $p=0,36$), скорее всего, из-за небольшого числа больных в сравниваемых группах. Многофакторный анализ показал, что единственным фактором, связанным с увеличением выживаемости,

для всех групп больных является факт проведения химиотерапии ($p=0,02$), а не хирургического лечения.

В противоположность этому большое количество ретроспективных исследований продемонстрировали обратный результат: увеличение общей выживаемости больных метастатическим РМЖ при удалении первичного очага. Еще W. Halsted предположил, что РМЖ – локальная болезнь, и опухолевые клетки, отделяясь от первичного очага, дают начало отдаленным метастазам, что доказывает необходимость его удаления. В своей статье Ly B.H. и Nguyen N.P. [10], проанализировав 14 научных работ, касающихся этой проблемы, сообщили, что медиана общей продолжительности жизни увеличивается с 12,6–28,3 мес. среди пациенток, не получивших хирургического лечения, до 25–42 мес. у больных, у которых первичный очаг был удален.

В исследование, проведенное Gnerlich с соавт., были включены пациентки, данные о которых содержались в базе данных SEER (период с 1988 по 2003 г.). Проведение хирургического лечения у этих пациенток ассоциировалось с увеличением медианы продолжительности жизни. В результате пациентки, которым было выполнено удаление первичной опухоли, прожили на 11–17 мес. больше, чем не оперированные больные: медианы продолжительности жизни составили 36 и 21 мес. у оперированных и не оперированных больных соответственно ($p<0,001$). При этом вероятность смерти при удалении первичной опухоли снижалась в среднем на 37% [11].

Улучшение показателей выживаемости у оперированных больных демонстрируют и другие авторы. Blanchard с соавт. отметили, что время от постановки диагноза метастатического РМЖ до смерти пациента составило 27 мес. у оперированных больных и 17 мес. – у не оперированных [12].

В исследовании Ruiterkamp J. с соавт. при оценке 5-летней выживаемости 728 больных за период 1993–2004 гг. оказалось, что медиана продолжительности жизни оперированных пациенток ($n=288$) составила 31 мес., а не оперированных ($n=440$) – 14 мес. ($p<0,0001$); 5-летняя общая выживаемость – 24,5% и 13,1% соответственно ($p<0,0001$; ОР=0,62; 95% ДИ=0,51–0,76). Кроме того, согласно опросу, оперированные пациентки чувствовали себя гораздо лучше и имели меньше сопутствующей патологии. При нормализации распределения пациенток по возрасту, количеству метастазов, видам лечения оказалось, что удаление первичной опухоли является независимым прогностическим фактором [13].

Khan S.A., Stewart A.K. и Morrow M. (National Cancer Database (NCDB) of the American College of Surgeons) проанализировали 3-летнюю выживаемость 16023 больных метастатическим РМЖ, получавших лечение в 1990–1993 гг., в зависимости от вида лечения и состояния краев резекции. Из них в 6861 (42,8%) случае проводилась только системная терапия, в 9162 (57,2%) случаях – операция и системная терапия. Трехлетняя общая выживаемость

больных, получивших хирургическое лечение и системную терапию, при отсутствии опухолевых клеток в краях резекции ($n=3396$) составила 35%, с наличием опухолевых клеток в краях резекции ($n=2561$) – 26%, в группе больных, получивших только системную терапию – 17,3% ($p < 0,0001$). Авторы сделали вывод о том, что общая выживаемость зависела не только от факта выполнения операции, но и от состояния краев резекции. Исследование также показало, что такие характеристики, как количество метастазов, их локализация и объем операции на первичной опухоли, являются важными независимыми факторами прогноза, а полное удаление первичного очага снижает риск летального исхода от РМЖ на 39% (ОР=0,61; 95% ДИ=0,58–0,65) [14, 15].

Аналогичные результаты получены Rapiti E. (Geneva Cancer Registry). Выделены основные прогностические факторы риска: биологические характеристики опухоли, количество отдаленных метастазов и «чистота» краев резекции. У больных метастатическим РМЖ при выполнении хирургического вмешательства с «негативными» краями резекции 5-летняя выживаемость без РМЖ достигла 27%, при наличии опухолевых клеток в краях резекции – 16%, в случаях с неизвестным состоянием краев резекции – 12% ($p=0,0002$). При сравнении результатов лечения больных только с метастазами в костях и больных с поражением других органов оказалось, что удаление первичного очага снижает риск смерти во всех подгруппах, независимо от локализации метастазов. В стратифицированном анализе эффект был очевидным только у женщин с метастазами в костях: отношение рисков для этих больных оказалось равным 0,2 (95% ДИ 0,1–0,4; $p=0,001$), у пациенток с метастазами в других областях – 0,7 (95% ДИ 0,4–1,2). При этом выполнение подмышечной лимфаденэктомии не повлияло на течение заболевания [16].

В 2007 г. были проанализированы результаты лечения 409 пациенток за период с 1996 по 2005 г. При нормализации распределения больных по возрасту, соматическому статусу, размеру опухоли, гистологическому варианту и локализации метастатических очагов оказалось, что медиана продолжительности жизни пациенток, которым выполнили удаление первичной опухоли, была больше: 31,9 и 15,4 мес. соответственно ($p < 0,0001$; ОР 0,53, 95% ДИ 0,42–0,67). Было отмечено также статистически значимое влияние на выживаемость локализации метастазов: у больных с метастазами только в костях риск смерти оказался меньше (ОР 0,76; 95% ДИ 0,58–0,98), а самый высокий риск был зарегистрирован в группе пациенток с висцеральными метастазами (ОР 4,57; 95% ДИ 2,20–9,49) [17]. Это было подтверждено В. Cadu с соавт. [18], которые проанализировали эффективность различных последовательностей системного и локального лечения у 808 женщин, страдающих РМЖ IV стадии. Наилучшие показатели общей выживаемости были достигнуты у пациенток с метастазами в костях, получивших химиотерапию на первом

этапе, по сравнению с показателями больных, у которых системное лечение было начато после операции.

Вместе с тем в исследовании, проведенном в MD Anderson Cancer Center, статистически значимого увеличения общей выживаемости пациенток хирургической группы не обнаружено, при этом выживаемость без прогрессирования в этой группе больных была статистически значимо выше по сравнению с группой консервативной терапии [19].

Еще один важный вопрос, касающийся выполнения оперативного вмешательства у пациенток с метастатическим РМЖ – оптимальные сроки выполнения операции. Многофакторный анализ Rao R. с соавт. включал демографические данные, характеристики опухоли, локализацию метастазов, объем и сроки операции, лучевую и системную терапию. В зависимости от времени, прошедшего с момента диагностики метастатического РМЖ до хирургического вмешательства, все пациентки были разделены на 3 группы. Наилучшие результаты были зафиксированы при удалении первичной опухоли в сроки от 3 до 9 мес. от начала лечения [20].

Однако при многофакторном анализе было отмечено, что в хирургической группе преобладают пациентки более молодого возраста, что могло оказать влияние на прогноз и дальнейшие результаты. В исследовании Baylor College of Medicine больные, которым удалили первичную опухоль, были, наоборот, старше не оперированных пациенток. Из 16401 пациентки у 807 (4,9%) был диагностирован рак молочной железы IV стадии, из них в 242 случаях (61,3%) выполнено удаление первичной опухоли и 153 (38,7%) больным хирургическое вмешательство не проводилось. Медиана продолжительности жизни в «хирургической» группе составила 27,1 мес. по сравнению с 16,8 мес. у больных, не получивших хирургического лечения ($p < 0,0001$). В многофакторном анализе было доказано, что хирургическое вмешательство является независимым фактором, связанным с увеличением общей выживаемости ($p=0,006$). Houston Blanchard D.K. с соавт. сообщают о том, что женщины, подвергшиеся хирургическому лечению, были значительно старше остальных, имели небольшие размеры первичной опухоли, меньшее количество метастазов, реже имели висцеральные метастазы. У этой категории пациенток также чаще регистрировались опухоли с положительными рецепторами [21].

В 2013 г. E. Harris и соавт. опубликовали метаанализ, включающий 10 публикаций, отобранных в MEDLINE. Обобщены результаты лечения 28693 больных метастатическим РМЖ, 52,8% из которых подверглись удалению первичной опухоли. Отмечено статистически значимое увеличение 3-летней выживаемости в исследуемой группе (40 против 22%; $p < 0,01$). Наилучшие результаты после оперативного лечения наблюдались при меньшем размере первичной опухоли, менее значимых сопутствующих заболеваниях, одиночных очагах метастатического поражения. При этом зависимости эффекта лечения от локали-

заций метастазов, биологических характеристик опухоли (степени гистологической злокачественности, экспрессии стероидных гормонов) выявлено не было [22].

Результаты наиболее крупных отечественных исследований по основным показателям совпадают с результатами приведенных зарубежных работ. В частности показано, что удаление первичной опухоли у больных первичным метастатическим РМЖ с ECOG 0–1 является независимым фактором прогноза и существенно увеличивает показатели выживаемости. Так, медиана продолжительности жизни оперированных пациенток (1-я группа) составила 51 мес., не оперированных (2-я группа) – 39 мес. ($p=0,054$). Однолетняя общая выживаемость больных в 1-й группе достигла 83,1%, во 2-й группе – 71,5%, двухлетняя общая выживаемость – 71,1% и 57,2%, пятилетняя – 50% и 33,8% соответственно ($p=0,054$). Медиана времени до прогрессирования у больных, которым выполнялось оперативное вмешательство, достигла 27 мес., в группе без хирургического лечения – 11 мес. ($p=0,024$); 1-летняя выживаемость без прогрессирования составила 71,9% и 40,2%, 2-летняя – 56,2% и 31,1%, 5-летняя – 42,7% и 21% в группах хирургического и консервативного лечения соответственно ($p=0,024$). Таким образом, было показано, что удаление первичной опухоли улучшает отдаленные результаты лечения больных первичным метастатическим РМЖ. [23].

В 2016 г. были представлены результаты анализа отдаленных результатов лечения 608 пациенток с первичным метастатическим РМЖ по материалам 5 крупных онкологических центров. Установлено, что удаление первичной опухоли увеличивает медиану продолжительности жизни с 23 до 35 мес. ($\log\text{-rank } p<0,01$); 3-летняя общая выживаемость увеличивается с 47% до 65%, а 5-летняя – с 21% до 45% ($\log\text{-rank } p=0,001$). Медиана времени до прогрессирования заболевания в исследуемой группе составила 12 мес., в контрольной – 8 мес. ($p<0,02$). Наиболее эф-

фективным удаление первичной опухоли было при локализации отдаленных метастазов в костях. При метастазах в костях 1-, 3- и 5-летняя выживаемость в группе больных, подвергшихся мастэктомии ($n=113$), составила соответственно 99%, 71% и 62%, медиана продолжительности жизни – 45,5 мес. При 1–2 метастазах в единственном органе удаление первичной опухоли увеличивало медиану продолжительности жизни с 26 до 39 мес. ($p=0,001$), однако при ≥ 3 очагах разницы в выживаемости между группами не отмечено ($p=0,07$) [24].

Выводы

До настоящего времени вопрос о роли и времени выполнения операции, критериях подбора пациентов для удаления первичной опухоли при метастатическом РМЖ остается открытым. Многочисленные ретроспективные исследования указывают на пользу от проведения хирургического лечения и увеличение показателей выживаемости. Наиболее эффективно оперативное вмешательство при метастатическом поражении костей, 1–2 метастазах в пределах одного органа, наличии ответа на системное лечение, высокой экспрессии РЭ/РП, достижении «чистых» краев резекции. Существенно ухудшает прогноз и увеличивает риск смерти множественный характер поражения, висцеральные метастазы (особенно в печени), отсутствие ответа на системную терапию, отсутствие экспрессии РЭ/РП, опухолевые клетки в краях резекции. Только одно проспективное исследование демонстрирует противоположные результаты. В связи с этим необходимы новые проспективные рандомизированные исследования по оценке эффективности хирургических методов при лечении больных первичным метастатическим РМЖ.

Литература • References

1. Злокачественные новообразования в России в 2015 году (заболеваемость и смертность). Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. М.: МНИОИ им. П. А. Герцена, 2017. 250 с.
2. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2016. – илл. – 236 с. ISBN 978-5-85502-226-1.
3. Мерабишвили В. М. Выживаемость онкологических больных. СПб., 2011. С. 178, 261–4.
4. Семиглазов В. Ф., Нургалиев К. Ш., Арзуманов А. С. Опухоли молочной железы (лечение и профилактика). Алматы, 2001.
5. Fields R. C., Jeffe D. B., Trinkaus K. et al. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis, Time for more optimism in metastatic breast cancer?
6. Senkus E, Cardoso F, Pagani O. Cancer Treat Rev. 2014 Mar;40 (2):220-8. doi: 10.1016/j.ctrv. 2013.09.015. Epub 2013 Oct 1. Review.
7. R Badwe, Rohini Hawaldar, Nita Nair, Rucha Kaushik, Vani Parmar, Shabina Siddique, Ashwini Budrukhar, Indraneel Mittra, Sudeep Gupta. Locoregional treatment versus no treatment of the primary tumor in metastatic breast cancer: an open-label randomized controlled trial Lancet Oncol 2015 Volume 16, No. 13, p1380–1388.
8. Randomized Trial Comparing Loco regional Resection of Primary Tumor with No Surgery in Stage IV Breast Cancer at the Presentation (Protocol MF07-01): A Study of Turkish Federation of the National Societies for Breast Diseases Atilla Soran, MD, MPH,

- FACS, * Serdar Ozbaz, MD, Sheryl F. Kelsey, PhD, and Bahadir M. Gulluoglu, MD, FACS§ 2009 Wiley Periodicals, Inc., 1075-122X/09 The Breast Journal, Volume 15 Number 4, 2009399-403.
9. Leung A. M., Vu H. N., Nguyen K. A. et al. Effects of surgical excision on survival of patients with stage IV breast cancer. J Surg Res 2009;1–6.
 10. Loco-regional treatment in metastatic breast cancer patients: Is there a survival benefit?/B. H. Ly, N. P. Nguyen, V. Vinh-Hung et al. // Breast Cancer Research and Treatment. – 2010. – Vol. 119. – P. 537–545.
 11. Gnerlich J, Jeffe DB, Deshpande AD, Beers C, Zander C, Margenthaler JA. Surgical removal of the primary tumor increases overall survival in patients with metastatic breast cancer: analysis of the 1988–2003 SEER data. Ann Surg Oncol 2007;14:2187–94.
 12. Blanchard DK, Bhatia P, Hilsenbeck SG, Elledge RM. Does surgical management of stage IV breast cancer affect outcome? (abstract 2110). Breast Cancer Res Treat 2006;100 (suppl 1):S118.
 13. Ruiterkamp J. et al. Surgical resection of the primary tumor in stage IV breast cancer patients: Effect of favorable disease characteristics on surgical selection and outcome. 2009 Breast Cancer Symposium. Abstract №227/L. Rivera, R. Chandrasekhar, G. Wilding et al. Does removal of the primary tumor in patients with metastatic breast cancer improve either local control or overall survival? San Antonio Breast Cancer Symposium: Abstract e11511/S. Samiee, P. Berardi, N. Bouganim et al. // Cancer Research. – 2011. – Vol. 71, №24.
 14. Khan, S. A. Does resection of an intact breast primary improve survival in metastatic breast cancer?/S. A. Khan // Oncology. – 2007. – Vol. 21, №8. – P. 924–932, 934, 942.
 15. Khan, S. A. Does aggressive local therapy improve survival in metastatic breast cancer?/S. A. Khan, A. K. Stewart, M. Morrow // Surgery. – 2002. – Vol. 132 (4). – P. 620–627.
 16. Rapiti E, Verkooijen HM, Vlastos G, et al. Complete excision of primary breast tumor improves survival of patients with metastatic breast cancer at diagnosis. J Clin Oncol 2006;24:2743–9.
 17. Surgical resection of the primary tumor is associated with increased long-term survival in patients with stage IV breast cancer after controlling for site of metastasis/R. C. Fields, D. B. Jeffe, K. Trinkaus et al. // Annals of Surgical Oncology. – 2007. – Vol. 14 (12). – P. 3345–3351.
 18. Cady B., Nathan N. R., Michaelson J. S. et al. Matched pair analyses of stage IV breast cancer with or without resection of primary breast site. Ann Surg Oncol 2008;15 (12):3384–95.
 19. Babiera GV, Rao R, Feng L, et al. Effect of primary tumor extirpation in breast cancer patients who present with stage IV disease and an intact primary tumor. Ann Surg Oncol 2006;13:776– 782.
 20. Timing of surgical intervention for the intact primary in stage IV breast cancer patients/R. Rao, L. Feng, H. M. Kuerer et al. // Ann. Surg. Oncol. – 2008. – Vol. 15 (6). – P. 1696–1702.
 21. Association of surgery with improved survival in stage IV breast cancer patients/D. K. Blanchard, P. B. Shetty, S. G. Hilsenbeck, R. M. Elledge // Ann. Surg. – 2008. – Vol. 247 (5). – P. 732–740.
 22. Harris E., Barry M., Kell M. R. Meta-analysis to determine if surgical resection of the primary tumor in the setting of stage IV breast cancer impacts on survival. Ann Surg Oncol 2013;20 (9):2828–34.
 23. Чернова Е. В. и др. Целесообразность удаления первичной опухоли у больных с впервые выявленным диссеминированным раком молочной железы //Российский онкологический журнал. – 2013. – №. 2.
 24. Оценка результатов НИР РООМ «Возможности хирургического лечения больных раком молочной железы IV стадии» А. А. Божок, Э. Э. Топузов, А. Д. Зикиряходжаев, А. С. Сухотько, В. А. Хайленко, Ю. С. Шатова, Н. А. Климов, Р. М. Палтуев. Опухоли женской репродуктивной системы 4»2016 Том12 с 17–24.

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s1-17-21

Цитирование: Покатаев И. А. Место адъювантной лучевой терапии при раке поджелудочной железы – в клинических исследованиях // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7. – № 3, спецвыпуск 1. – С. 17–21.

Место адъювантной лучевой терапии при раке поджелудочной железы – в клинических исследованиях

И.А. Покатаев¹

¹ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

Резюме: Адъювантная химиотерапия является стандартом лечения резецированного рака поджелудочной железы. Оптимальным режимом адъювантной химиотерапии является комбинация гемцитабина и капецитабина. Польза адъювантной химиотерапии определяется интенсивностью дозы, сроками начала после операции, а также длительностью ее применения. Добавление лучевой терапии к химиотерапии по данным рандомизированных исследований не продемонстрировало преимуществ ни в отношении локального контроля, ни в отношении отдаленных результатов лечения. При этом исследования указывают на более высокую токсичность химиолучевой терапии по сравнению с химиотерапией. Ретроспективно полученные данные указывают на потенциальную пользу адъювантной лучевой терапии при выполнении нерадикальных операций (R1) и при наличии метастазов в регионарных лимфоузлах. Однако эти данные не подтверждаются результатами рандомизированных исследований и могут выступать как гипотезогенерирующие при планировании проспективных исследований. Таким образом, место лучевой терапии на основании существующей доказательной базы не определено. Однако перспективными представляются исследования, предполагающие применение лучевой терапии не до, а после окончания всей запланированной химиотерапии. Кроме того, новые методы лучевой терапии, имеющие короткую длительность, создают перспективы изучения адъювантной лучевой терапии до начала адъювантной химиотерапии, учитывая безопасность отсрочки начала химиотерапии на срок до 12 недель после операции.

Ключевые слова: рак поджелудочной железы, адъювантная химиотерапия, адъювантная лучевая терапия

Информация об авторах:

Илья А. Покатаев, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, e-mail: pokia@mail.ru

Роль адъювантной химиотерапии при раке поджелудочной железы

Адъювантная химиотерапия является стандартом лечения пациентов с резецированным раком поджелудочной железы. Это положение закреплено в рекомендациях ASCO, NCCN, ESMO, RUSSCO, а также других обществ и экспертных групп [1–5]. Внесение адъювантной химиотерапии в стандарт основано на результатах исследований ESPAC-1 и CONCO001. Исследование ESPAC-1 продемонстрировало статистически значимое преимущество адъювантной химиотерапии с использованием 5-фторурацила и фолината кальция по сравнению с наблюдением [6], а исследование CONCO001 доказало преимущество гемцитабина по сравнению с наблюдением [7]. Оба режима химиотерапии оказались равноэффективными при прямом сравнении в рандомизированном

исследовании [8]. Польза адъювантной химиотерапии прослеживалась при анализе всех подгрупп, в том числе при любой стадии, при любом статусе регионарных лимфоузлов, а также краев резекции [6]. Позднее исследование ESPAC-4 продемонстрировало, что комбинация гемцитабина и капецитабина эффективнее монотерапии гемцитабином, что сделало комбинацию GEMCAP текущим стандартом адъювантной химиотерапии рака поджелудочной железы [9].

Эффективность адъювантной химиотерапии зависит от интенсивности доз препаратов, сроков ее начала и длительности применения. Японские исследователи ретроспективно оценили влияние интенсивности доз химиотерапевтических препаратов на результаты лечения. Анализ данных по 168 пациентам показал, что снижение относительной интенсивности дозы ниже 80% ассоциировано со статистически значимо худшим

прогнозом: медиана продолжительности жизни уменьшалась с 45,6 месяца до 26 месяцев ($p < 0,001$) [10].

Исследование ESPAC-3 продемонстрировало, что уменьшение количества курсов химиотерапии менее 6 приводит к статистически значимому снижению ее эффективности: медиана продолжительности жизни в группе пациентов, завершивших все 6 четырехнедельных курса химиотерапии, была на 1 год больше, чем в группе пациентов, получивших меньшее число курсов [11].

Авторы этого же исследования указывают на допустимость начала химиотерапии в сроки до 12 недель после операции [11]. Сравнив отдаленные результаты в группе пациентов, кому химиотерапия была начата в течение 8 недель после операции, и в группе пациентов, кому химиотерапия начала в период 8–12 недель после операции, авторы исследования не выявили статистически значимых различий в выживаемости. Поскольку исследование не позволяло начинать химиотерапию в сроки более 12 недель после хирургического вмешательства, оценить возможность отсрочки начала химиотерапии на более поздний период, например, с целью проведения лучевой терапии, не представляется возможным.

На этот вопрос отвечает другой анализ. Ретроспективно проанализированная база данных SEER показала, что эффективность химиотерапии при III стадии рака поджелудочной железы в случае ее начала в сроки, превышающие 12 недель после операции, имеет тенденцию к снижению [12]. Нецелесообразность длительной отсрочки начала адъювантной химиотерапии подчеркивается и результатами других анализов [13, 14].

Таким образом, данные доказательной медицины указывают на необходимость проведения адъювантной химиотерапии всем пациентам, перенесшим резекцию поджелудочной железы по поводу рака. При этом сроки ее начала не должны превышать 12 недель после операции, а общая длительность должна составлять 6 месяцев. Добавление лучевой терапии во время химиотерапии приводит к значительному снижению интенсивности дозы химиотерапии [15], что также нежелательно ввиду наличия доказательств, что это снижение дозы влияет на прогноз пациентов.

Исследования эффективности адъювантной лучевой терапии при раке поджелудочной железы

Суммарно опубликовано 5 рандомизированных исследований, посвященных оценке эффективности адъювантной лучевой терапии при раке поджелудочной железы: GITSG (1985 г.), EORTC (1999 г.), ESPAC-1 (1994 г.), EORTC-40013–22012/FFCD-9203/GERCOR (2010 г.) и CapR1 (2012 г.). Исследование GITSG сравнивало наблюдение с химиолучевой терапией (ХЛТ) в качестве адъювант-

ной терапии пациентов, перенесших операцию по поводу рака поджелудочной железы. Химиолучевая терапия включала проведение лучевой терапии по 2 Гр в сутки, 2 курса по 10 дней с интервалом между курсами 2 недели [16]. Химиотерапия включала использование 5-фторурацила в дозе 500 мг/м² в виде в/в болюсного введения 1–3 дни каждого курса лучевой терапии. Отличительной особенностью данного исследования является тот факт, что пациенты после окончания лучевой терапии получали химиотерапию 5-фторурацилом еще в течение 2 лет. Планировалось включить по 50 пациентов в каждую группу. Несмотря на то, что набор в исследование продолжался 8 лет и в наборе участвовало несколько центров, удалось включить только 43 пациента, т. е. исследователи включали в среднем по 6 пациентов в год. Исследование показало статистически значимое преимущество ХЛТ с последующей химиотерапией по сравнению с одним наблюдением: медианы времени без прогрессирования составили 11 и 9 месяцев для группы лечения и наблюдения соответственно ($p = 0,01$). Медианы продолжительности жизни составили 20 и 11 месяцев для двух групп соответственно ($p = 0,03$) [16].

Из исследования GITSG не ясно, какую роль в улучшении отдаленных результатов играет лучевая терапия и какую роль играет длительная адъювантная химиотерапия. Большая ясность приходит после анализа исследования EORTC. Это рандомизированное исследование III фазы включило 205 пациентов (104 пациента имели резецированный рак головки поджелудочной железы, T1-2N0-1aM0, 92 пациента имели периампулярный рак, T1-3N0-1aM0) и сравнило те же две группы – группу ХЛТ и группу наблюдения. Лучевая терапия была похожа на таковую в исследовании GITSG: 2 курса облучения с интервалом 2 недели, РОД 2 Гр, СОД каждого курса составила 20 Гр. Химиотерапия включала 5-фторурацил в дозе 25 мг/кг в виде 24-суточной инфузии в течение первых 3–5 дней каждого курса лучевой терапии. Однако в отличие от GITSG исследование EORTC не предполагало продолжения химиотерапии после окончания лучевой терапии [17]. Исследование не показало преимущества ХЛТ по сравнению с наблюдением ни по времени без прогрессирования (медианы составили 12,6 месяца и 17,1 месяца для групп наблюдения и ХЛТ соответственно, $p = 0,099$), ни по продолжительности жизни (медианы составили 19 и 24,5 месяца для групп наблюдения и ХЛТ соответственно, $p = 0,208$).

Анализ локализации очагов прогрессирования показал, что изолированные локорегионарные рецидивы без отдаленных метастазов выявлялись в 15% случаях в обеих группах без статистически значимых различий между ними. Настолько малое число изолированных локорегионарных рецидивов, подчеркиваемое фактом, что в исследовании 19–24% пациентов имели нерадикальную операцию с положительными краями резекции, свидетельствует об исходно системном характере заболевания. Это указывает на то, что подавляющее большинство пациентов нуждаются

Таблица 1. Медианы продолжительности жизни в четырех группах исследования ESPAC-1 [6]

Группа	Медиана продолжительности жизни
Наблюдение (n=69)	16,9 месяца
Химиолучевая терапия (n=73)	13,9 месяца
Химиотерапия (n=75)	21,6 месяца
Химиолучевая терапия с последующей химиотерапией (n=72)	19,9 месяца

Таблица 2. Результаты анализа Национальной базы данных онкологических пациентов США (National Cancer Database, NCDB) по эффективности адъювантной терапии рака поджелудочной железы [20]

Группа (n=31,348)	Медиана продолжительности жизни, месяцы
Химиотерапия (ХТ, 30%)	22,5
Химиотерапия + химиолучевая терапия (ХТ+ХЛТ 38%)	23,7
Химиолучевая терапия (ХЛТ, 2%)	11,2
Наблюдение (30%)	14

в адъювантной химиотерапии без дополнительной лучевой терапии.

Исследование ESPAC-1 является самым крупным из опубликованных исследований, посвященных оценке эффективности ХЛТ в адъювантной терапии рака поджелудочной железы. Исследование подразумевало рандомизацию пациентов с резецированными карциномами поджелудочной железы в одну из 4 групп: наблюдение, химиолучевая терапия, химиотерапия, химиолучевая терапия с последующей химиотерапией [6]. Таким образом, исследование позволило сравнить эффективность ХЛТ не только с наблюдательной тактикой, но и с адъювантной химиотерапией, не дополненной лучевой терапией.

Сравнительный анализ групп пациентов, получавших ХЛТ и не получавших ХЛТ, продемонстрировал негативный эффект облучения на прогноз пациентов: медианы продолжительности жизни составили 15,9 и 17,9 месяца для группы с ХЛТ и группы без ХЛТ соответственно ($p=0,05$). В отличие от этого сравнительный анализ групп пациентов, получавших и не получавших химиотерапию, показал статистически значимое увеличение продолжительности жизни в группе пациентов, получавших химиотерапию: медианы составили 20,1 и 15,5 месяца для группы с химиотерапией и группы без химиотерапии соответственно ($p=0,009$). Медианы продолжительности жизни отдельно по каждой из четырех групп представлены в табл. 1.

Данное исследование подчеркивает ту информацию, которая была получена при сопоставлении исследований GITSG и EORTC: положительный эффект адъювантной терапии достигается за счет химиотерапевтического воздействия. В группе только ХЛТ, не дополненной химиотерапией, продемонстрирована наихудшая выживаемость,

которая оказалась даже ниже, чем в группе наблюдения. Наилучшая выживаемость продемонстрирована в группе пациентов, которым проводили только химиотерапию без лучевой терапии (табл. 1).

Опубликованное позже исследование EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR сравнило эффективность 4 курсов химиотерапии гемцитабином с эффективностью ХЛТ, включавшей 2 курса терапии гемцитабином с последующей лучевой терапией в сочетании с гемцитабином в радиосенсибилизирующей дозе [18]. Показано отсутствие статистически значимых различий как в отношении времени без прогрессирования, так и в отношении продолжительности жизни пациентов.

В немецком исследовании CapR1 проводилось сравнение химиолучевой терапии с химиотерапией фторпиримидинами [19]. Экспериментальная группа включала более интенсивную лучевую терапию по сравнению с другими исследованиями: СОД составила 50,4 Гр за 28 фракций, на фоне которой проводилась непрерывная инфузия 5-фторурацила в дозе 200 мг/м² в сутки, а также вводился цисплатин 30 мг/м² еженедельно и интерферон-2b 3 млн Ед 3 раза в неделю в течение суммарно 5,5 недель. После окончания ХЛТ проводились еще 2 курса химиотерапии длительными инфузиями 5-фторурацила. В данном исследовании статистически значимых различий между группой ХЛТ и группой химиотерапии не выявлено ни по общей, ни по безрецидивной выживаемости. Частота нежелательных явлений была выше в группе ХЛТ, включая 29% нежелательных явлений 4 степени выраженности [19].

Таким образом, результаты опубликованных рандомизированных исследований свидетельствуют о нецелесообразности проведения адъювантной лучевой терапии при раке поджелудочной железы. Неудача использования лучевой терапии кроется в исходно системном характере заболевания, а также в отсрочке начала химиотерапии за счет того, что во всех исследованиях химиолучевая терапия применялась до химиотерапии. При этом дозы цитостатиков, используемых во время облучения, были вынужденно снижены.

Однако кроме рандомизированных исследований проведена целая серия ретроспективных анализов, результаты которых контрастируют с результатами рандомизированных исследований. Анализ национальной базы данных США в отношении эффективности адъювантной ХЛТ проводился не один раз. Наиболее крупный анализ опубликован на постерной сессии конгресса ASCO в 2017 году. В анализ включены данные 31348 пациентов, прооперированных по поводу рака поджелудочной железы в период с 2004 по 2013 г. [20]. Наилучшая выживаемость выявлена в группах пациентов, получавших адъювантную химиотерапию или адъювантную химиотерапию с химиолучевой терапией (табл. 2).

При этом сравнение группы ХТ+ХЛТ с ХЛТ продемонстрировало преимущество добавления ХЛТ в подгруппах

Таблица 3. Результаты многофакторных регрессионных анализов Кокса, посвященных оценке роли различных методик адъювантной терапии рака поджелудочной железы

Группа пациентов	ХТ	Хирургия	ХЛТ	ХТ+ХЛТ
Л/у -, R -	Г. С.	1,44 (1,33 – 1,55)	1,45 (1,10 – 1,91)	1,00 (0,93 – 1,08)
Л/у -, R+	Г. С.	1,64 (1,45 – 1,86)	1,69 (7,23 – 2,32)	0,88 (0,79 – 0,98) *
Л/у +, R -	Г. С.	1,53 (1,44 – 1,63)	1,68 (1,40 – 2,03)	0,89 (0,85 – 0,94) *
Л/у +, R+	Г. С.	1,75 (1,59 – 1,93)	1,96 (1,52 – 2,55)	0,79 (0,73 – 0,85) *

Л/у – статус лимфоузлов, R-статус краев резекции,

Г. С. – группа сравнения (все сравнения выполнены с группой только химиотерапии)

пациентов с наличием метастазов в регионарных лимфоузлах или с положительными краями резекции (табл. 3).

Авторы исследования делают осторожный вывод о том, что будущие исследования, посвященные оценке эффективности адъювантной химиолучевой терапии, должны на этапе рандомизации стратифицировать пациентов по статусу лимфоузлов и краев резекции. Действительно, ретроспективный характер исследования всегда содержит системные ошибки. В данном исследовании выявлен существенный дисбаланс между сравниваемыми группами по расе, возрасту, размеру опухоли, стадии, а также дифференцировке опухоли. Кроме того, NCDB не учитывает сопутствующую патологию, а также возможные послеоперационные осложнения. Авторы попытались устранить эффект дисбаланса путем проведения многофакторного анализа, однако, как известно, только проспективно выполненная рандомизация позволяет максимально нивелировать дисбаланс по прогностическим факторам.

Данные этого анализа идут в разрез с данными рандомизированного исследования ESPAC-1, в котором отсутствие пользы и даже негативный эффект лучевой терапии прослеживались также при положительных краях резекции и наличии метастазов в лимфоузлах [6].

Подобный анализ проведен на базе данных SEER и учитывал данные пациентов, получивших лечение с 1973 по 2005 г. В анализ вошли данные 5676 пациентов с резецированным раком поджелудочной железы. Проведя многофакторный регрессионный анализ Кокса, авторы исследования продемонстрировали, что добавление лучевой терапии к адъювантному лечению приводит к статистически значимому улучшению прогноза пациентов (HR=0,587, 95% доверительный интервал 0,545–0,631) [21]. Авторы анализа указали, что группы без лучевой терапии и с лучевой терапией имели статистически значимые различия по ряду значительных прогностических факторов, например, по возрасту, расе, распространенности опухолевого процесса, размеру первичной опухоли и др. Несмотря на то, что они сделали поправку на дис-

баланс между группами по прогностическим факторам, все же значительная их часть (например, общее состояние пациентов) не вносится в базу SEER. Поэтому сделать поправку на эти факторы не представляется возможным. Между тем, логично предположить, что на лучевую терапию отбирались только наиболее сохраненные пациенты.

Таким образом, данные опубликованных исследований указывают на следующее:

- эффективность адъювантной лучевой терапии при раке поджелудочной железы не доказана: частота локорегионарных рецидивов не уменьшается, общая выживаемость имеет тенденцию к ухудшению при сравнении с химиотерапией;
- роль дополнительных факторов риска, например R и N-статуса, как предикторов эффективности адъювантной лучевой терапии сомнительна;
- адъювантная химиолучевая терапия токсичнее химиотерапии.

В итоге применение адъювантной лучевой и химиолучевой терапии не рекомендуется обществом ESMO [1]. Рутинное применение лучевой терапии не рекомендуется клиническими рекомендациями ASCO, однако может обсуждаться у некоторых пациентов с R1 резекцией или при наличии метастазов в лимфоузлах после 4–6 месяцев адъювантной химиотерапии [4]. При этом данная рекомендация ASCO имеет статус неофициального консенсуса и умеренную степень убедительности.

Ожидается, что новые исследования (например, проводимое в настоящее время исследование RTOG 0848, NCT01013649) должны разъяснить роль адъювантной лучевой терапии после окончания всей запланированной химиотерапии. Кроме того, новые методы лучевой терапии, например стереотаксическая лучевая терапия, имеющие короткую длительность, создают перспективы изучения адъювантной лучевой терапии до начала адъювантной химиотерапии, учитывая безопасность отсрочки начала химиотерапии на срок до 12 недель после операции.

Литература • References

1. Ducreux M., Cuhna A. Sa, Caramella C. et al. Cancer of the pancreas: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology*. – 2015. – V. 26 (Supplement 5). – P. v56 – v68.

2. Temper M. A., Malafa M. P., Al-Hawary M. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pancreatic Adenocarcinoma, v².2017. Published online <http://nccn.org>.
3. Hidalgo M., Ivarer R. A., Gallego J. et al. Consensus guidelines for diagnosis, treatment and follow-up of patients with pancreatic cancer in Spain. // Clin Transl Oncol. – 2017. – V. 19. – P. 667–681.
4. Khorana A., Mangu P., Berlin J. et al. Potentially Curable Pancreatic Cancer: American Society of clinical Oncology Clinical Practice Guideline // JCO. – 2016. – V. 34, N 21. – P. 2541–2556.
5. Покатаев И. А., Патютко Ю. И., Загайнов В. Е., Кудашкин Н. Е., Гладков О. А., Медведев С. В. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей (RUSSCO)/под редакцией: В. М. Моисеенко. – М. Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии» – 2016. – С. 304–318.
6. Neoptolemos J. P., Stocken D. D., Friess H. et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. // N Engl J Med – 2004. – V. 350. – P. 1200–10.
7. Oettle H., Post S., Neuhaus P. et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine vs observation in patients undergoing curative-intent resection of pancreatic cancer: a randomized controlled trial. // JAMA – 2007. – V. 297. – P. 267–77.
8. Neoptolemos J. P., Stocken D. D., Bassi C. et al. Adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid vs gemcitabine following pancreatic cancer resection: A randomized controlled trial. // JAMA. – 2010. – V. 304. – P. 1073–1081.
9. Neoptolemos J., Palmer D. H., Ghaneh P. et al. Comparison of adjuvant gemcitabine and capecitabine with gemcitabine monotherapy in patients with resected pancreatic cancer (ESPAC-4): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial. The Lancet. – 2017. – V. 389, N 10073. – P. 1011–1024.
10. Yabusaki n., Fujii T, Yamada S. et al. The significance of relative dose intensity in adjuvant chemotherapy of pancreatic ductal adenocarcinoma – including the analysis of clinicopathological factors influencing relative dose intensity // Medicine. – 2016. – V. 95, N 29. – P. 1–6.
11. Valle J. W., Palmer D., Jackson R. et al. Optimal Duration and Timing of Adjuvant Chemotherapy After Definitive Surgery for Ductal Adenocarcinoma of the Pancreas: Ongoing Lessons From the ESPAC-3 Study // J Clin Oncol. – 2014. – V. 32. – P. 504–512.
12. Nayar P., Chandak A., Gupta N. et al. Postoperative Mortality Following Multi-Modality Therapy for Pancreatic Cancer: Analysis of the SEER-Medicare Data. J Surg Oncol – 2017. – V. 115, N 2. – P. 158–163.
13. Murakami Y., Uemura K., Sudo T. et al. Early initiation of adjuvant chemotherapy improves survival of patients with pancreatic carcinoma after surgical resection. Cancer chemotherapy and pharmacology. // 2013. – V. 71, N 2. – P. 419–29.
14. Kim H. W., Lee J.-C., Lee J. et al. Early versus delayed initiation of adjuvant treatment for pancreatic cancer. // PLoS ONE. – 2017. – V. 12, N 3. – e0173960.
15. Mukherjee S., Hurt C. N., Maughan T. Gemcitabine-based or capecitabine-based chemoradiotherapy for locally advanced pancreatic cancer (SCALOP): a multicentre, randomised, phase 2 trial. // Lancet Oncol. – 2013 – V. 14, N 4. – P. 317–326.
16. Kaiser M. H., Ellenberg S. S. Adjuvant Combined Radiation and Chemotherapy Following Curative Resection // Arch Surg – 1985. V. 120. – P. 899–903.
17. Klinkenbijn J. H., Jeekel J., Sahmoud T. et al. Adjuvant Radiotherapy and 5-Fluorouracil After Curative Resection of Cancer of the Pancreas and Periapillary Region. // Ann. Surg. – 1999. – V. 230, N 6. – P. 776–784.
18. Van Laethem J., Hammel P., Mornex F. et al. Adjuvant Gemcitabine Alone Versus Gemcitabine-Based Chemoradiotherapy After Curative Resection for Pancreatic Cancer: A Randomized EORTC-40013-22012/FFCD-9203/GERCOR Phase II Study. // J Clin Oncol. – 2010. – V. 28. – P. 4450–4456.
19. Schmidt J., Abel U., Debus J. et al. Open-Label, Multicenter, Randomized Phase III Trial of Adjuvant Chemoradiation Plus Interferon Alfa-2b Versus Fluorouracil and Folinic Acid for Patients With Resected Pancreatic Adenocarcinoma. // J Clin Oncol. – 2012. V. 30. – P. 4077–4083. 2012.
20. Wright J. P., Schlegel C., Snyder R. A. et al. Selective benefit of adjuvant chemoradiation in resectable pancreatic cancer. // J Clin Oncol. – 2017. – V. 35 (suppl; abstr 4122).
21. McDade T. P., Hill J. S., Simons J. P. et al. A National Propensity-Adjusted Analysis of Adjuvant Radiotherapy in the Treatment of Resected Pancreatic Adenocarcinoma. // Cancer – 2010. – V. 116. – P. 3257–66.

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s1-22-25

Цитирование: Панкратов А. Е., Деньгина Н. В. Облучение лимфатических коллекторов при немелкоклеточном раке легкого: широкое, избирательное или никакого? // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7. – № 3, спецвыпуск 1. – С. 22–25.

Облучение лимфатических коллекторов при немелкоклеточном раке легкого: широкое, избирательное или никакого?

А. Е. Панкратов, Н. В. Деньгина

Информация об авторах:

Александр Е. Панкратов, ООО «ПЭТ-Технолоджи Балашиха», Центр онкологии и лучевой терапии, г. Балашиха, e-mail: pediatrician@yandex.ru

Наталья В. Деньгина, ГБУЗ Ульяновский областной онкологический диспансер, г. Ульяновск, e-mail: indigo171201@yahoo.com

Резюме: В настоящее время существует две основных парадигмы в выборе объема облучения лимфоколлектора при немелкоклеточном раке легкого: 1. Включение в объем облучения только очевидно пораженных тканей легкого и регионарных лимфоузлов, вовлеченных в опухолевый процесс с исключением из полей облучения лимфоузлов с гипотетическим микрораспространением опухолевых клеток. Основная цель в таком выборе – возможность подведения максимальных курательных доз излучения (более 60 Гр) за счет уменьшения общего объема излучения и снижения лучевой токсичности. 2. Включение в объем облучения как очевидно пораженных лимфоузлов, так и тех, которые теоретически могут иметь очаги микрометастазирования. Основная логика такого выбора заключается в том, что области, требующие подведения высоких доз (более 60 Гр), достаточно малы, а очаги микрометастазирования поддаются дозам облучения не более 50 Гр и, таким образом, может быть увеличена выживаемость. Вопрос, какой же логике следовать при выборе объема облучения лимфоколлекторов, и посвящена данная работа.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого, лимфоколлектор, лучевая терапия

Рак легкого в онкологической заболеваемости населения занимает второе или третье место в зависимости от региона и пола пациента и первое место в смертности от онкологических заболеваний. При этом на немелкоклеточный рак легкого (НМКРЛ) приходится более 80% от всех типов рака легкого. На протяжении десятилетий совершенствуются методы лечения данной патологии. И, если в лекарственном лечении основным направлением является создание новых препаратов, которые уже используются с учетом молекулярно-генетических особенностей опухоли, то в области лучевой терапии главным направлением является создание новых технологий подведения лечебного пучка к пораженным тканям при минимальном воздействии на непораженные. Учитывая относительную радиорезистентность опухолевой ткани немелкоклеточного рака легкого, необходимо подведение достаточно высоких доз облучения для получения лечебного эффекта, но вместе с тем высокие дозы облучения и специфика локализации процесса требуют предельной четкости в понимании вы-

бора объема лучевого воздействия. Это важно, т.к. высокая лучевая токсичность в отношении таких критических структур, как миокард и неповрежденная паренхима легких, может быть причиной худшего прогноза у пациентов, которым выполнена лучевая терапия в объеме, большем, чем достаточно в сравнении с пациентами, которым выполнено облучение только областей с высоким риском прогрессии или рецидива злокачественного процесса. Таким образом, основная цель при определении объема лучевой терапии при НМКРЛ – не только выяснить, что облучать, а также что можно и лучше не облучать. Современные руководства, такие как NCCN и ESMO, которым следуют большинство онкологов, однозначно исключают применение лучевой терапии на ранних стадиях резектабельного рака легкого при N0 и N1 – стадиях поражения лимфоколлекторов при радикально выполненной операции. Обоснованием этому решению послужили ПОРТ-метаанализы 1998 и 2005 гг., которые показали, что применение послеоперационной лучевой терапии при ранних стадиях

НМКРЛ ухудшает общую выживаемость пациентов [1, 2]. Однако последующая количественная оценка метаанализа ПОРТ показала неполноценность методов в примененном метаанализе и результатом исследования оказалось то, что выводы метаанализа не имеют отношения к современным пациентам [3]. При локально распространенных стадиях речь идет о сочетании хирургии, химиотерапии и лучевой терапии. При этом наибольшую сложность представляет вопрос о воздействии не на первичный очаг, а на регионарные лимфоузлы. Где находится та граница, на которой следует остановиться при выборе уровня облучаемых лимфоузлов? В этом вопросе мы и попробуем разобраться. Во-первых определимся, что лучевая терапия может выполняться как в послеоперационном периоде – послеоперационная радиотерапия (ПОРТ), так и с паллиативной целью. Во-вторых, остановим наше внимание только на объеме воздействия на лимфоколлекторы в зависимости от степени распространенности процесса. Для начала определимся, в каких ситуациях мы вовсе не будем применять лучевую терапию в послеоперационном периоде. На этот вопрос есть ответ в рандомизированном исследовании ANITA 2008 г., показавшем, что ПОРТ целесообразна только при III N2 – стадии и в сочетании с химиотерапией [4]. При пересмотре базы данных национального канцер-регистра США и оценки почти 113 тыс. пациентов с НМКРЛ I–III ст., которым выполнено хирургическое лечение с резекцией R1–R2, выявлено, что послеоперационная ХЛТ дает лучшие результаты при III стадии [5]. С целью оценки лучевой токсичности ПОРТ на сердце был выполнен мультивариантный анализ, который показал, что использование ПОРТ было связано с увеличением смертности от болезней сердца. При этом ассоциация была подтверждена в когорте, которая диагностировалась с 1983 по 1988 год, но не для когорты, которая диагностировалась с 1989 по 1993 год. Авторы анализа отмечают, что это может быть связано с улучшением лечебного планирования и качеством подведения излучения к органам грудной клетки [6]. Метаанализ ПОРТ 2013 показал эффективность ПОРТ при III N2 стадии, причем результаты были существенно лучше при выполнении облучения на линейных ускорителях [7]. Таким образом, выполнение облучения лимфоколлектора при N2-стадии целесообразно, независимо от объема хирургического лечения, и предпочтительно его выполнение на линейных ускорителях как минимум с 3D-планированием. Теперь, собственно, об объеме облучения лимфоколлекторов, что, в общем, и является главным вопросом. Стандартно многие годы в плане послеоперационной лучевой терапии было облучение всего средостения, надключичной области со стороны поражения и культи бронха со стороны поражения, независимо от их пораженности процессом [8]. В исследовании, выполненном в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center, были оценены пациенты с НМКРЛ, которым кроме первичного очага выполнено избирательное облучение только

пораженных лимфоузлов. Двухлетний контроль над опухолевым ростом в лимфоузлах составил 85–91% [9]. Данное исследование позволяет авторам рекомендовать ограничиваться облучением только пораженных лимфоузлов. Какие же лимфоузлы считать пораженными для определения воздействия на них? Безусловно те, в которых процесс верифицирован цитологическим или гистологическим исследованием. Кроме того, рентгенологическим признаком поражения лимфоузла считается увеличение его линейных размеров до 15 мм и более. Однако процесс может быть уже и в лимфоузлах нормальных размеров, а в отдельных увеличенных лимфоузлах может не оказаться опухолевых клеток. Наиболее ценным методом выявления опухолевой инвазии в лимфоузлы можно считать ПЭТ-КТ с 18-ФДГ. Многоцентровое исследование из Нидерландов, авторы которого выполняли облучение лимфоколлектора только с выявленным по данным ПЭТ-КТ поражением, зарегистрировали всего 3% рецидива в лимфоузлах и низкую частоту лучевого эзофагита (12%) по сравнению с таковыми при использовании только КТ-данных, когда частота рецидивов в лимфоузлах достигала 11% [10]. Итак, на основании приведенных исследований можно сказать, что в область облучения должны войти лимфоколлекторы с пораженными лимфоузлами. При этом речь будет идти о заболевании стадии N2. В ответе на вопрос, какой уровень лимфоузлов будет соответствовать локализации в той или иной доле легкого первичного очага, нам поможет атлас лимфоузлов для определения объема CTV (clinical target volume, клинический объем облучения) [11], основанный на классификации лимфатических узлов при стадировании рака легкого Mountain и Dresler [12]. Насколько поле облучения будет большим или ограниченным, будет зависеть от объема поражения и отчасти от гистологического подтипа НМКРЛ. Так, микроскопическое распространение аденокарциномы составляет 2,69 мм и плоскоклеточного рака – 1,48 мм [13]. Соответственно, увеличение края от GTV (gross tumor volume, основной объем опухоли) до CTV рекомендуется прибавлением 8 мм для аденокарциномы и 6 мм для плоскоклеточного рака, что обеспечит покрытие 95% объема с учетом микроскопического распространения [14]. Для обеспечения 95% покрытия пораженных лимфоузлов при КТ планировании на изначальный контур лимфоузлов необходимо сделать прибавку к краю 5 мм [15]. При КТ-планировании лечения визуализация опухоли будет зависеть от выбранного «окна просмотра». Так, для лучшей визуализации и стандартизации процесса рекомендуется использовать следующие установки: W=1600, L=–600 для легочной паренхимы и W=400, L=20 для средостения [16]. А теперь можно вернуться к рекомендациям ICRU-50 и ICRU-60 международной комиссии по радиационным единицам и измерениям. Для облегчения создания 3D-планирования было предложено определить объемы мишеней, подлежащих лучевому воздействию: 1) GTV – основной объем опухоли, который

состоит из макроскопической опухоли, визуализируемой в т.ч. доступными средствами получения медицинских изображений; 2) CTV – клинический объем мишени, – представляющий GTV с расширением с учетом субклинического распространения опухоли; 3) PTV – планируемый объем мишени, который представляет собой расширение CTV с учетом внутреннего движения мишени, неточностей укладки и других неопределенностей. Это окончательный объем облучения. PTV – это геометрическая структура, отвечающая за то, что 95% уровень ее изодозы должен привести к адекватному распределению дозы в CTV; 4) ITV – внутренний объем мишени (концепция, введенная в ICRU-62, чтобы включить движение опухоли как отдельную сущность в определении мишени) [17, 18]. Соответственно этим рекомендациям и строится план лучевой терапии; и то, что мы получили в финале анализа литературы, соответствует рекомендациям ICRU, с которых, возможно следовало начать.

Выводы

1. Послеоперационная лучевая терапия необходима только при N2-стадии процесса либо при неполной резекции (R1/R2).

2. Применение лучевой терапии при ранних стадиях ухудшает прогноз.
3. С целью уточнения опухолевой инвазии в лимфоузлах и оценки распространенности целесообразно использовать все доступные методы диагностики: биопсия лимфоузлов, ПЭТ-КТ.
4. В область облучения должны быть включены только пораженные лимфоузлы с учетом уровня поражения.
5. Надключичные лимфоузлы также подлежат облучению при их поражении.
6. Лучевая терапия должна сочетаться с химиотерапией.
7. Дополнительная прибавка от GTV до CTV на область первичного очага составляет 8 мм при аденокарциноме и 6 мм при плоскоклеточном раке, на область пораженных лимфоузлов – 5 мм.
8. При создании PTV необходимо учитывать смещаемость облучаемых объемов вследствие дыхания.
9. Выполнять лучевую терапию органов грудной клетки с меньшими рисками лучевых осложнений и более высокой эффективностью важно с применением современной техники (линейные ускорители) и адекватных систем планирования (минимум 3D).
10. Финальный план лучевого лечения должен соответствовать рекомендациям ICRU, если нет противоречий.

Литература • References

1. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. *Lancet*. 1998; 352: 257–63.
2. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small-cell lung cancer. *Lang. Cancer*. 2005; 47: 81-3.
3. Abuodeh YA, Naghavi A. O., DeMarco M, Tonner B, Feygelman V, Stevens CW, Perez BA, Dilling TJ Quantitatively Excessive Normal Tissue Toxicity and Poor Target Coverage in the PORT Meta-Analysis (MA): A Dosimetric Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2016;96:442.
4. Douillard JY, Rosell R, De Lena M, et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2008;72:695–701.
5. Osarogiagbon, R. U., Lin, C. C., Smeltzer, M. P. et al, Prevalence, prognostic implications, and survival modulators of incompletely resected non-small cell lung cancer in the U. S. National Cancer Data Base. *J Thorac Oncol*. 2016;11: e5 – e16.
6. Lally B. E., Dettmerbeck F. C., Geiger A. M., Thomas C. R. Jr, Machtay M., Miller A. A. et al. The risk of death from heart disease in patients with non-small cell lung cancer who receive postoperative radiotherapy: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. *Cancer*. 2007; 110 (4): 911–7.
7. Billiet C., Decaluwé H., Peeters S., Vansteenkiste J., Dooms C., Haustermans K. et al. Modern postoperative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: A meta-analysis. *Radiother. Oncol*. 2013; 110 (1): 3–8.
8. Emami B, Graham MV. Lung. In: Perez C, Brady LW, editors. *Principles and practice of radiation oncology*. New York: Lippincott-Raven; 1998. p. 1181–1220.
9. Rosenzweig K et al. Elective nodal irradiation in the treatment of non-small-cell lung cancer with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*. 2001 Jul 1;50 (3):681–5.
10. Van LJ, De Ruyscher D, Wanders R, Boersma L, Simons J, Oellers M, Dingemans AM, Hochstenbag M, Bootsma G, Geraedts W, Pitz C, Teule J, Rhami A, Thimister W, Snoep G, Dehing-Oberije C, Lambin P: Selective nodal irradiation on basis of (18) FDG-PET scans in limited-disease small-cell lung cancer: a prospective study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010, 77: 329–336.
11. Martinez-Monge R, Fernandes PS, Gupta N, Gahbauer R: Cross-sectional nodal atlas: a tool for the definition of clinical target volumes in three-dimensional radiation therapy planning. *Radiology* 1999, 211: 815–828.

12. Mountain CF, Dresler CM. Regional lymph node classification for lung cancer staging. *Chest* 1997;111:1718–1723.
13. Giraud P, Antoine M, Larrouy A: Evaluation of microscopic tumor extension in non-small-cell lung cancer for three-dimensional conformal radiotherapy planning. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 48:1015–1024, 2000.
14. Senan S, Chapet O, Lagerwaard FJ, Ten Haken RK: Defining target volumes for non-small cell lung carcinoma. *Semin Radiat Oncol* 2004, 14: 308–314. 10.1016/j.semradonc. 2004.07.004.
15. van Sornsen de Koste JR, Lagerwaard FJ, Nijssen-Visser MRJ: Which margins are necessary for incorporating mediastinal nodal mobility in involved field radiotherapy for lung cancer? *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 53:115–119, 2002.
16. Giraud P: Influence of CT images visualization parameters for target volume delineation in lung cancer (abstr). *Radiother Oncol* 56:39, 2000 (suppl 1).
17. International Commission on Radiation Units and Measurements: Prescribing, Recording, and reporting photon beam therapy. Bethesda, MD: ICRU Report 50, 1993.
18. International Commission of Radiation Units, Measurements, report no. 62: Prescribing, recording and reporting photon beam therapy (supplement to ICRU Report 50). Bethesda, MD: ICRU, 1999.

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s1-26-34

Цитирование: Арсеньев А. И., Канаев С. В., Новиков С. Н., Барчук А. А., Антипов Ф. Е. Современные тенденции использования лучевой терапии в лечении местнораспространенных (IIIА/Н2 стадия) и ранних форм (I – II стадия) немелкоклеточного рака легкого, или роль лучевой терапии в лечении немелкоклеточного рака легкого на современном этапе // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7. – № 3, спецвыпуск 1. – С. 26–34.

Современные тенденции использования лучевой терапии в лечении местнораспространенных (IIIА/Н2 стадия) и ранних форм (I–II стадия) немелкоклеточного рака легкого, или Роль лучевой терапии в лечении немелкоклеточного рака легкого на современном этапе

А. И. Арсеньев, С. В. Канаев, С. Н. Новиков, А. А. Барчук, Ф. Е. Антипов

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

Резюме: Двумя основными направлениями исследований эффективности лучевой терапии при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ), позволяющими надеяться на радикальность и удовлетворительные отдаленные результаты являются: 1) лечение местнораспространенного (IIIА/Н2 ст.) НМРЛ и 2) лечение ранних форм (I ст.). В литературном обзоре показано, что послеоперационная лучевая терапия способна увеличить общую выживаемость, уменьшить частоту местных рецидивов при IIIА/Н2 стадии НМРЛ, однако ее положительный эффект может нивелироваться повреждением окружающих структур. Очевидно, что решение задачи улучшения результатов ЛТ лежит на пути использования современной высокотехнологичной аппаратуры, совершенствования систем планирования, методик подведения доз облучения, режима фракционирования. Ни одно бимодальное лечение не показало преимуществ перед прочими сочетаниями. Некоторое улучшение выживаемости отмечено в ряде исследований с использованием трехмодального лечения, однако оно сопряжено с увеличением доли послеоперационных осложнений, особенно после пневмонэктомий. Гетерогенность группы IIIА/Н2 НМРЛ, не до конца определенные критерии их операбельности представляют определенную сложность для корректного сопоставления результатов лечения, что требует дальнейшей дискуссии и изучения. В большинстве исследований недостаточно внимания уделено влиянию мультимодальных методик на качество жизни пациентов, что с учетом сопоставимых результатов лечения может иметь решающее значение в определении показаний и противопоказаний к нему. Пока не представляется возможным сделать обоснованные выводы об эффективности и безопасности стереотаксической лучевой терапии в качестве альтернативы хирургическому методу при лечении раннего (I стадия) НМРЛ, необходимо безотлагательное проведение рандомизированных контролируемых исследований с учетом предполагаемого высокого потенциала метода.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого; послеоперационная лучевая терапия, химиолучевая терапия, стереотаксическая лучевая терапия

Информация об авторах

Андрей И. Арсеньев, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, andrey.arseniev@mail.ru

Сергей В. Канаев, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, kanaev37@mail.ru

Сергей Н. Новиков, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, krokon@mail.ru

Евгений В. Левченко, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, levchenko@newmail.ru

Антон А. Барчук, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, barchuk.anton@gmail.com

Филипп Е. Антипов, «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, antipovmd@gmail.com

Введение

Заболеваемость раком легкого (РЛ) в мире достигает 1,2 млн. случаев, что приводит к ежегодной гибели 183000 человек в Европе и 160000 в США. В Российской Федерации РЛ находится на втором месте в общей структуре онкологических заболеваний (11,6%) и на первом (20,4%) среди злокачественных опухолей у мужчин. Количество заболевших им ежегодно превышает 50 тысяч человек, причем умирают от него 90–96% заболевших, а свыше 50% из них – уже в год постановки диагноза. Несмотря на бурное развитие диагностических и лечебных технологий, 5-летняя выживаемость при РЛ во всех странах за последние полвека не меняется, не превышая 15–20%. При этом известно, что эффективность лечения находится в прямой зависимости от распространенности опухоли на момент начала реализации клинических мероприятий. Так, если для I стадии 5-летняя выживаемость может достигать 70–80%, то для IV не превышает 5%. Ранняя диагностика РЛ до настоящего времени остается не решенной проблемой, и более 2/3 заболевших начинают специализированное лечение, имея местнораспространённые, либо генерализованные формы опухоли. Восемьдесят процентов всех случаев – немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) и 15–30% этой формы опухоли выявляется на этапе болезни IIIА/Н2 [1, 16, 41].

Вообще, изучению эффективности лучевой терапии (ЛТ) – радикальной, паллиативной, симптоматической – при лечении всех форм и стадий НМРЛ, как самостоятельно, так и в сочетании с другими методами, на протяжении последних десятилетий посвящено множество работ. Однако двумя основными направлениями исследований, позволяющими надеяться на радикальность и удовлетворительные отдаленные результаты являются: 1) лечение местнораспространенного (IIIА/Н2 ст.) НМРЛ и 2) лечение ранних форм (I ст.), в том числе с использованием стереотаксических методик.

Лучевая терапия в лечении местнораспространенного НМРЛ

До настоящего времени роль послеоперационной (адьювантной) дистанционной лучевой терапии (ПОЛТ) в лечении больных после радикальных хирургических вмешательств по поводу НМРЛ остается недостаточно изученной. Сложность интерпретации результатов лечения обусловлена в том числе тем, что НМРЛ с ипсилатеральными метастазами в лимфоузлах средостения (IIIА/Н2) включает в себя весьма гетерогенные группы: 1) опухоли, степень распространения которых (pN2) установлена только после радикального хирургического вмешательства; 2) потенциально резектабельная группа с клинически предполагаемым поражением лимфоузлов

(cN2) при использовании позитронно-эмиссионной либо однофотонной томографии и 3) неоперабельная группа с определяемым при мультиспиральной компьютерной томографии множественным метастатическим поражением лимфатических узлов (конгломераты и «bulky»). У всех пациентов из этих групп встает вопрос о целесообразности проведения: химио-, лучевой или химиолучевой терапии в адьювантном, неоадьювантном (индукционном) либо самостоятельном вариантах. В последнее время особое внимание уделяется именно бимодальным режимам при наличии у больных достаточных функциональных резервов [16].

Совершенствование хирургических вмешательств при НМРЛ, внедрение систематической лимфодиссекции по принципиальным соображениям, появление эффективных химиопрепаратов неоднократно заставляли возвращаться к оценке роли адьювантной (послеоперационной) лучевой терапии. Проведенные рандомизированные исследования в конце XX века так и не смогли однозначно ответить на вопросы о показаниях к проведению ПОЛТ. Так, опубликованный в 1998 г. метаанализ, не продемонстрировавший преимуществ ПОЛТ, на долгое время определил негативное отношение к ПОЛТ и послужил основой клинических рекомендаций. При этом данное исследование неоднократно подвергалось критике, а среди недостатков отмечались неверное определение показаний к лечению, использование несвоевременной техники, неправильно подобранные поля облучения и очаговые дозы [22, 32]. В 2006 г. было опубликовано исследование, основанное на базе данных «Surveillance Epidemiology and End Results» в отношении пролеченных в 1998–2002 гг. 7465 больных НМРЛ II–III стадии, 47% из которых проводили ПОЛТ. При этом в когорте больных N0 и N1 использование ПОЛТ сопровождалось снижением выживаемости, а у пациентов со статусом N2 – статистически значимым увеличением 5-летней выживаемости (27% против 20%) [20].

В 2016 г. S. Burdett et al. опубликовали в базе данных Кокрановских систематических обзоров результаты метаанализа на основе 11 (n=2343) рандомизированных контролируемых клинических исследований (РКТ), сопоставляющих эффективность только хирургического лечения НМРЛ по сравнению с группой, в которой дополнительно проводилась ПОЛТ (Belgium 1966; CAMS 1981; EORTC 08861; GETCB 04CB86; GETCB 05CB88; Italy 2002; Korea 2007; LCSG 773; Lille 1985; MRC LU11; Slovenia 1988). Анализ продемонстрировал значительное ухудшение выживаемости с отношением рисков (hazard ratio – HR) 1,18, т.е. с относительным увеличением риска смерти на 18%. Это эквивалентно снижению общей выживаемости на 5% за два года (95%CI:2–9%) с 58 до 53%, без различия в подгруппах. Для местной безрецидивной выживаемости (БРВ) отношение рисков составило HR=1,12 (95%CI:1,01–1,24); p=0,03, а для отдаленной БРВ – HR=1,13 (95% CI:1,02–1,24), p=0,02, в пользу только хирургического лечения.

Анализ общей БРВ обнаружил $HR=1,10$ (95%CI:0,99–1,21), демонстрируя неблагоприятное воздействие ПОЛТ ($p=0,07$) с 10% относительным увеличением риска рецидива или смерти, что эквивалентно абсолютному уменьшению БРВ на 3% в течение 2 лет (95%CI:0–7%) с 48 до 45%. Общая выживаемость (ОВ) не зависела от дозы (менее либо более 45 Гр), метода ее подведения (кобальтовая пушка или линейный ускоритель – ЛУ), стадии, возраста и пола ($p=0,18–0,67$). Авторы сделали вывод о том, что ПОЛТ после радикального удаления опухоли при НМРЛ неоправдана и не должна включаться в стандартное лечение [8]. Однако следует учесть, что в этом мета-анализе речь идет об исследованиях, проведенных в 1966–2007 годах, на технологическом и методологическом уровне, существенно уступающем современным возможностям. Так, систематические обзоры, опубликованных Patel S. H. et al. и C. Billiet et al. в 2014 г., включающие PKTs и ретроспективные исследования, позволяющие сравнить эффективность использования прежних методик и только ЛУ, продемонстрировали преимущества ПОЛТ [7,30]. В частности, в работе C. Billiet et al. оценка выживаемости проведена в 11 рандомизированных исследованиях, включающих 2387 пациентов, в 4 из них применялись только ЛУ. Если для всей группы больных не было выявлено положительного эффекта ПОЛТ – $HR=1,02$ (95%CI:0,84–1,24), $p=0,84$, то при использовании ЛУ отмечено значимое улучшение выживаемости – $HR=0,76$ (95%CI:0,61–0,95), $p=0,02$. Используя коэффициент относительного риска, авторы рассчитали теоретический выигрыш ОВ за счет использования современных технологий ПОЛТ при I–III стадиях НМРЛ, $HR=1,32$. Как показало гипотетическое моделирование, проведение ПОЛТ только ЛУ позволило достоверно снизить частоту местных рецидивов: $HR=0,31$ (95% CI:0,12–0,79), $p=0,01$ [7].

Любопытные данные опубликованы в 2015 г. C. D. Corso et al. в отношении радикально оперированных в 1998–2006 гг. 30552 больных НМРЛ II–IIIА стадий на основании национальной базы данных рака (NCDB). Показано, что проведение ПОЛТ приводило к снижению показателей пятилетней выживаемости пациентов с N0 (48% против 37,7%, $p<0,001$) и N1 (39,4% против 34,8%, $p<0,001$), в то время как у больных с N2 отмечено ее увеличение (27,8% против 34,1%, $p<0,001$). Причем при СОД 45–54 Гр установлены более высокие показатели 5-летней выживаемости по сравнению с пациентами без ЛТ (38% против 27,8%, $p<0,001$), в то время как у больных, получавших более 54 Гр, отдаленные результаты значимо не различались между группами $HR=0,85$ (95%CI:0,76–0,94), $p<0,001$ [11]. В исследовании С. В. Канаева и соавт. (2012 г.), включившем 566 пациентов, удалось установить, что при IIIА (N2) стадии НМРЛ проведение ПОЛТ классическим фракционированием (1,5–2,0 Гр 5 раз в неделю) до СОД 45–55 Гр статистически значимо улучшает ОВ – как 1-годовалую (76,7% против 46,6%), так и 3-летнюю (31,3% против

19,3%), и 5-летнюю выживаемость (19,7% против 14,7%) ($p=0,01$) [1].

Учитывая, что НМРЛ – опухоль с одним из наиболее высоких уровней репопуляции, логичны попытки проведения синхронной либо последовательной химиолучевой терапии (ХЛТ). Отдельный интерес представляет и радиосенсибилизирующий эффект цитостатиков [27]. Ранее уже было показано, что проведение предоперационной химиотерапии увеличивает 5-летнюю выживаемость до 17–36% [41]. В мета-анализе из базы данных Cochrane, опубликованном в 2010 г. N. O'Rourke et al., включившем данные о результатах лечения 2728 больных НМКРЛ из 19 PKTs, показано, что ХЛТ приводит к снижению риска смерти от НМРЛ на 14% по сравнению с только ЛТ [27]. Другой мета-анализ, A. Auperin et al. (2010 г.; 1295 пациентов; 6 PKTs) продемонстрировал аналогичные данные – общая 3-летняя выживаемость увеличилась на 5,7% [4]. В рандомизированном исследовании III фазы по изучению эффективности адъювантной химиотерапии цисплатином и винорельбином в лечении операбельных больных НМРЛ IV–IIIА стадии (ANITA) ПОЛТ получили 232 из 840 больных. Проведенный анализ обнаружил положительный эффект облучения у больных с pN2 заболеванием и негативное влияние у больных с pN1, получающих послеоперационную адъювантную химиотерапию [13]. В исследовании Mikell J. L. et al., опубликованном в 2015 г. представлены сведения о 2115 радикально оперированных в 2004–2006 гг. больных НМРЛ с pN2, получавших адъювантную химиотерапию, 918 (43,4%) из них дополнительно проведена ПОЛТ. Продemonстрировано значимое увеличение медианы выживаемости (МВ) в группе облучения – 42 мес. против 38 мес. и 5-летней выживаемости ($p=0,048$) [26].

В PKT исследовании Eberhardt W. E. E. et al. (ESPATUE; 2015 г.) 246 пациентов с IIIА и IIIВ стадиями НМРЛ получали индукционную химиотерапию (3 цикла цисплатин/паклитаксел), синхронную химиолучевую терапию (СОД 45 Гр; 1,5 Гр 2 два раза в сутки; цисплатин/винорельбин). При медиане наблюдения 78 месяцев отдаленные результаты были вполне удовлетворительными и статистически значимо не различались между группами: 5-летняя ОВ 44% против 40% (log-rank $p=0,34$) и БРВ 32% против 35% ($p=0,34$) [15]. В исследовании EORTC (2007 г.), которое многие признают ключевым, было включено 582 пациента с IIIА стадией. Всем участникам проведено 3 индукционных цикла ХТ на основе препаратов платины, затем больные с эффектом лечения по данным КТ были рандомизированы в группы хирургического лечения ($n=167$) либо ЛТ ($n=165$). Послеоперационная летальность составила 4% в течение 30 дней для всех резекции и 7% для пациентов, перенесших пневмонэктомию. МВ и 5-летняя выживаемость в группе хирургического лечения составили 16,4 мес. и 15,7%, против 17,5 мес. и 14% в группе ХЛТ лучевой терапии ($HR=1,06$; CI:0,84–1,35;

$p=0,596$). Таким образом, преимуществ хирургического лечения перед ЛТ в лечебных дозах после индукционной химиотерапии выявлено не было [41]. В мета-анализе, опубликованном P. J. McElroy (2015 г.), включающем 4 исследования, в том числе EORTC 08943 и RTOG 89-01, вновь не обнаружено различий в ОБ между группами пациентов, получавших хирургическое либо бимодальное лучевое лечение после индукционной ХТ ($HR=1,01$; $95\%CI:0,82-1,23$; $p=0,954$). Причем при сопоставлении ОБ с группой, где хирургическое лечение было этапом тримодального лечения, отношение рисков составило $HR=0,87$ ($95\%CI:0,75-1,01$; $p=0,068$). А сравнение эффективности би- и тримодального лечения в целом с результатами в группе хирургического лечения показало $HR=0,92$ ($95\%CI:0,81-1,03$; $p=0,157$) [25]. Исследование CALGB (Cancer And Leukemia Group B; 2007 г.) показало, что проведение 2 курсов карбоплатин/паклитаксел с последующим облучением на фоне этих же препаратов дает лишь незначительное преимущество в МВ (12 против 14 мес., $p=0,3$) и 2-летней выживаемости (29% против 31%) при более выраженной гематологической токсичности в группе индукционной химиотерапии [42]. В исследовании Belani C. P. et al. (2005), сравнивали результаты лечения 3 групп пациентов с различными комбинациями химиотерапии и облучения, а наихудшие показатели ОБ были отмечены в группах последовательной ХЛТ, индукционной химиотерапии с последующей ХЛТ, в сравнении с группой консолидирующей химиотерапии [5]. В исследовании N. Ezer et al. сравнили результаты индукционной ХЛТ 1878 больных НМРЛ III стадии старше 65 лет (SEER регистр); по схемам карбоплатин/паклитаксел и цисплатин/этопозид [17] и не обнаружили различий в показателях ОБ ($HR=0,98$; $95\%CI:0,86-1,12$) и раково-специфической выживаемости ($HR=0,99$; $95\%CI:0,84-1,17$). R. Santana-Davila et al. (2015 г.) в ходе анализа данных лечения 1842 больных (регистры VHA – Veterans Health Administration, 2001–2010 гг.) подтвердили отсутствие различий в показателях ОБ при использовании этих схем. [2, 36]. Изучение K. S. Albain et al. (PKTs; Intergroup 0139; $n=429$; 2009 г.) эффективности трехмодального лечения, сочетающего индукционную ХЛТ (цисплатин/этопозид/45 Гр с последующим хирургическим лечением в сравнении с только ХЛТ (цисплатин/этопозид/61 Гр) не позволило найти существенных различий в МВ (23,6 против 22,2 месяцев). Однако время до прогрессирования и 5-летняя БРВ оказались статистически значимо выше в группе трехкомпонентного лечения (12,8 vs 10,5 мес. и 22% vs 11%; $p=0,017$) [3, 24]. В III фазе Швейцарского исследования (PKTs; The Swiss Group for Clinical Cancer Research – SAKK; 23 центра; 2015 г.) проводилось сравнение эффективности трех- и двухмодального лечения (с/без ЛТ). После индукционной ХТ (цисплатин/доцетаксел) пациентов рандомизировали в 2 группы: радикальной операции + ЛТ (44 Гр; 22 фракции) и только хирургиче-

ского лечения. Существенных различий между группами не определено: МВ без прогрессирования 12,8 vs 11,6 мес. ($95\%CI:9,7-22,9$; $p=0,67$); медиана ОБ – 37,1 vs 26,2 мес. ($95\%CI:19,9-42,1$). Авторы делают вывод, что проведение ПОЛТ не дает преимуществ в отдаленных показателях, а следовательно проведения неоадьювантной ХТ достаточно у больных с IIIA/N2 стадией НМРЛ [31]. Мета-анализ, выполненный Y. P. Xu et al. (2015 г.), сопоставляющий те же группы и включивший данные 5 исследований (PKTs: EORTC 08941; Intergroup 0139; RTOG 89-01; Katakami 2012; Thomas 2008; Shepherd 1998) не обнаружил разницы в ОБ ($HR=0,79$; $CI:0,57-1,09$; $p=0,15$), как и ряд последующих мета-анализов [32, 33, 34, 43, 44].

Наиболее изученными режимами фракционирования дозы ЛТ и ХЛТ при НМРЛ являются традиционный и гиперфракционированный. В 2011 г. W. J. Curran были опубликованы результаты рандомизированного исследования RTOG 9410, в котором пациенты получали лечение с применением трех схем: последовательная ХЛТ в традиционном режиме, синхронная ХЛТ с гиперфракционированием и синхронная ХЛТ с традиционным фракционированием, последняя оказалась наиболее эффективной и была принята за стандарт до настоящего времени [12]. В то же время активно изучается эффективность и безопасность использования ускоренных режимов облучения, подразумевающих, что СОД подводится за укороченный промежуток времени, обычно за счет увеличения числа фракций в сутки. Так, в исследовании III фазы ECOG 2597 две группы пациентов после 2 курсов индукционной химиотерапии карбоплатин/паклитаксел получали лучевую терапию либо в традиционном режиме (64 Гр), либо ускоренный курс (1,5 Гр за фракцию 3 раза в сутки до суммарной дозы 57,6 Гр) с 2-недельным перерывом. Оказалось, что МВ в группе ускоренного фракционирования в 1,5 раза выше по сравнению с группой контроля (20,3 против 14,9 мес.), а показатели двух- и трехлетней выживаемости – в 2 раза лучше [2, 5].

Лечение ранних форм НМРЛ (I стадия) с использованием стереотаксических методик

Активное внедрение в последние годы во многих странах скрининговых программ позволяет надеяться на существенное увеличение доли пациентов с ранними формами НМРЛ [37, 45]. Хирургическое лечение, являющееся стандартом при локализованном НМРЛ, в связи с функциональными ограничениями может быть выполнено только у 65–70% больных, а у пациентов старше 75 лет их доля не превышает 50%. Продолжаются споры об оптимальном объеме операций при раннем НМРЛ. Так, в ретроспективном анализе Dziedzic R. et al. (2017 г.) изучены результаты хирургического лечения 6905 пациентов (PNLCR), которые позволили сделать вывод о том, что выполнение лобэктомии (ЛЭ) и сегментэктомии (СЭ)

позволяет добиться существенно более высоких показателей ОБ (log-rank $p < 0,001$ и $p = 0,001$ соответственно) по сравнению с неанатомическими резекциями легких (HR=0,54; 95%CI:0,37–0,77 и HR=0,44; 95%CI:0,38–0,50) [14]. В то же время в мета-анализе 12 исследований, опубликованном Cao C. et al. (2014 г.), продемонстрировано отсутствие статистически значимых различий между сублобарными резекциями и лобэктомиями как в отношении ОБ (HR=0,91; 95%CI:0,64–1,29; $p = 0,61$), так и БРВ (HR=0,82; 95%CI:0,60–1,12, $p = 0,21$). Сопоставимые данные получены и отдельно для подгруппы сегментэктомий HR=1,04 (95%CI:0,66–1,63; $p = 0,86$) [9].

По данным литературы, использование конформной дистанционной ЛТ (ДЛТ) СОД 60–70 Гр при функционально неоперабельном раннем НМРЛ увеличивает МВ по сравнению с группой наблюдения лишь на 7 мес., что не позволяет считать этот метод достойной альтернативой хирургическому лечению. При этом частота местных рецидивов в случае проведения конвенциональной ДЛТ достигает 40% (6–70%) [1, 6, 13, 32, 29].

Стереотаксическая лучевая терапия (СТЛТ) – это вариант дистанционной лучевой терапии, при котором за короткое время выполняется прецизионное облучение небольшого объема опухоли в высокой суммарно-очаговой дозе (эквивалентная доза 90–100 Гр и выше). Точность подведения и высокий градиент падения дозы при СТЛТ позволяют значительно снизить лучевую нагрузку на окружающие нормальные ткани и избежать тяжелых лучевых повреждений. Дополнительным достоинством СТЛТ является то, что в некоторых случаях она может использоваться для повторного облучения при местном рецидиве после ранее проведенного курса стандартной ДЛТ [2, 19, 46].

В целом, следует отметить противоречивость суждений о целесообразности использования СТЛТ в лечении раннего НМРЛ при отсутствии убедительной доказательной базы как в пользу радиотерапии, так и против нее. К настоящему времени в мире известно о 3 попытках проведения рандомизированных исследований, сравнивающих эффективность хирургического лечения и СТЛТ: ROSEL (NCT00687986), STARS (NCT00840749) и ACOSOG-RTOG (NCT01336894): все они были досрочно закрыты в результате противоречий с хирургическим сообществом и несогласованностью дизайна. В 2016 г. в Великобритании запущено рандомизированное исследование SABRTooth, результаты которого ожидаются [38].

Известно, что однократное облучение в дозе 30 Гр приводит к гибели 95% опухолевых клеток, увеличение дозы до 80 Гр – 99,5%. Onishi H. et al. [28] в 2007 г. продемонстрировали значимо лучшие показатели локального контроля и выживаемости при биологически эффективной дозе (БЭД), превышающей 100 Гр. Zhang et al. (2017 г.) в мета-анализе 34 исследований при лечении НМРЛ I стадии продемонстрировал существенно большую эффек-

тивность средней БЭД (83,2–106 Гр, 3-летняя ОБ=63,5%) или средне-высокой БЭД (106–146 Гр, 3-летняя ОБ=63,2%) по сравнению с низкой БЭД (<83,2 Гр, 3-летняя ОБ=51,9%) или очень высокой БЭД (>46 Гр, 3-летняя ОБ=49,5%), ($p = 0,004$) [47, 48].

Позитивные литературные данные

Результаты знакового проспективного многоцентрового исследования II фазы RTOG 0236, опубликованные R. Timmerman et al. в 2010 г., показали, что проведение СТЛТ у функционально неоперабельных больных НМРЛ I ст. в режиме 18 Гр за 3 фракции позволяет достичь 3-летнего локорегионарного контроля у 87,2% больных, 3-летней БРВ – у 48,3%, 3-летней ОБ – у 55,8%; при этом явления токсичности 3 степени отмечены у 12,7% больных и 4 степени – у 3,6% [39]. Анализ данных амстердамского ракового регистра с 1999 по 2007 г. показал, что у больных НМРЛ I стадии старше 75 лет внедрение СТЛТ позволило значимо повысить МВ – с 16 мес. до 21 мес. ($p < 0,01$) [29]. В исследовании Bertolaccini L. et al. (2015 г.) в группе больных I–II стадиями НМРЛ с функциональной неоперабельностью или отказом от операции проведение СТЛТ позволило добиться 2-летнего локального контроля у 85% больных РЛ при T1 и T2 [6]. В ретроспективной работе Grills IS et al. (2010 г.) не отмечено различий в локальном контроле и опухоли-специфичной выживаемости при сравнении результатов СТЛТ и сублобарной резекции легкого [18]. Мета-анализ X. Zheng et al. (2014), включивший 63 статьи по данной проблеме и основанный на результатах лечения 11921 пациента, также не выявил значимых различий в ОБ и локальном контроле у больных с резекцией легкого и СТЛТ [49]. Опубликованные в 2015 г. результаты двух исследований III фазы STARS (MD Anderson CC) и ROSEL (Dutch) продемонстрировали при СТЛТ и хирургическом лечении показатели 3-летней ОБ 95% против 79% ($p < 0,05$) и 3-летней БРВ 86% против 80% ($p = 0,54$). Токсичность 3 степени наблюдалась у 10% больных, получивших СТЛТ [10].

В основном СТЛТ используется при периферических опухолях (T1–2), однако есть сообщения о целесообразности применения метода и при центральном НМРЛ – более чем 90% локальный контроль при подведении 60 Гр за 8 фракций (ПОД 7,5 Гр) в течение 3 лет [19, 40]. В публикации Roesch J. et al. (2016 г.) сообщается о совещании 26 центров Германии и Швейцарии, посвященном использованию СТЛТ в лечении раннего центрального НМРЛ, на котором было принято, что при фракционировании следует использовать РТВ СОД 48–60 Гр за 8 фракций (максимум 125–150%). Предварительные данные свидетельствуют о достаточ-

но высокой эффективности и безопасности подобного подхода [35, 46].

Следует отметить и значительное количество исследований с **негативными выводами** в отношении эффективности СТЛТ. Так, очень любопытные данные мета-анализа (13 исследований ЛЭ; $n=3436$ и 24 исследования СТЛТ; $n=4433$) опубликовали Ma L. and Xiang J. (2016 г.). Показано, что выживаемость больных с ранними стадиями (Ia, Ib, IIa, IIb) НМРЛ в целом после выполнения видеоторакоскопических ЛЭ статистически значимо выше, чем после проведения СТЛТ при НМРЛ: 1, 2, 3 и 5-летняя ОВ после ЛЭ составили 94%, 89%, 84% и 69% по сравнению с 96%, 94%, 89% и 82% для СТЛТ, а безрецидивная выживаемость – 97%, 93%, 87% и 77% по сравнению с 86%, 80%, 73% и 58%. Однако очень важно, что у пожилых пациентов (средний возраст 70 лет) существенных различий между этими альтернативными подходами выявлено не было [21]. В мета-анализе результатов лечения 6295 пациентов из National Cancer Data Base, проведенном B. A. Yerokun et al. (2017 г.), проведено сравнение эффективности СТЛТ и сублобарных резекций при раннем НМРЛ (cT1N0M0), показавшее, что в целом 5-летняя выживаемость при радиотерапии была ниже, чем при хирургическом лечении, – 30,9% (CI:26,3–35,5%) против 55,2% (CI:52,4–57,9%), $p<0,001$. Сходные данные оказались в подгруппе пациентов старше 80 лет: 40,1% (CI:31,3–48,8%) по сравнению с 22,6% (CI: 13,8–32,9%), как и в подгруппе с индексом коморбидности (Charlson-Deyo Score) 2 и более ($p<0,001$) [45]. В ретроспективном анализе Shirvani S. et al. (2014 г.), проведенном в США с использованием базы данных SEER-Medicare ($n=9093$), сравнивались отдаленные результаты лечения пожилых пациентов (средний возраст 75 лет). Показано, что через 3 года нескорректированная смертность была самой низкой для группы больных, которым выполнена ЛЭ (25,0%), на втором месте оказались сублобарные резекции (35,3%, $p<0,001$), а на третьем – СТЛТ (45,1%, $p<0,001$). Однако радиотерапия показала более высокую ОВ, чем ЛЭ в первые 6 месяцев после постановки диагноза (HR=0,45; 95%CI:0,27–0,75), но затем этот показатель снижался (HR=1,66; 95%CI:1,39–1,99) [37]. Ретроспективное исследование на основании 318 статей, проведенное Mahmood S. et al. (2013 г.), показало, что 1-летняя ОВ у пациентов, получавших СТЛТ и сублобарные резекции, статистически значимо не различались – 85,7% против 92%, 3-летняя ОВ была существенно выше после хирургического лечения – 87,1% против 45,1%, значимой разницы в частоте ло-

кальных рецидивов не зафиксировано: 3,5–14,5% против 4,8–20%. При этом смертность в течении 30 суток после СТЛТ отсутствовала, а после сублобарных резекций достигала 2,6% [23].

Заключение

Таким образом, ПОЛТ способна уменьшить частоту местных рецидивов при III стадии НМРЛ, однако ее положительный эффект может нивелироваться отрицательным воздействием на окружающие структуры. Очевидно, что решение задачи улучшения результатов ПОЛТ лежит на пути использования современной высокотехнологичной аппаратуры, совершенствования систем планирования, методик подведения доз облучения, режима фракционирования. Ни одно бимодальное лечение не показало преимуществ перед прочими сочетаниями (например, ХТ и ЛТ в сравнении с ХТ и ЛТ) при резектабельном cN2 НМРЛ. Некоторое улучшение ОВ и БРВ отмечено в ряде исследований с использованием трехмодального лечения, однако оно сопряжено с увеличением доли послеоперационных осложнений, особенно после пневмонэктомий. Набор пациентов в контролируемые рандомизированные исследования по изучению эффективности мультимодального лечения сложен, долог и ограничен неоднородностью групп, статистическими сложностями, различиями в технологических и методологических возможностях при реализации хирургического и лучевого компонентов. Гетерогенность группы пациентов с опухолями (cN2) IIIA стадии НМРЛ, не до конца определенные критерии их операбельности представляют определенную сложность для корректного сопоставления результатов лечения, что требует дальнейшей дискуссии и изучения. В большинстве исследований недостаточно внимания уделено влиянию мультимодальных методик на качество жизни пациентов, что с учетом сопоставимых результатов лечения может иметь решающее значение в определении показаний и противопоказаний к нему.

СТЛТ, несомненно, является привлекательной альтернативой хирургическому методу лечения раннего НМРЛ. У неоперабельных больных она рассматривается в качестве терапевтического стандарта. Для решения вопроса о возможности использования СТЛТ у других категорий больных с I стадией НМРЛ существует необходимость безотлагательного проведения проспективных многоцентровых рандомизированных контролируемых исследований.

Литература • References

1. Арсеньев А. И., Аристидов Н. Ю., Барчук А. С., Канаев С. В. и соавт. Сравнительная оценка эффективности лечения больных раком легкого // Вопросы онкологии – 2012. т. 58, № 3. – С. 398–402.
2. Деньгина Н. В. Оптимальные схемы химиолучевого лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии (обзор литературы) // Поволжский онкол. вестник. – 2015. – 2. – С. 74–79.

3. Albain K.S., Swann R.S., Rusch V.W. et al. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial // *Lancet*. – 2009. – 374 (9687). – P. 379–386.
4. Auperin A., Le Pechoux C., Rolland E. Meta-Analysis of Concomitant Versus Sequential Radiochemotherapy in Locally Advanced Non – Small-Cell Lung Cancer // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – 13 (28). – P. 2181–2190.
5. Belani C.P., Choy H., Bonomi P. et al. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – 23. – P. 5883–5891.
6. Bertolaccini L., Terzi A., Ricchetti F., Alongi F. Surgery or stereotactic ablative radiation therapy: how will be treated operable patients with early stage not small cell lung cancer in the next future? // *Ann. Transl. Med.* – 2015. – 3 (2) P. 25.
7. Billiet C., Dealuwe H., Peeters S. et al. Corrigendum to «Modern postoperative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: A metaanalysis» // *Radiotherapy and Oncology*. – 2014. – 113 (2). – 300–301.
8. Burdett S., Rydzewska L., Tierney J. et al. on behalf of the ПОЛТ Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer (Review) // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 10. Art. No.: CD002142. DOI: 10.1002/14651858. CD002142. pub4.
9. Cao C., Gupta S., Chandrakumar D. et al. Meta-analysis of intentional sublobar resections versus lobectomy for early stage non-small cell lung cancer // *Ann. Cardiothorac. Surg.* – 2014. – 3 (2). – P. 134–141.
10. Chang J.Y., Senan S., Paul M.A. et al. Stereotactic ablative radiotherapy versus lobectomy for operable stage I nonsmall-cell lung cancer: a pooled analysis of two randomised trials // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16, №6. – P. 630–637.
11. Corso C.D., Rutter C.E., Wilson L.D., Kim A.W., Decker R.H., Husain Z.A. Re-evaluation of the role of post-operative radiotherapy and the impact of radiation dose for non-small cell lung cancer using the National Cancer Database // *J. Thorac. Oncol.* – 2015. – 10 (1)/ – P. 148–155.
12. Curran W.J., Paulus R., Langer C.J. et al. Sequential vs Concurrent Chemoradiation for Stage III Non – Small Cell Lung Cancer: Randomized Phase III Trial RTOG 9410 // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2011. – 103. – P. 1452–1460.
13. Douillard J., Rosell R., De Lena M. et al. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – 72. – P. 695–701.
14. Dziedzic R., Zurek W., Marjanski T. et al. Stage I non-small-cell lung cancer: long-term results of lobectomy versus sublobar resection from the Polish National Lung Cancer Registry // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2017. – 52 (2). – P. 363–369.
15. Eberhardt W.E.E., Pottgen C., Gauler T.C. et al. Phase III Study of Surgery Versus Definitive Concurrent Chemoradiotherapy Boost in Patients With Resectable Stage IIIA (N2) and Selected IIIB Non – Small-Cell Lung Cancer After Induction Chemotherapy and Concurrent Chemoradiotherapy (ESPAUE) // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – 33 (35). – P. 4194–4201.
16. Evison M., Clive A., Castle L. et al. Resectable clinical N2 non-small cell lung cancer; what is the optimal treatment strategy? An update by the British Thoracic Society Lung Cancer Specialist Advisory Group // *J. Thorac. Oncol.* – 2017. – 12 (9). – 1434–1441.
17. Ezer N., Smith C.B., Galsky M.D. et al. Cisplatin vs. carboplatin-based chemoradiotherapy in patients >65 years of age with stage III non-small cell lung cancer // *Radiother. Oncol.* – 2014. – 2 (112). – P. 272–278.
18. Grills I.S., Mangona V.S., Welsh R. et al. Outcomes after stereotactic lung radiotherapy or wedge resection for stage I non-small-cell lung cancer // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28, №6. – P. 928–935.
19. Haasbeek C.J., Lagerwaard F.J., Slotman B.J., Senan S. Outcomes of stereotactic ablative radiotherapy for centrally located early-stage lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* – 2011. – 6. – P. 2036–2043.
20. Lally B., Zelterman D., Colasanto J. et al. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – 24. – P. 2998–3006.
21. Ma L. and Xiang J. Clinical outcomes of video-assisted thoracic surgery and stereotactic body radiation therapy for early-stage non-small cell lung cancer: A meta-analysis // *Thorac. Cancer*. – 2016. – 7 (4). P. 442–451
22. Machtay M. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer // *The Lancet*. – 1998. – 352 (9137). – P. 1384–1385.
23. Mahmood S., Bilal H., Faivre-Finn C., Shahb R. Is stereotactic ablative radiotherapy equivalent to sublobar resection in high-risk surgical patients with Stage I non-small-cell lung cancer? // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2013. – 17 (5). – P. 845–853.
24. Mauguén A., Pignon J.P., Burdett S. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: A re-analysis of meta-analyses of individual patients» data // *Lancet Oncol.* – 2013. – 14. – P. 619– 626.

25. McElroy P. J., Choong A., Jordan E., Song F., Lim E. Outcome of surgery versus radiotherapy after induction treatment in patients with N2 disease: systematic review and meta-analysis of randomised trials // *Thorax*. – 2015. – 70 (8). – P. 764–768.
26. Mikell J. L., Gillespie T. W., Hall W. A. et al. Post-Operative Radiotherapy (ПОЛТ) is Associated with Better Survival in Non-Small Cell Lung Cancer with Involved N2 Lymph Nodes: Results of an Analysis of the National Cancer Data Base // *J. Thorac. Oncol.* – 2015. – 10 (3). – P. 462–471.
27. O'Rourke N. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer/N. O'Rourke, M. Roque i Figuls, N. Farre Bernado, F. Macbeth // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2010. – 6. – CD002140.
28. Onishi H., Shirato H., Nagata Y. et al. Hypofractionated stereotactic radiotherapy (HypoFXSRT) for stage I non-small cell lung cancer: updated results of 257 patients in a Japanese multi-institutional study // *J Thorac Oncol.* – 2007. – Vol. 2, № 7. – P. 94–100.
29. Palma D., Visser O., Lagerwaard F. J. et al. Impact of Introducing Stereotactic Lung Radiotherapy for Elderly Patients With Stage I Non-Small-Cell Lung Cancer: A Population-Based Time-Trend Analysis // *J Clin Oncol.* – 2010. –
30. Patel S. H., Ma Y., Wernicke A. G. et al. Evidence supporting contemporary post-operative radiation therapy (ПОЛТ) using linear accelerators in N2 lung cancer // *Lung Cancer*. – 2014. – 84. – P. 156–160.
31. Pless M., Stupp R., Ris H. B. et al. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial // *Lancet*. – 2015. – 386 (9998). – P. 1049–1056.
32. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. ПОЛТ Meta-analysis Trialists Group // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352 (9124). – P. 257–263.
33. Ren Z., Zhou S., Liu Z., Xu S. Randomized controlled trials of induction treatment and surgery versus combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIA-N2 NSCLC: a systematic review and meta-analysis // *J. Thorac. Dis.* – 2015. – 7 (8). – P. 1414–1422.
34. Ricardi U., Badellino S., Filippi A. R. Stereotactic radiotherapy for early stage non-small cell lung cancer // *Radiat. Oncol. J.* – 2015. – 33 (2). – P. 57–65.
35. Roesch J., Panje C., Sterzing F. et al. ЦЛТ for centrally localized NSCLC – What is too central? // *Radiat. Oncol.* – 2016. – 11. – P. 157–165.
36. Santana-Davila R., Devisetty K., Szabo A. et al. Cisplatin and etoposide versus carboplatin and paclitaxel with concurrent radiotherapy for stage III non – small-cell lung cancer: An analysis of Veterans Health Administration data // *J. Clin. Oncol.* – 2015. – 33 (6). – P. 567–574.
37. Shirvani S. M., Jiang J., Chang J. Y. et al. Lobectomy, Sublobar Resection, and Stereotactic Radiation for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancers in the Elderly // *JAMA Surg.* – 2014. – 149 (12). – P. 1244–1253.
38. Snee M. P., McParland L., Collinson F. et al. The SABRTooth feasibility trial protocol: a study to determine the feasibility and acceptability of conducting a phase III randomised controlled trial comparing stereotactic ablative radiotherapy (SABR) with surgery in patients with peripheral stage I non-small cell lung cancer (NSCLC) considered to be at higher risk of complications from surgical resection // *Pilot and Feasibility Studies*. – 2016. – 2:5. – <https://doi.org/10.1186/s40814-016-0046-2>.
39. Timmerman R., Paulus R., Galvin J. et al. Stereotactic body radiation therapy for inoperable early stage lung cancer // *JAMA*. – 2010. – Vol. 303, № 11. – P. 1070–1076.
40. Uzel E. K., Abacoglu U. Treatment of Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer: Surgery or Stereotactic Ablative Radiotherapy? // *Balkan Med. J.* – 2015. – 32 (1). – P. 8–16.
41. Van Meerbeeck J. P., Kramer G. W., Van Schil P. E. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer // *J. Natl. Cancer. Inst.* – 2007. – 99. – P. 442–450.
42. Vokes E. E., Herndon J. E., Kelley M. J. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III non – small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – 25. – P. 1698–1704.
43. Xu Y. P., Xu X. L., Mao W. M. Is there a survival benefit in patients with stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer receiving neoadjuvant chemotherapy and/or radiotherapy prior to surgical resection: a systematic review and meta-analysis // *Medicine*. – 2015. – 94 (23). – e879.
44. Xu X. L., Chen W., Zhu S. M., Mao W. M. Neoadjuvant chemoradiotherapy or chemotherapy followed by surgery is superior to that followed by definitive chemoradiation or radiotherapy in stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer: a meta-analysis and system review // *Onco Targets Ther.* – 2016. – 9. – P. 845–853.

45. Yerokun B. A., Yang C. J., Gulack B. C. et al. A national analysis of wedge resection versus stereotactic body radiation therapy for stage IA non-small cell lung cancer // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2017. – 154 (2). – P. 675–686.
46. White A., Swanson S. J. Surgery versus stereotactic ablative radiotherapy (SABR) for early-stage non-small cell lung cancer: less is not more // J. Thorac. Dis. – 2016. – 8 (4). – P. 399–405.
47. Zhang J., Yang F., Li B. et al. Which is the optimal biologically effective dose of stereotactic body radiotherapy for Stage I non-small-cell lung cancer? A meta-analysis // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2011. – Vol. 81, № 4. – P. 305–316.
48. Zhang J., Kong L., Jiao Q., Li M., Yu J. Stereotactic ablative radiotherapy in treatment of early-stage non-small cell lung cancer: Unsolved questions and frontiers ahead // Cancer Lett. – 2017. – 401. – P. 46–52.
49. Zheng X., Schipper M., Kidwell K. et al. Survival outcome after stereotactic body radiation therapy and surgery for stage I non-small cell lung cancer: a meta-analysis // Int J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. – 2014. – Vol. 90, № 3. – P. 603–611.

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s1-35-40

Цитирование: Новиков В. А., Васильев Р. В., Чойнзонов Е. Л., Лисин В. А., Мусабаева Л. И. и др.

Интраоперационная лучевая терапия: реальность и перспектива // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7. – № 3, спецвыпуск 1. – С. 35–40.

Интраоперационная лучевая терапия: реальность и перспектива

В. А. Новиков, Р. В. Васильев, Е. Л. Чойнзонов, В. А. Лисин, Л. И. Мусабаева, О. В. Грибова, П. В. Суркова, В. И. Штин, А. И. Рябова

НИИ онкологии Томского Национального исследовательского медицинского центра РАН
Для корреспонденции: Новиков Валерий Александрович, E-mail: vnovi17@zoho.com

Резюме: Комбинированное лечение с использованием ИОЛТ (интраоперационная лучевая терапия) предполагает максимально радикальное удаление основного опухолевого процесса, а возможные микрофокусы рака в прилежащих тканях, оставшиеся микрометастазы девитализировать с помощью интраоперационного облучения, основной точкой приложения которого является область большего онкологического риска. Помимо этого, использование ИОЛТ позволяет сократить время лечения и значительно снизить лучевую нагрузку на кожу и критические органы при сочетании с наружным облучением. Ключевым моментом при планировании ИОЛТ является правильный выбор однократной дозы, кроме того, при сочетании с ДГТ (дистанционная гамма-терапия) необходимо решить вопрос об изозффективности их воздействия на нормальные ткани. Величина суммарной курсовой дозы смешанного облучения ИОЛТ и ДГТ не должна превышать 60–65 иГр, или в показателях фактора ВДФ 100–125 усл. ед. в очаге-мишени. В Томском НИИ онкологии разработана методика комбинированного лечения злокачественных опухолей полости носа и придаточных пазух с предоперационным курсом фотонной терапии в режиме среднего фракционирования дозы, последующим хирургическим вмешательством и ИОЛТ на ложе удаленной опухоли. Однократную дозу ИОЛТ определяли по формуле. Интраоперационная лучевая терапия проводилась на малогабаритном бетатроне МИБ-6Э с энергией 6 МэВ, разовая очаговая доза равнялась 10–12 Гр. Доказательства эффективности применения ИОЛТ получены при клинической апробации метода. Проведено лечение 115 больных раком полости носа Т3–4. Лечение удовлетворительно перенесли все больные. Анализ локализации рецидивов после комбинированного лечения с ИОЛТ и ДГТ показал, что дополнительное облучение зон «риска» в операционной полости позволяет снизить частоту рецидивов в этих зонах и существенно повлиять на показатели выживаемости больных. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости в основной и контрольной группах составили $66,2 \pm 8,8\%$ и $40 \pm 9,2\%$ соответственно. Накоплен собственный клинический опыт, осуществлена методологическая и методическая разработка проведения интраоперационного облучения. Проведенные исследования продемонстрировали безопасность доставки ИОЛТ при лечении пациентов с локально развитым раком головы и шеи в контексте агрессивной комбинированной терапии.

Ключевые слова: интраоперационная лучевая терапия, злокачественные опухоли

Введение

Злокачественные опухоли головы и шеи занимают восьмое место в структуре смертности от онкологических заболеваний. Заболеваемость при этом широко варьируется в зависимости от географического района и зависит от социально-экономического статуса: в развивающихся странах она значительно выше в связи с низкой доступностью медицинской помощи, а также более широким распространением алкоголизма и курения, которые являются основными факторами риска развития онкологии орофарингеальной области [3]. Злокачественные новообразования головы и шеи включают в себя опухоли различного гистогенетического происхождения и поражают различные анатомические области, тем не менее, в подавляющем большинстве случаев (более 90%) возникают плоскоклеточные карциномы [3].

Злокачественные опухоли головы и шеи нередко вызывают нарушения функций органов артикуляции речи и голосообразования, функции глотания, а их лечение зачастую приводит к разрушительным психологическим и финансовым последствиям для пострадавших лиц, потери трудоспособности, а также возлагает значительное экономическое бремя на систему здравоохранения. Несмотря на успехи хирургии, химиолучевой терапии, общая 5-летняя выживаемость остается в области 50% и в основном зависит от стадии заболевания [4, 5]. Случаи прогрессирования после комбинированного лечения связаны с рецидивом в области первичной опухоли или региональных лимфатических узлов, реже – с развитием второго очага или отдаленных метастазов.

Современный подход к лечению локально распространенных опухолей головы и шеи основан на мультимодальном подходе и включает в различной последовательности

лучевую терапию, радикальное хирургическое вмешательство и химиотерапию, в том числе и таргетную терапию (ингибиторы рецептора эпидермального фактора роста) [5, 6].

Учитывая, что лишь у 15–30% пациентов заболевание выявляется на ранней стадии, в то время как от 60% до 80% пациентов имеют местнораспространенный процесс, одной из основных проблем лечения рака головы и шеи является предотвращение или ограничение локального рецидива, поскольку улучшение локорегионарного контроля непосредственно влияет на выживаемость пациентов [7–11].

Лечение рецидивов у больных, получивших лучевую терапию, включает, в первую очередь, хирургическое лечение (если возможно), а также химиолучевую терапию. Но из-за ограниченной толерантности ранее облученных тканей к повторному облучению могут возникать серьезные осложнения: некрозы слизистых оболочек, остео-некрозы и эрозии магистральных сосудов, приводящие к фатальным кровотечениям [12]. Несмотря на развитие радиационной медицины, появление новых режимов облучения, таких как модулированная по интенсивности лучевая терапия, стереотаксическая лучевая терапия, повторное облучение по-прежнему является серьезной проблемой для радиотерапевтов.

В настоящее время в лечении злокачественных опухолей различных локализаций достаточно широкое применение получил метод ИОЛТ, который позволяет подвести большую однократную дозу облучения непосредственно к опухоли или на «ложе» удаленной опухоли, а также путем регионарного метастазирования. ИОЛТ была впервые внедрена в 1960-х годах Abe M. и др. (Япония) для лечения желудочно-кишечных опухолей, затем в США и Европе в 1970-х годах, первоначально для абдоминальных и гинекологических злокачественных новообразований [13,14]. ИОЛТ осуществляется преимущественно пучком быстрых электронов различной энергии на ускорителях или бетатронах, генерирующих электронное излучение. К настоящему времени в ряде стран США, Италии, Германии создана специальная аппаратура для проведения ИОЛТ онкологическим больным [25].

Быстрые электроны применяются в клинической радиологии более полувека и имеют ряд важных преимуществ из-за физических характеристик электронного излучения:

- глубина проникновения электронов пропорциональна средней энергии и может регулироваться в зависимости от поставленной задачи;
- максимум поглощенной дозы находится на заданной глубине;
- резкое падение дозы быстрых электронов после достижения максимума, что значительно уменьшает облучение здоровых тканей, располагающихся за патологическим очагом.

Опубликованы результаты свыше двадцати рандомизированных исследований, в которых показано, что при-

менение ИОЛТ у пациентов со злокачественными новообразованиями различных локализаций в области головы и шеи приводит к улучшению локорегионарного контроля без повышения токсичности [15–24]. Авторы заключают, что ИОЛТ, используемый в дозах менее 20 Гр, безопасен при лечении рака головы и шеи даже у ранее облученных пациентов. Это может быть полезно в случаях прогрессирования, особенно у больных опухолями, поражающими основание черепа, где микроскопическая остаточная опухоль вероятна даже после «полной» хирургической резекции [15]. Тем не менее дальнейшие исследования необходимы для определения идеальной дозы и других факторов, способствующих минимизации частоты осложнений [23, 24].

В НИИ онкологии ТНИМЦ исследования по освоению комбинированного метода лечения злокачественных новообразований различных локализаций с применением ИОЛТ терапии начались с 1989 г. За период с 1990 по 2000 г. проводились пробные клинические испытания комбинированного лечения больных с ИОЛТ на ложе удаленной опухоли быстрыми электронами средней энергией 6 МэВ малогабаритного бетатрона МИБ 6Э. На первом этапе освоения нового метода лечения изучалась переносимость однократных доз ИОЛТ от 10 до 20 Гр у больных с опухолями в области головы и шеи, при раке желудка, легкого, саркомах мягких тканей как в самостоятельном варианте, так и в сочетании с ДГТ. В последующие годы дана клиническая оценка эффективности нового метода комбинированного лечения с ИОЛТ, а также с ИОЛТ и ДГТ при злокачественных новообразованиях различных локализаций, изучены лучевые повреждения нормальных тканей в отдаленный период наблюдения [26].

В условиях проведения комбинированного лечения с ИОЛТ, когда радиационное поле располагается непосредственно в глубине тканей и приближается к сосудам, нервам и другим критическим структурам и, кроме того, дополняется определенной суммарной дозой от дистанционной гамма-терапии, актуален вопрос о планировании курса смешанного облучения (ИОЛТ и ДГТ).

Радиобиологическое планирование

Общая задача для всех видов лучевой терапии состоит в том, чтобы достичь поражения максимального числа опухолевых клеток при допустимой степени поражения нормальной ткани. На первом этапе решения этой задачи следует оценить предельные значения доз, не приводящих к серьезным лучевым осложнениям.

В традиционной лучевой терапии достижению такой цели служат различные математические и радиобиологические модели, позволяющие найти предельно допустимые дозы при различных режимах фракционирования. К таким моделям, прежде всего, следует отнести модель

«время – доза – фракционирование» (ВДФ), линейно-квадратичную модель (ЛКМ), модель Liversage W [27, 28].

Несмотря на то, что ИОЛТ приобрела к настоящему времени значительный клинический опыт, до сих пор отсутствует общепринятая методика оценки предельно допустимых однократных доз ИОЛТ. Клиническая практика, безусловно, нуждается в этом.

На первом этапе исследования выбор предельных однократных доз ИОЛТ не был в достаточной мере обоснован: их значения достигали 25 Гр и даже 30 Гр при площади облучения больше 80 см². В результате после проведения ИОЛТ указанными дозами отмечалась высокая (до 35%) частота лучевых осложнений [28], тогда как общепринятой толерантной дозой в условиях применения классического курса лучевой терапии считается величина, которая приводит к 5% частоте лучевых повреждений в течение 5-летнего периода наблюдения за больным [29].

Поэтому не случайно на V Международном симпозиуме по проблеме ИОЛТ в Лионе в 1994 г. в качестве максимальной дозы при ИОЛТ была рекомендована однократная доза 20 Гр. Однако при этом не были сделаны теоретические оценки допустимых значений предельных доз.

На основе нескольких известных математических моделей нами проведена сравнительная оценка допустимых однократных доз ИОЛТ и рассмотрены возможные способы сложения их от ИОЛТ и ДГТ. Исследования проведены для моделей ВДФ, ЛКМ, а также моделей, предложенных Strandqvist M., Liversage W.

В результате исследований установлено, что все четыре рассмотренные модели дают либо совпадающие, либо близкие значения предельно допустимой однократной дозы. По критерию ранних лучевых осложнений получены следующие значения предельных однократных доз при использовании указанных математических моделей: 18 Гр, 22 Гр, 18 Гр и 20 Гр соответственно.

По критерию поздних лучевых повреждений нормальных тканей результаты позволяют получить предельные значения по модели ВДФ – 13,3 Гр и по модели ЛКМ – 15 Гр. Поэтому все четыре модели могут быть применены для оценки допустимой однократной дозы при ИОЛТ по критерию ранних лучевых реакций. Для прогноза поздних лучевых осложнений и для планирования дозовых нагрузок при сочетании ИОЛТ с наружным облучением может быть использована модель ВДФ (время – доза – фракционирование) и ЛКМ (линейно-квадратичная модель). При этом следует иметь в виду, что наиболее щадящий режим облучения, как следует из сравнения полученных результатов, обеспечивает модель ВДФ. Вследствие этого планирование дозовых нагрузок при ИОЛТ в НИИ онкологии осуществляется на основе математической модели ВДФ.

Для применения высоких однократных доз при ИОЛТ после окончания предоперационного курса фотонной терапии в НИИ онкологии была разработана формула (рис. 1),

$$D_{\text{од}} = \left[1,4 \cdot D_{\text{с}} - \frac{7,3 \cdot N \cdot (N-1)^{0,169}}{T^{0,169} \cdot (T + \Delta T)^{0,11}} \right]^{0,165}$$

Рисунок 1. Формула для расчета дозы интраоперационной лучевой терапии

где Дод – однократная поглощенная доза ИОЛТ в Гр; Дс – выбранная в каждом конкретном случае суммарная изотактивная курсовая доза в пределах 65–75 Гр; N и T – соответственно, число сеансов и длительность курса (сутки) предоперационной терапии; ΔT – перерыв в сутках между гамма-терапией и интраоперационной лучевой терапией, в которой использована модель ВДФ путем расширения области ее применения на дозы, большие 10 Гр. Приведенная формула получена нами на основе подхода, использующего расширение области применения известной модели ВДФ на однократные дозы до 20 Гр (Патент РФ № 2153906).

Материалы и методы

В Томском НИИ онкологии разработана методика комбинированного лечения злокачественных опухолей полости носа и околоносовых пазух с предоперационным курсом фотонной терапии в режиме среднего фракционирования дозы, последующим хирургическим вмешательством и ИОЛТ на ложе удаленной опухоли. Суммарная курсовая доза лучевой терапии в этой группе больных составляла 60–65 Гр, то есть соответствует дозе радикального курса. В соответствии с разработанной методикой, комбинированное лечение получили 115 пациентов с впервые выявленными злокачественными опухолями полости носа и околоносовых пазух. Комбинированное лечение проводилось по следующей программе: предоперационный курс дистанционной гамма-терапии проводился в режиме гиподифракционирования дозы РОД = 3 Гр 1 раз в день, 5 фракций в неделю до суммарной очаговой дозы 36 Гр (44 иГр), через 5–10 дней после окончания предоперационного курса лучевой терапии выполнялось оперативное вмешательство в объеме различных модификаций резекции верхней челюсти с интраоперационной электронной терапией, однократную дозу которой определяли по предложенной формуле (рис. 2). Интраоперационная лучевая терапия проводилась на малогабаритном бетатроне МИБ-6Э с энергией 6 МэВ, разовая очаговая доза равнялась 10–12 Гр. После завершения операции выполняется установка аппарата над операционным столом, введение тубуса коллиматора в операционную рану с обеспечением хорошего прилегания тканей к коллиматору и исключением воздушных зазоров. Выбор коллиматора зависит от площади и формы послеоперационной раны. Нами использовались следующие типы коллиматоров: круглый

диаметром 4 см, овальный 8×4 см и овальный со скошенным краем 10×4 см. Во время облучения персонал покидает операционную, наблюдение за больным осуществляется дистанционно. Сразу за пределами стандартной операционной уровень радиации не превышает природного фона.

Результаты

Лечение удовлетворительно перенесли все больные. Заметного отрицательного влияния проведенного курса сочетанного облучения (предоперационная дистанционная гамма-терапия и ИОЛТ) на процесс заживления послеоперационных ран не выявлено, частота и выраженность местных осложнений существенно не отличались от таковых в контрольной группе. При динамическом наблюдении лучевых реакций со стороны головного мозга ни в ближайшем послеоперационном периоде, ни в отдаленные сроки отмечено не было. Анализ локализации рецидивов после комбинированного лечения с ИОЛТ и ДГТ показал, что дополнительное облучение зон «риска» в операционной полости позволяет снизить частоту рецидивов в этих зонах и существенно повлиять на показатели выживаемости больных. Показатели 5-летней безрецидивной выживаемости в основной и контрольной группах составили $66,2 \pm 8,8\%$ и $40 \pm 9,2\%$, соответственно.

Дискуссия

Лечение распространенного и рецидивирующего рака в области головы и шеи является серьезной и актуальной проблемой. Хирургическое лечение рецидивов, если это возможно, считается наилучшим вариантом для сохранения локорегионарного контроля [30]. Многие исследователи считают, что результаты операции можно улучшить с помощью дополнительной терапии, такой как ДГТ, ИОЛТ или химиотерапии. Послеоперационная ДГТ, по-видимому, улучшает локальный контроль, но не лишена существенного недостатка – повышенной токсичности, поскольку ткани, окружающие мишень, подвергались воздействию высоких доз облучения при первичном лечении. [31]

В этом контексте интраоперационная лучевая терапия является альтернативой не только для достижения локального контроля над распространенными или остаточными процессами, но также и в качестве адъювантной терапии в случае прогрессирования заболевания. Преимуществом ИОЛТ является уменьшенная вероятность «географического» промаха при облучении во время операции, повышенная биологическая эффективность на единицу дозы из-за облучения одной фракцией. При использовании ИОЛТ допускается эскалация дозы, поскольку считается, что одна высокая доза, получаемая при ИОЛТ, биологиче-

ски эквивалентна 2–3-кратной стандартной ДГТ [32, 33]. Облучение «зон риска» во время операции особенно важно при лечении рака головы и шеи, где время, прошедшее со дня операции до окончания лучевой терапии, имеет решающее значение для локального контроля. Кроме того, доставка большой дозы излучения могла бы, вероятно, преодолеть радиорезистентные опухолевые клоны, которые были резистентны к предыдущей ДГТ [32–34].

Ключевым моментом при планировании ИОЛТ является правильный выбор однократной дозы, кроме того, при сочетании с ДГТ необходимо решить вопрос об изоэффективности их воздействия на нормальные ткани. Величина суммарной курсовой дозы смешанного облучения ИОЛТ и ДГТ не должна превышать 60–65 иГр, или в показателях фактора ВДФ 100–125 усл. ед. в очаге-мишени. Доказательства эффективности применения ИОЛТ получены при клинической апробации метода у больных со всеми включенными в протоколы исследований локализациями опухолевого процесса. Накоплен собственный клинический опыт, осуществлена методологическая и методическая разработка проведения интраоперационного облучения. Проведенные исследования продемонстрировали безопасность доставки IORT при лечении пациентов с локально развитым раком головы и шеи в контексте агрессивной комбинированной терапии. IORT обычно хорошо переносится без значительного увеличения уровня осложнений

Несмотря на это, делать четкие выводы относительно эффективности ИОЛТ затруднительно на основе опубликованных исследований, так как они в основном ретроспективны, включенные в исследования пациенты имеют различные гистологические диагнозы (а как показано в современных исследованиях, плоскоклеточные карциномы могут в значительной степени различаться по степени радиорезистентности в зависимости от степени дифференцировки и ряда других факторов), различные стадии заболевания и не могут сравниться напрямую.

Таким образом, требуются дальнейшие четко спланированные рандомизированные исследования по изучению эффективности комбинированного лечения с интраоперационной лучевой терапией злокачественных новообразований различных локализаций. Предстоит решить ещё многие задачи, связанные с определением показаний данного метода лечения. Однако уже на данном этапе ИОЛТ зарекомендовала себя как незаменимый компонент мультимодального подхода к лечению больных злокачественными опухолями головы и шеи.

Выводы

Применение ИОЛТ в комбинированном лечении опухолей головы и шеи различных локализаций позволяет снизить частоту рецидивов и увеличить продолжительность жизни больных. Сеанс ИОЛТ удлиняет оперативное вме-

шательство на 30 минут. Не выявлено патологических клинико-лабораторных реакций на проведение ИОЛТ в раннем послеоперационном периоде. Проведение процедуры возможно в различных операционных стандартного операционного блока, не требует применения специальных мер безопасности для пациента и персонала. ИОЛТ элек-

тронным пучком бетатрона МИБ-6Э позволяет избежать постлучевых реакций и позволяет увеличить 5-годовую выживаемость. Возможно проведение сеансов ИОЛТ через минимальный разрез при проведении органосохраняющих оперативных вмешательств.

Литература • References

1. Abe M, Shibamoto Y, Ono K, et al. Intraoperative radiation therapy for carcinoma of the stomach and pancreas. *Front Radiat Ther Oncol* 1991;25:258–69. discussion 330–253.
2. Abe M, Takahashi M. Intraoperative radiotherapy: the Japanese experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:863–8.
3. Siegel R, Ma J, Zou Z, et al. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014;64:9–29.
4. Ang KK, Trotti A, Brown BW, et al. Randomized trial addressing risk features and time factors of surgery plus radiotherapy in advanced . *Int J Rad Onc Biol Phys* 2001;51(3):571–578.
5. Cooper JS, Pajak TF, Forastiere AA, et al. Postoperative concurrent radiotherapy and chemotherapy for high-risk squamous-cell carcinoma of the head and neck. *N Engl J Med* 2004;350:1937–44.
6. Bernier J, Dometge C, Ozsahin M, et al. Postoperative irradiation with or without concomitant chemotherapy for locally advanced head and neck cancer. *N Engl J Med* 2004;350:1945–52.
7. Popovtzer A, Gluck I, Chepeha DB, et al. The pattern of failure after reirradiation of recurrent squamous cell head and neck cancer: implications for defining the targets. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2009;74:1342–7.
8. Perry DJ, Chan K, Wolden S, et al. High-dose-rate intraoperative radiation therapy for recurrent head-and-neck cancer. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2010;76:1140–6.
9. Hanna E, Alexiou M, Morgan J, et al. Intensive chemoradiotherapy as a primary treatment for organ preservation in patients with advanced cancer of the head and neck: efficacy, toxic effects, and limitations. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2004;130:861–7.
10. Fu KK. Combined-modality therapy for head and neck cancer. *Oncology (Williston Park)* 1997;11:1781–90. 1796; discussion 1796, 1179.
11. Al-Sarraf M, Pajak TF, Byhardt RW, et al. Postoperative radiotherapy with concurrent cisplatin appears to improve locoregional control of advanced, resectable head and neck cancers: RTOG 88–24. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1997;37:777–82.
12. De Crevoisier R, Bourhis J, Dometge C, et al. Full-dose reirradiation for unresectable head and neck carcinoma: experience at the GustaveRoussy Institute in a series of 169 patients. *J Clin Oncol* 1998;16:3556–62.
13. Abe M, Shibamoto Y, Ono K, et al. Intraoperative radiation therapy for carcinoma of the stomach and pancreas. *Front Radiat Ther Oncol* 1991;25:258–69. discussion 330–253.
14. Abe M, Takahashi M. Intraoperative radiotherapy: the Japanese experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1981;7:863–8.
15. Pinheiro AD, Foote RL, McCaffrey TV, et al. Intraoperative radiotherapy for head and neck and skull base cancer. *Head Neck* 2003;25:217–25. discussion 225–216.
16. Nag S, Schuller DE, Martinez-Monge R, et al. Intraoperative electron beam radiotherapy for previously irradiated advanced head and neck malignancies. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1998;42:1085–9.
17. Grecula JC, Schuller DE, Smith R, et al. Long-term follow-up on an intensified treatment regimen for advanced resectable head and neck squamous cell carcinomas. *Cancer Invest* 2001;19:127–36.
18. Most MD, Allori AC, Hu K, et al. Feasibility of flap reconstruction in conjunction with intraoperative radiation therapy for advanced and recurrent head and neck cancer. *Laryngoscope* 2008;118:69–74.
19. Ozer E, Grecula JC, Agrawal A, et al. Long-term results of a multimodal intensification regimen for previously untreated advanced resectable squamous cell cancer of the oral cavity, oropharynx, or hypopharynx. *Laryngoscope* 2006;116:607–12.
20. Schuller DE, Ozer E, Agrawal A, et al. Multimodal intensification regimens for advanced, resectable, previously untreated squamous cell cancer of the oral cavity, oropharynx, or hypopharynx: a Kyrgias et al. *Medicine (2016)* 95:50 *Medicine* 1212-year experience. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2007; 133:320–6.
21. Schuller DE, Grecula JC, Gahbauer RA, et al. Intensified regimen for advanced head and neck squamous cell carcinomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 1997;123:139–44.
22. Schuller DE, Grecula JC, Agrawal A, et al. Multimodal intensification therapy for previously untreated advanced resectable squamous cell carcinoma of the oral cavity, oropharynx, or hypopharynx. *Cancer* 2002;94:3169–78.

23. Zeidan YH, Yeh A, Weed D, et al. Intraoperative radiation therapy for advanced cervical metastasis: a single institution experience. *Radiat Oncol* 2011;6:72.
24. Zeidan YH, Shiue K, Weed D, et al. Intraoperative radiotherapy for parotid cancer: a single-institution experience. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2012;82:1831–6.
25. Calvo FA, Hoekstra HJ, Lehnert T. IORT: 20 years of clinical experience, technological development and consolidation of results. *Eutop. J-of Surg. Oncol.* 2000. Vol. 26. I Suppl. P. 3–7
26. Завьялов А. А., Мусабаева Л. И., Лисин В. А. и др. Пятнадцатилетний опыт применения интраоперационной лучевой терапии // Сибирский онкологический журнал. 2004. №2–3. URL: <http://cyberleninka.ru/article/n/pyatnadtsatiletniy-opyt-primeneniya-intraoperatsionnoy-luchevoy-terapii>.
27. Calvo FA, Hoekstra HJ, Lehnert T. IORT: 20 years of clinical experience, technological development and consolidation of results. *Eutop. J-of Surg. Oncol.* 2000. Vol. 26. I Suppl. P. 3–7.
28. Liversage W. E. A critical book at the ret. // *Brit. J. Radiol.*, 1971, №44, p. 91–100.
29. Kobayashi M., Araki K., Matsuura K., et al. Bone degeneration after IORT// JS IORT 98. *Revista de Medicina. Ist Congress of the international society of intraoperative radiation therapy.* Pamplona, Spain. – 1998. – P. 24.
30. Parsons JT, Mendenhall WM, Stringer SP, et al. Salvage surgery following radiation failure in squamous cell carcinoma of the supraglottic larynx. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1995;32: 605–9.
31. Kasperts N, Slotman BJ, Leemans CR, et al. Results of postoperative reirradiation for recurrent or second primary head and neck carcinoma. *Cancer* 2006;106:1536–47.
32. Calvo FA, Meirino RM, Orecchia R. Intraoperative radiation therapy first part: rationale and techniques. *Crit Rev Oncol Hematol* 2006; 59:106–15.
33. Willett CG, Czito BG, Tyler DS. Intraoperative radiation therapy. *J Clin Oncol* 2007;25:971–7.
34. Marucci L, Pichi B, Iaccarino G, et al. Intraoperative radiation therapy as an «early boost» in locally advanced head and neck cancer: preliminary results of a feasibility study. *Head Neck* 2008;30:701–8.

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s1-41-46

Цитирование: Солодкий В. А., Сотников В. М., Паньшин Г. А., Троценко С. Д., Харченко В. П. и др. Роль современных технологий послеоперационной лучевой терапии в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7. – № 3, спецвыпуск 1. – С. 41–46.

Роль современных технологий послеоперационной лучевой терапии в комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого

В. А. Солодкий, В. М. Сотников, Г. А. Паньшин, С. Д. Троценко, В. П. Харченко, В. Д. Чхиквадзе, Н. В. Нуднов, А. А. Моргунов

ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики»
Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, Россия
Адрес для переписки: Троценко Сергей Дмитриевич, e-mail: trotsenkod87@mail.ru

Информация об авторах:

Владимир А. Солодкий, д. м. н., профессор, академик РАН, директор ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» МЗ РФ,
e-mail: director@rncrr.ru

Владимир М. Сотников, д. м. н., проф., зав. лабораторией лучевой терапии научно-исследовательского отдела инновационных технологий радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований РНЦРР, e-mail: vmsotnikov@mail.ru

Георгий А. Паньшин, д. м. н., проф., руководитель отдела инновационных технологий радиотерапии и химиолучевого лечения злокачественных новообразований РНЦРР, e-mail: g.a.panshin@mail.ru

Сергей Д. Троценко, к. м. н., врач-радиолог отделения дистанционной лучевой терапии клиники радиотерапии РНЦРР,
e-mail: trotsenkod87@mail.ru

Владимир П. Харченко, д. м. н., профессор, академик РАН, научный руководитель ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» МЗ РФ,
e-mail: director@rncrr.ru

Владимир Д. Чхиквадзе, д. м. н., профессор, руководитель научно-исследовательского отдела хирургии и хирургических технологий в онкологии РНЦРР, e-mail: vdc@mail.ru

Николай В. Нуднов, д. м. н., профессор, зам директора ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» МЗ РФ по научной работе,
e-mail: nudnov@rncrr.ru

Александр А. Моргунов, старший научный сотрудник организационного отдела ФГБУ РНЦРР, e-mail: al-morgunov@mail.ru

Лидирующие позиции рака легкого в структуре заболеваемости и смертности онкологических больных диктуют необходимость постоянного изучения новых методик и программ лечения данного заболевания [24]. При немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) используются все существующие методы лечения – хирургический, лучевой, лекарственный, и тактика лечения зависит от стадии заболевания и общего состояния пациента [1, 2, 3, 4, 11]. Однако вопрос персонализации программ комбинированного и комплексного лечения НМРЛ и оптимальной последовательности применения различных методов в рамках этих программ изучен недостаточно и продолжает обсуждаться. Общеизвестно, что выполнение радикальной операции

остается наиболее эффективным методом для пациентов с локальным и местнораспространенным НМРЛ. Однако, даже после радикальной операции частота локальных и регионарных рецидивов, а также отдаленных метастазов остается достаточно высокой (до 40% и до 67% соответственно) [36, 38, 20]. По ретроспективным данным, после хирургического лечения больных НМРЛ частота локорегионарных рецидивов составляет от 6–28% для стадии pN0, от 18–49% для стадии pN1, и от 6 – 65% для стадии pN2 [25]. Следует отметить, что у радикально прооперированных пациентов с метастазами НМРЛ в медиастинальные лимфатические узлы (pN2) наблюдаются также наиболее низкие показатели 5-летней общей выживаемости

Табл. 1. Ретроспективные исследования, оценивающие эффективность ПОЛТ при немелкоклеточном раке легкого

Исследование	Стадии НМРЛ	Кол-во больных	СОД (Гр)	Локальные рецидивы	Общая выживаемость	Период наблюдения
Astudillo, Connill, 1990г [14]	IIIA	60	-	20%	28%	3 года
		86	45–50	13%	20%	
Chung et al., 1982г [17]	I–IIIA	68	-	32%	28%	3 года
		50	46	10%	40%	
Kirsh et al., 1982г [27]	IIIA	20	-	-	0%	5 лет
		110	50–60	-	26%	
Sawyer et al., 1997г [37]	IIIA	136	-	60%	22%	4 года
		88	45–66	17%	43%	

(12–28%) [7]. Поражение лимфатических узлов средостения считается одним из самых неблагоприятных прогностических факторов, так как данная группа пациентов обладает наиболее высоким риском развития как локорегионарных рецидивов, так и отдаленных метастазов [22]. А выживаемость больных НМРЛ со смешанным типом рецидива (локорегионарным + отдаленным метастазированием) достоверно меньше по сравнению с пациентами, у которых развились только отдаленные метастазы [42].

При хирургическом лечении ранних стадий НМРЛ (IA, IB, IIA, IIB) проблема локорегионарного контроля заболевания имеет самостоятельное клиническое значение, поскольку в структуре рецидивов данной когорты больных преобладают локорегионарные рецидивы [28, 30, 45]. Эти данные дают основание для включения в программу лечения адъювантной химиотерапии и послеоперационной лучевой терапии (ПОЛТ).

Результаты нескольких рандомизированных исследований и мета-анализов продемонстрировали, что проведение адъювантной химиотерапии на базе препаратов платины позволяет повысить показатели общей выживаемости больных НМРЛ [23, 19, 34, 13], однако не влияет на уровень локорегионарного контроля [43]. Таким образом, ПОЛТ остается практически единственным методом предупреждения как локальных, так и регионарных рецидивов у этой группы пациентов.

Первые статистически подтвержденные положительные результаты комбинированного лечения НМРЛ с послеоперационной лучевой терапией были опубликованы еще в 60-х годах прошлого века [9, 33], и уже в монографии Б.Е. Петерсона 1971 г. [5] отмечается возможность проведения послеоперационной лучевой терапии при выявлении метастазов в лимфатических узлах средостения. В последующие тридцать лет послеоперационная лучевая терапия НМРЛ продолжала исследоваться и применяться как в нашей стране, так и за рубежом [10], а результаты ретроспективных исследований за этот период времени продемонстрировали, что проведение ПОЛТ позволяет существенно снизить риск возникновения локорегионарных рецидивов на 25%–35% [14, 17, 27, 37] (Табл. 1).

Полученные данные вызвали огромный интерес к проблеме ПОЛТ и дали толчок для проведения множества рандомизированных исследований. Однако изучение проблемы ПОЛТ при комбинированном лечении НМРЛ было практически прервано после публикации в 1998 метаанализа [35], авторы которого пришли к выводу, что послеоперационная лучевая терапия неэффективна при раке легкого, поскольку ее токсические эффекты превышают терапевтические. Практически сразу мета-анализ ПОЛТ 1998 года подвергся критике, так как неудовлетворительные показатели общей выживаемости и относительно низкий уровень локального контроля в группе пациентов с применением ПОЛТ могли быть связаны с использованием в устаревших технологиях лучевой терапии и необоснованно больших объемов облучения и высоких СОД [18, 39].

Интерес к ПОЛТ возобновился, когда в ряде публикаций было показано, что использование новых технологий радиотерапии (лучевая терапия, модулируемая по интенсивности (IMRT), лучевая терапия под визуальным контролем (IGRT)) позволяют проводить ПОЛТ без сколько-либо значимых лучевых повреждений жизненно важных органов грудной клетки [15, 16, 32]. Наиболее полное сравнение эффективности ПОЛТ по современным технологиям и по устаревшим методикам проведено в мета-анализе, опубликованном в 2013 году [15]. В исследование вошло 2387 больных НМРЛ. В одном исследовании ПОЛТ проводилась только на гамма-установках, в 6 – на гамма-установках и линейных ускорителях электронов и в четырех – только на линейных ускорителях электронов. СОД варьировали от 50 до 60Гр. По результатам мета-анализа, для всей группы пациентов проведение ПОЛТ не повышало показателей общей выживаемости (RR 1.02, $p=0,84$), однако при анализе подгруппы пациентов, облучавшихся на линейных ускорителях, показатели общей выживаемости были достоверно выше (RR 0,76, $p=0,02$). Помимо этого было установлено, что проведение ПОЛТ позволяет снизить количество локальных рецидивов независимо от аппаратуры, при помощи которой проводилась ЛТ (RR 0,42, $p=0,0002$), но наибольшего локального эффекта от проведения ПОЛТ удалось добиться при использовании линейных ускорителей (RR 0,31, $p=0.01$).

Табл. 2. Вероятность поражения лимфатических зон средостения (%) в зависимости от локализации первичной опухоли у 2 062 больных НМРЛ [41]

Локализация опухоли	Лимф. зоны средостения (IASLC)					
	Upper zone (1,2RL, 3ap, 4RL)	AP zone (5, 6)	Subcarinal zone (7)	Lower zone (8, 9)	Hilar zone (10, 11)	Peripheral zone (12, 13)
Верхняя доля слева	9%	25%	5%	2%	51%	2%
Нижняя доля слева	3%	11%	15%	9%	56%	2%
Верхняя доля справа	36%	3%	7%	1%	50%	3%
Средняя доля	27%	1%	21%	1%	49%	5%
Нижняя доля справа	17%	1%	27%	6%	51%	4%
Всего	18%	9%	14%	4%	51%	3%

Одним из наиболее масштабных исследований в области токсичности ПОЛТ при комбинированном лечении НМРЛ является работа Lally B.E. et al. [29]. В исследование было включено 6148 больных немелкоклеточным раком легкого с pN1и pN2 распространенностью заболевания, радикально прооперированных в 1983–1993 гг. ПОЛТ проводилась у 58% пациентов. Использование ПОЛТ существенно повышало риск развития заболеваний сердца только в группе пациентов, получивших лечение до 1990 года, которым проводилась лучевая терапия по устаревшей технологии. В исследовании ECOG, опубликованном в 2005 году, было определено, что уровень смертности от сопутствующих заболеваний после проведения ПОЛТ с использованием современных технологий незначительно отличается от уровня смертности от сопутствующих заболеваний в группе хирургического лечения (12.9% против 10.1% соответственно) [40].

В ретроспективном исследовании Kerka L. et al. [26] оценили качество жизни и уровень заболеваемости сердечно – сосудистой и легочной систем у радикально прооперированных больных НМРЛ с использованием ПОЛТ по сравнению с пациентами, которым проводилось только хирургическое лечение. Количество смертей не от рака легкого составило 5,3% в группе ПОЛТ и 5.0% в группе без ПОЛТ. По качеству жизни отличий найдено не было. Различия функциональных показателей со стороны легочной и сердечно – сосудистой систем между группами пациентов были незначительными (ОФВ был на 1.3% ниже в группе ПОЛТ).

Помимо применения современных технологий лучевой терапии, снизить риск развития лучевых осложнений ПОЛТ возможно путем уменьшения суммарной очаговой дозы, а также сокращением объема облучения. В 2001 году были опубликованы результаты исследования, которое показало существенную зависимость токсичности ПОЛТ при раке легкого от величины суммарной очаговой дозы [31]. Хирургическое лечение и ПОЛТ в СОД 30–68Гр (медиана – 55Гр) получили 202 больных НМРЛ. Контрольная группа подбиралась по факторам риска, характерным для курящего населения США. Четырехлетний риск смертности от интеркуррентных заболеваний

составил в основной группе 13,5%, в контрольной – 10% (p=0.06), однако для больных с СОД менее 54Гр он составил всего 2%, а при СОД более 54Гр – 17%.

По результатам проведенного нами исследования [6, 8] ПОЛТ с РОД–3Гр до СОД–36–39Гр (EQD2=43,2–46,8Гр, / =3) при комбинированном лечении больных НМРЛ позволяет статистически значимо повысить общую и безрецидивную 5-летнюю выживаемость при метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов корня легкого (pN1: 46,9% vs 39,6%, 53,9% vs 19,1%, соответственно) и медиастинальных лимфатических узлов (pN2: 41,8% vs 6,5%, 40,1% vs 8,6%, соответственно), а так же фактически в 4 раза снижает число локорегионарных рецидивов (с 31,6% до 7,6%, p=0,04) при IA–IIIB стадии заболевания по сравнению с хирургическим лечением больных НМРЛ и доводит уровень 5-летней выживаемости без локорегионарного рецидива до 85–90%. Однако, в группе радикально оперированных больных pN0, равно как и при IA–IV стадиях, наблюдается хотя и незначительное, но уменьшение общей выживаемости (62,1% vs 68,4% и 67,4% vs 69,3%, соответственно). Очевидно, что у части больных этих групп мишени для послеоперационной лучевой терапии нет, и у них практически в чистом виде регистрируется повреждающий эффект ПОЛТ, который при более поздних стадиях кратно перекрывается ее терапевтическим эффектом. Увеличение продолжительности жизни больных с более поздними стадиями заболевания, которым проводилась ПОЛТ, связано с улучшением локорегионарного контроля заболевания, и, возможно, как следствие этого, уменьшением частоты каскадного метастазирования из зон местного рецидива.

Важным аспектом при проведении ПОЛТ является выбор оптимального объема облучения, при котором терапевтический эффект и токсичность данной методики лечения будут находиться в оптимальном соотношении. В последнее время во многих клиниках мира проявляется повышенный интерес к поиску предикторов регионарного метастазирования НМРЛ [44], а так же к поиску закономерностей поражения лимфатических зон средостения в зависимости от локализации первичной опухоли легкого. В наиболее крупном исследовании Wang Y. et al.

Табл. 3. Частота метастатического поражения лимфатических зон средостения в зависимости от расположения первичной опухоли [12]

Локализация опухоли	Частота поражения лимфатических зон средостения (по IASLC)							
	2L	2R	4L	4R	5 и 6	7	8	9
ВДЛЛ	10%	7%	16%	8%	17%	12%	2%	0%
НДЛЛ	0%	4%	18%	6%	14%	16%	7%	12%
ВДПЛ СДПЛ	4%	19%	5%	23%	—	14%	0%	0%
НДПЛ	6%	8%	10%;	12%	—	17%	11%	3%

Примечание: ВДПЛ- верхняя доля правого легкого; СДПЛ- средняя доля правого легкого; НДПЛ- нижняя доля правого легкого; ВДЛЛ- верхняя доля левого легкого; НДЛЛ- нижняя доля левого легкого

[41] рассматривались закономерности поражения различных зон лимфатических узлов средостения по IASLC [21] от локализации первичной опухоли у оперированных больных НМРЛ (табл. 2).

По результатам данной работы при локализации рака легкого в верхней доле слева наиболее часто поражаются субаортальные (5 зона) и парааортальные (6 зона) лимфатические узлы. При левосторонней нижнедолевой локализации опухоли такими зонами являются бифуркационные лимфатические узлы (7 зона). При поражении верхней, средней и нижней доли правого легкого верхние и нижние паратрахеальные (2R, 2L, 4R, 4L зоны), преваккулярные (3а зона) и ретротрахеальные (3р зона) лимфатические узлы являлись наиболее частыми локализациями регионарных метастазов. Для среднедолевой и нижнедолевой правосторонней локализации опухоли легкого дополнительной зоной с высокой частотой метастазирования являлись бифуркационные лимфатические узлы (7 зона). Только при локализации опухоли в нижних долях легких наблюдались поражения презофагеальных лимфатических узлов (8 зона) и лимфатических узлов легочной связки (9 зона).

Близкие результаты по зависимости частоты поражения различных лимфатических зон средостения от локализации первичной опухоли легкого приведены в монографии П. К. Яблонского и А. С. Петрова [12] (табл. 3).

По их данным наиболее часто поражаются ипсилатеральные паратрахеальные (2 и 4 группы) и бифуркационные лимфатические узлы (7 группа) при различных

локализациях опухоли, а так же субаортальные и парааортальные лимфатические узлы при расположении первичного очага в левом легком. Кроме того авторы отмечают, что локализация рака легкого в верхней доле практически исключает метастатическое поражение параэзофагиальных лимфатических узлов и лимфатических узлов легочной связки.

Таким образом, исключение из облучаемого объема ПОЛТ 8 и 9 лимфатических зон средостения при верхнедолевой и среднедолевой локализации опухоли и 9 зоны при локализации рака легкого в нижних долях легкого не приведет к значительному повышению количества регионарных рецидивов. Позволит значительно снизить токсичность лучевого лечения, повысит как качество, так и продолжительность жизни больных НМРЛ, которым показано проведение ПОЛТ.

В итоге, принимая во внимание все сказанное выше, можно утверждать, что современные технологии послеоперационной лучевой терапии (КТ-топометрия, трехмерное дозиметрическое планирование лучевой терапии, IMRT, IGRT), а так же определение оптимального объема облучения в соответствии с риском поражения различных групп регионарных лимфатических узлов при различной локализации рака легкого и снижение СОД до уровня 44-50Гр, позволяют уменьшить лучевые повреждения критических органов и повысить уровень локорегионарного контроля и выживаемость больных при комбинированном лечении НМРЛ с метастазами в регионарные лимфатические узлы.

Литература • References

1. Вальков М. Ю., Скрипач Ю. В., Соловьева Е. П. с соавт. Методы лечения и исходы при местно-распространенном раке легкого III стадии: популяционный анализ. // Вестник РНЦРР. – 2014. – № 9. – стр. 9.
2. Миллер С. В., Тузиков С. А., Завьялов А. А. с соавт. Анализ осложнений комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого. // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – Т. 4. – С. 50–56.
3. Михина З. П., Горбунова В. А., Ткачев С. И. с соавт. Современная химиолучевая терапия больных с немелкоклеточным раком легкого. // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2012. – Т. 57. – № 2. – С. 26–30.
4. Паршин В. Д., Белов Ю. В., Выжгина М. А. Хирургия злокачественных опухолей легкого у больных старше 70 лет. // Хирургия. Журнал им. Н. И. Пирогова. – 2010. – № 10. – С. 11–16.
5. Петерсон Б. Е. Рак легкого. // М. Медицина. – 1971. – С. 24–26.

6. Солодкий В. А., Харченко В. П., Чхиквадзе В. Д. и др. Результаты хирургического и комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого с послеоперационной лучевой терапией в режиме гипофракционирования. сообщение II. Безрецидивная выживаемость и выживаемость без локорегионарного рецидива. // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62. – № 1. – С. 72–78.
7. Трахтенберг А. Х., Колбанов К. И., Вурсол Д. А. Расширенные и комбинированные операции при местно-распространенном немелкоклеточном раке легкого. // Российский онкологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 9–14.
8. Троценко С. Д., Солодкий В. А., Сотников В. М. и др. Результаты хирургического и комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого с послеоперационной лучевой терапией в режиме гипофракционирования. Общая и болезнь-специфичная выживаемость. // Вопросы онкологии. – 2015. – Т. 61. – № 1. – С. 71–76.
9. Харченко В. П., Волохов В. Э. Комбинированное лечение больных раком легкого. // Материалы научной работы по онкологии. – 1966. – С. 38–42.
10. Харченко В. П., Кузьмин И. В. Рак легкого. Руководство для врачей. // М.: Медицина. – 1994. – стр. 92.
11. Харченко В. П., Чхиквадзе В. Д., Паньшин Г. А. Комбинированное и хирургическое лечение больных раком легкого. // Вестник Московского Онкологического Общества. – 2009. – № 9. – стр. 5.
12. Яблонский П. К., Петров А. С. Видеомедиастиноскопия и другие методы N-стадирования в хирургии рака легкого // Геотар-Медиа. – 2015. – С. 26–28.
13. Arriagada R., Auperin A., Burdett S. et al. Adjuvant chemotherapy with or without postoperative radiotherapy in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data. // Lancet. – 2010. – V. 375. – P. 1267–1277.
14. Astudillo J., Conill C. Role of postoperative radiation therapy in stage IIIa non-small cell lung cancer. // Ann Thorac Surg. – 1990. – V. 50. – P. 618–623.
15. Billiet C., Decaluwe H., Peeters S. et al. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: A meta-analysis. // Radiother. Oncol. – 2013. – V. 110. – № 1. – P. 3–8.
16. Billiet C., Gouw Z., Defraene G. et al. Postoperative radiotherapy in resected ypN2 stage III-N2 non-small cell lung cancer: can modern conformal radiotherapy compensate for the poor outcome? // Annals of Oncology. – 2014. – V. 25. – № 4. – P. 417–425.
17. Chung C. K., Stryker J. A., O'Neill M. Jr. et al. Evaluation of adjuvant postoperative radiotherapy for lung cancer. // Int J Radiat Oncol Biol Phys. – 1982. – T. 8. – P. 1877–1880.
18. Corso C. D., Rutter C. E., Wilson L. D. et al. Re-evaluation of the Role of Cancer Using the National Cancer Database. // J. Thorac. Oncol. – 2015. – V. 10. – P. 148–155.
19. Douillard J. Y., Rosell R., De Lena M. et al. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): a randomised controlled trial. // Lancet Oncol. – 2006. – V. 7. – P. 719–727.
20. Fan C, Gao S, Hui Z, Liang J, Lv J, Wang X et al (2013) Risk factors for locoregional recurrence in patients with resected N1 non-small cell lung cancer: a retrospective study to identify patterns of failure and implications for adjuvant radiotherapy. // Radiat Oncol. – V. 8. – P. 286.
21. Goldstraw P., Crowley J., Chansky K. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: proposals for the revision of the TNM stage groupings in the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification of malignant tumours // J. Thorac. Oncol. – 2007. – V. 2. – P. 706–714.
22. Ichinose Y., Kato H., Koike T. et al. Overall survival and local recurrence of 406 completely resected stage IIIa-N2 non-small cell lung cancer patients: Questionnaire survey of the Japan Clinical Oncology Group to plan for clinical trials. // Lung Cancer. – 2001. – V. 34. – P. 29–36.
23. International Adjuvant Lung Cancer Trial Collaborative Group. Arriagada R., Bergman B., Dunant A. et al. Cisplatin-based adjuvant chemotherapy in patients with completely resected non-small-cell lung cancer. // N Engl J Med. – 2004. – V. 350. – P. 351–360.
24. Jemal A., Bray F., Center M. M. et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin. – 2011. – V. 61. – P. 69–90.
25. Kelsey C. R., Marks L. B., Hollis D. et al. Local recurrence after surgery for early stage lung cancer: An 11-year experience with 975 patients. // Cancer. – 2000. – V. 115. – P. 5218–5227.
26. Kepka L., Bujko K., Orlowski T. M. et al. Cardiopulmonary morbidity and quality of life in non-small cell lung cancer patients treated with or without postoperative radiotherapy. // Radiother. Oncol. – 2011. – V. 98. – № 2. – P. 238–243.
27. Kirsh M. M., Sloan H. Mediastinal metastases in bronchogenic carcinoma: Influence of postoperative irradiation, cell type and location. // Ann Thorac. – 1982. – T. 33. – P. 459–463.
28. Kolodziejczyk M., Bujko K., Michalski W., Kepka L. Incidence of isolated nodal failure in non-small cell lung cancer patients included in a prospective study of the value of PET – CT. // Radiotherapy and Oncology. – 2012. – V. 104. – № 1. – P. 58–61.

29. Lally B. E., Detterbeck F. C., Geiger A. M. et al. The risk of death from heart disease in patients with non-small cell lung cancer who receive postoperative radiotherapy: analysis of the Surveillance, Epidemiology, and End Results database. // *Cancer*. – 2007. – V. 110. – № 4. – P. 911–917.
30. Landreneau J. P., Schuchert M. J., Weyant R. et al. Anatomic segmentectomy and brachytherapy mesh implantation for clinical stage I non-small cell lung cancer (NSCLC). // *Surgery*. – 2014. – V. 155. – P. 340–346.
31. Machtay M., Lee J. H., Shrager J. B., Kaiser L. R., Glatstein E. Risk of Death From Intercurrent Disease Is Not Excessively Increased by Modern Postoperative Radiotherapy for High-Risk Resected Non – Small-Cell Lung Carcinoma. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2001. – V. 19. – № 19. – P. 3912–3917.
32. Patela S. H., Mab Y., Wernicke A. G. et al. Evidence supporting contemporary post-operative radiation therapy (PORT) using linear accelerators in N2 lung cancer. // *Lung Cancer*. – 2014. – V. 84. – P. 156–160.
33. Paterson R., Russell M. H. Clinical trials in malignant disease. Part-IV-Lung Cancer. Value of post-operative radiotherapy. // *Clinical radiology*. – 1962. – P. 141–144.
34. Pignon J. P., Tribodet H., Scagliotti G. V. et al. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE collaborative group. // *J Clin Oncol*. – 2008. – V. 26. – P. 3552–3559.
35. PORT Meta-analysis Trialists Group. Postoperative radiotherapy in non-small-cell lung cancer: Systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials. // *Lancet*. – 1998. – V. 352. – P. 257–263.
36. Robinson C. G., Patel A. P., Bradley J. D. et al. Postoperative Radiotherapy for Pathologic N2 Non – Small-Cell Lung Cancer Treated With Adjuvant Chemotherapy: A Review of the National Cancer Data Base. // *J. Clin. Oncol*. – 2015. – V. 34. – P. 2–8.
37. Sawyer T. E., Bonner J. A., Gould P. M. et al. Effectiveness of postoperative irradiation in stage IIIA non-small cell lung cancer according to regression tree analyses of recurrence risks. // *Ann Thorac Surg*. – 1997. – T. 64. – P. 1402–1408.
38. Su S., Scott W. J., Allen M. S. et al. Patterns of survival and recurrence after surgical treatment of early stage non – small cell lung carcinoma in the ACOSOG Z0030 (ALLIANCE) trial. // *J. Thorac Cardiovasc. Surg*. – 2014. – V. 147. – P. 747–753.
39. Thames H. D. Postoperative radiotherapy of non-small cell lung cancer: a flow in the PORT meta-analysis. // *Progress in Radiotherapy VII*. – Bologna. – 2002. – P. 9–16.
40. Wakelee H. A., Stephenson P., Keller S. M. et al. Post-operative radiotherapy or chemoradiotherapy following resection of stages II and IIIA non-small cell lung cancer does not increase the expected risk of death from intercurrent disease in Eastern Cooperative Oncology Group trial E3590. // *Lung Cancer*. – 2005. – V. 48. – P. 389–397.
41. Wang Y., Li B., Huang W. et al. Pattern of lymph node metastases and its implication in radiotherapeutic clinical target volume in patients with non-small-cell lung cancer: a study of 2062 cases. // *Br. J. Radiol*. – 2015. – V. 88. – P. 1–8.
42. Warren M., Webster G., Ryder D. et al. An isotoxic planning comparison study for stage II-III non-small cell lung cancer: is intensity-modulated radiotherapy the answer? // *Clinical Oncology*. – 2014. – V. 26. – № 8. – P. 461–467.
43. Winton T., Livingston R., Johnson D. et al. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small-cell lung cancer. // *N. Engl. J. Med*. – 2005. – V. 352. – № 25. – P. 2589–2597.
44. Zhang Y., Sun Y., Xiang J. et al. A prediction model for N2 disease in T1 non – small cell lung cancer. // *J. Thorac Cardiovasc. Surg*. – 2012. – V. 144. – P. 1360–1364.
45. Zhang Y., Sun Y., Xiang J. et al. A clinicopathologic prediction model for postoperative recurrence in stage Ia non – small cell lung cancer. // *J. Thorac Cardiovasc. Surg*. – 2014. – V. 195. – № 2. – P. 1–7.

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s1-47-51

Цитирование: Кондакова И. В., Шашова Е. Е., Спирина Л. В., Колегова Е. С., Юнусова Н. В. Внутриклеточные протеолитические системы: новый класс маркеров для ранней диагностики и прогноза течения злокачественных опухолей // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7. – № 3, спецвыпуск 1. – С. 47–51.

Внутриклеточные протеолитические системы: новый класс маркеров для ранней диагностики и прогноза течения злокачественных опухолей

И. В. Кондакова, Е. Е. Шашова, Л. В. Спирина, Е. С. Колегова, Н. В. Юнусова

Томский Национальный Исследовательский Медицинский Центр Российской академии наук, НИИ онкологии

Резюме: известно, что злокачественный фенотип опухоли формируется в результате изменения содержания патогенетически значимых белков в клетках, на которое оказывают влияние процессы протеиновой деградации. Поэтому изучение протеолиза и выявление компонентов протеолитических систем, ассоциированных с онкологическим процессом, перспективно для поиска маркеров злокачественной трансформации и опухолевой прогрессии. В обзоре проанализированы новые возможности определения активности и содержания компонентов внутриклеточных протеолитических систем – протеасом и кальпаинов для формирования групп онкологического риска среди больных гиперплазией эндометрия, прогноза метастазирования при плоскоклеточном раке головы и шеи, раке почки, раке яичников, а также предсказания эффективности противоопухолевой терапии. Использование этих новых маркеров в онкологической практике может расширить возможности для персонализированного подхода к лечению больных.

Ключевые слова: риск развития злокачественных опухолей, прогноз метастазирования, предсказание эффективности противоопухолевой терапии, протеасомы, кальпаины

Информация об авторах:

Ирина В. Кондакова, д. м. н., профессор, заведующий лабораторией биохимии опухолей НИИ онкологии Томского НИМЦ, г. Томск, Россия, e-mail: kondakova@oncology.tomsk.ru

Елена Е. Шашова, к. м. н., старший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей НИИ онкологии Томского НИМЦ, г. Томск, Россия, e-mail: schaschovae@oncology.tomsk.ru

Людмила В. Спирина, д. м. н., старший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей НИИ онкологии Томского НИМЦ, г. Томск, Россия, e-mail: spirinalv@oncology.tomsk.ru

Елена С. Колегова, младший научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей НИИ онкологии Томского НИМЦ, г. Томск, Россия, e-mail: elenakolegova@oncology.tomsk.ru

Наталья В. Юнусова, д. м. н., ведущий научный сотрудник лаборатории биохимии опухолей НИИ онкологии Томского НИМЦ, г. Томск, Россия, e-mail: bochkarevanv@oncology.tomsk.ru

В настоящее время актуальной проблемой онкологии является поиск маркеров метастазирования злокачественных новообразований различными высокотехнологичными методами, и зачастую кандидатными маркерами выступают показатели внутри- и внеклеточного протеолиза [1, 2]. Важность проблемы поиска новых молекулярных маркеров также заключается в том, что эти показатели должны обладать высокой специфичностью, чувствительностью, подходить для использования при ус-

лови выраженной нозологической, морфологической и внутриклеточной гетерогенности злокачественных новообразований.

На биологические характеристики опухоли может повлиять постоянное изменение протеома, которое происходит под влиянием различных факторов в ходе трансформации нормальных клеток в опухолевые и при распространении онкологического процесса, что отражается в изменении регуляции рецепторов, компонентов сигнальных путей,

факторов транскрипции, участвующих в формировании рака [3]. Одним из основных путей регуляции состава и качества протеома является протеолиз, опосредуемый убиквитин-протеасомной системой [4]. Протеасомная система является внутриклеточным мультикалалитическим мультисубъединичным комплексом, обладает тремя основными протеолитическими активностями: химотрипсинподобной (ХПА), трипсинподобной и каспазаподобной (КПА). В клетке они осуществляют протеолиз цитозольных, ядерных белков, превращение неактивных белков-предшественников в активные, участвуют в образовании регуляторных пептидов [5]. Каталитические комплексы протеасомной системы представлены двумя пулами: 20S- и 26S-протеасомы. Непосредственно протеолиз происходит в каталитическом комплексе, ядре – 20S протеасоме [6, 7]. В отсутствие регуляторной субъединицы при физиологических условиях вход в протеасому закрыт. Связывание регуляторной частицы (11S, 19S, PA200) с α -кольцами контролирует состояние ворот и способствует многократному увеличению протеасомной активности [8]. Благодаря присоединению альтернативных регуляторов либо замене конститутивных субъединиц на иммунные может произойти формирование модифицированных форм протеасом, и это будет сопровождаться изменением протеасомальной активности [9]. Известно, что каталитические иммуносубъединицы (LMP-2 и LMP-7), благодаря усиленной экспрессии, встраиваются во вновь собирающиеся частицы протеасомы вместо конститутивных субъединиц, формируя иммунно-протеасомы [10].

Протеасомы играют важную роль в патогенезе злокачественных опухолей. Продвижение клетки по клеточному циклу регулируется специфическими белками – циклинами путем последовательной активации циклинзависимых киназ (CDK). Циклины являются достаточно нестабильными и существуют в клетке непродолжительное время. Их наличие и количество в клетке контролируется, с одной стороны, факторами транскрипции и, с другой стороны, протеасом-зависимой деградацией. Убиквитин-протеасомная система принимает участие как в разрушении самих циклинов, их комплексов, так и в регуляции стабильности CDK-ингибиторов [11]. Убиквитин-протеасомная система может играть важную роль не только в стимуляции пролиферации, но и в приобретении трансформированными клетками невосприимчивости к антиростовым сигналам, деградируя наравне с каспазами белок гена ретинобластомы pRb (retinoblastoma protein) при участии убиквитин-лигазы Mdm2 (mouse double minute 2) и разрушая многие компоненты сигнального пути, опосредованного TGF- β , важного рост-ингибирующего цитокина [12]. Кроме того, убиквитин-протеасомная система вовлечена в регуляцию апоптоза. Многие ядерные белки, опосредующие программируемую клеточную гибель, являются субстратами для протеасом: транскрипционные факторы (c-Fos, c-Myc, AP-1), опухолевый супрессор p53, ингибитор NF-

kB I κ B, белки, контролирующие клеточный цикл, белки семейства Bcl-2, белки, контролирующие активность каспаз (IAPs) и участвующие в проведении проапоптотического сигнала (cFLIP) [13]. Описано участие протеасом в регуляции доступности эстрогеновых рецепторов, и, кроме того, в разрушении рецепторов прогестерона, в снижении экспрессии рецепторов EGFR и HER-2/neu, участие в деградации рецепторов инсулиноподобных факторов роста гормонов [14–16]. Наши данные показывают, что в опухолевой ткани молочной железы активность и состав протеасом варьирует в зависимости от наличия или отсутствия в них рецепторов эстрогенов и прогестерона [17].

Другим важным молекулярным механизмом развития и прогрессирования рака является внутриклеточный протеолиз, опосредованный кальпаиновой системой. Кальпаины представляют собой кальций-зависимые цитозольные цистеиновые протеиназы (КФ 3.4.22.17); в настоящее время известно, что в состав кальпаиновой системы входят 15 протеаз [18]. Кальпаиновая система деградации белков также осуществляет разрушение большого количества внутриклеточных белков, в том числе различных сигнальных белков, белков-онкогенов и онкосупрессоров [19]. Кальпаины вовлечены в регуляцию апоптоза, пролиферации и подвижности клеток, на которую они влияют путем участия в реорганизации актинового цитоскелета [20, 21]. Существуют данные, показывающие участие кальпаинов в образовании опухолей молочной железы и глиом [22, 23].

В связи с важной ролью внутриклеточного протеолиза в патогенезе злокачественного роста в нашей работе была исследована связь содержания и активности компонентов внутриклеточного протеолиза с переходом облигатного предрака – атипичной гиперплазии эндометрия в рак. Показано, что общая активность кальпаинов в ткани рака эндометрия была в шесть раз выше по сравнению с гиперплазией [24]. Однофакторный логистический регрессионный анализ показал, что активность кальпаинов в гиперпластически измененной ткани эндометрия может быть независимым предиктором развития рака. На основе этих данных был разработан способ оценки риска развития рака эндометрия у больных с гиперпластическими процессами эндометрия [25].

Усиление протеолиза в опухолевых клетках обусловлено высоким уровнем метаболизма и интенсивностью таких процессов, как пролиферативная активность, инвазивный рост, метастазирование [26]. В клетках неоплазмы происходит постоянное обновление белкового и пептидного состава. К числу белков, экспрессия которых важна для инвазивного роста и метастазирования, относятся локомоторные белки, участвующие в ремоделировании актинового цитоскелета [27–29]. Показано, что протеасомная система играет важную роль на этапах метастазирования. Увеличение ХПА активности протеасом характерно для рака щитовидной железы, рака толстой кишки при распространении опухоли на регионарные лимфоузлы

[30, 31]. В то же время при раке молочной железы при обширном лимфогенном метастазировании наблюдается значительное угнетение активности протеасом [32]. Вероятно, снижение активности протеасом может быть вызвано нарушением процессов посттрансляционной модификации (например, фосфорилированием) субъединиц протеасом. В частности, в некоторых экспериментальных работах продемонстрировано, что блокирование фосфорилирования Rpt3-T25 ингибирует 26S протеасомную активность примерно на 30%. При этом снижаются все 3 типа активности данных протеолитических ферментов [33].

Актуальность возможности использования показателей протеолитических систем для оценки прогноза продиктована доказательством их роли на этапах прогрессии при злокачественных новообразованиях различной локализации. Используемые в настоящее время прогностические и предсказательные критерии далеко не всегда позволяют оценить риск прогрессирования заболевания у больных с высокой степенью надежности и, следовательно, определить индивидуальный план лечения. Поэтому проблема персонализированного подхода к лечению онкологических больных имеет большое научное и практическое значение. Поиск молекулярных маркеров прогноза течения заболевания приобретает большое значение [34, 35].

Показана связь протеасомной системы с гематогенным, лимфогенным метастазированием рака и выживаемостью онкологических больных. Так, при плоскоклеточном раке головы и шеи высокая ХПА протеасом в опухолевой ткани связана с хорошим прогнозом 2-летней общей выживаемости больных [36]. При светлоклеточном раке почки, характеризующимся появлением отдаленных метастазов, наблюдалось выраженное снижение тотальной активности протеасом по сравнению с опухолями без метастазов [37]. Показано, что при эпителиальном раке яичников концентрация циркулирующих в плазме крови протеасом до лечения была выше, чем у здоровых доноров, а после завершения первичного лечения выше, чем до лечения, и ассоциировалась с объемом остаточной опухоли и общей выживаемостью [38]. Также у больных раком яичников низкая активность протеасом и кальпаинов в ткани пер-

вичной опухоли ассоциировалась с интраперитонеальным метастазированием [39]. Кроме того, высокая экспрессия кальпаина 2 в ткани рака яичников ассоциировалась с хорошей безрецидивной и общей выживаемостью больных [40]. При проведении анализа выживаемости у больных раком ободочной кишки установлено, что высокий уровень ХПА протеасом и общей кальпаиновой активности в опухоли ободочной кишки являются неблагоприятными факторами в отношении 2-летней безметастатической выживаемости [41]. Повышенная экспрессия мРНК кальпаина 4 является независимым предиктором плохого прогноза у пациентов раком желудка после гастрэктомии [42].

Кроме того, содержание и активность протеасом в тканях, по-видимому, могут отражать чувствительность опухолей к традиционным цитостатическим и таргетным препаратам. Так, при раке почки отмечается изменение активности кальпаинов и протеасом после проводимого лечения эверолимусом и ингибиторами тирозинкиназ [43, 44]. Активность внутриклеточных протеиназ у больных диссеминированным раком почки имела ряд особенностей. На фоне приема таргетных препаратов выявлено снижение активности протеасом в 3,33 раза у больных с хорошим прогнозом, при этом активность кальпаинов оставалась неизменной. Динамика изменений активности внутриклеточных протеиназ у больных с промежуточным прогнозом была противоположной: в ткани опухоли активность протеасом на фоне лечения не изменялась, а активность кальпаинов увеличилась в 8,6 раза [44]. Возможно, в связи с этим можно обсуждать роль кальпаинов в механизмах прогрессирования заболевания у больных с промежуточным прогнозом и рассматривать этот показатель в качестве прогностического.

Таким образом, значение и биологическая роль протеасом и кальпаинов в развитии злокачественных опухолей важна как на этапах канцерогенеза, так и последующей опухолевой прогрессии. На сегодняшний день результаты о возможности определения протеасом как маркеров прогноза метастазирования и эффективности проводимого лечения представляются весьма перспективными и требуют дальнейшего изучения.

Литература • References

1. Кондакова И. В., Клишо Е. В., Савенкова О. В., Какурина Г. В., Чойнзонов Е. Л., Шишкин Д. А., и др. Матриксные металлопротеиназы 2 и 9 и их тканевые ингибиторы как факторы метастазирования злокачественных новообразований головы и шеи // Биомедицинская химия. – 2008. – Т. 54. – № 5. – С. 555–560.
2. Спирина Л. В., Кондакова И. В., Клишо Е. В., Какурина Г. В., Шишкин Д. А. Металлопротеиназы как регуляторы неоплазии в злокачественных новообразованиях // Сибирский онкологический журнал. – 2007. – № 1. – с. 67–71. http://www.oncology.tomsk.ru/nii/gournal/2007/1/information/soj_%202007_1_67-71.pdf.
3. Моисеенко Ф. В., Волков Н. М., Богданов А. А., и др. Современные возможности клинического применения экспрессионного типирования опухолей молочной железы // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62. – № 2. – с. 31–34.
4. Колегова Е. С., Кондакова И. В., Завьялов А. А. Малые белки теплового шока и убиквитин-протеасомная система при злокачественных опухолях // Вопросы онкологии. – 2016. – № 3. – с. 401–405.

5. Lub S., Maes K., Menu E., et al. Novel strategies to target the ubiquitin proteasome system in multiple myeloma. // *Oncotarget*. – 2016. – 7 (6). – p. 6521–6537. – doi: 10.18632/oncotarget. 6658.
6. Сорокин А. В., Ким Е. Р., Овчинников Л. П. Протеасомная система деградации и процессинга белков // *Успехи биологической химии* – 2009. – Т. 49. С. 3–76. <http://www.inbi.ras.ru/ubkh/49/Sorokin.pdf>.
7. Шарова Н. П., Астахова Т. М., Карпова Я. Д. и др. Множественные формы протеасом как мишени противоопухолевых лекарств нового поколения. // *Онкохирургия*. – 2011. – Т. 3. – № 2. – с. 37–42.
8. Jung T., Grune T. The proteasome and the degradation of oxidized proteins: Part I – structure of proteasomes // *Redox Biol.* – 2013. – 1 (1).-p. 178-182. doi: 10.1016/j. redox. 2013.01.004.
9. Mani A., Gelmann E. P. The ubiquitin-proteasome pathway and its role in cancer. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 4776–4789.
10. Joyce S. Immunoproteasomes edit tumors, which then escapes immune recognition // *Eur. J. Immunol.* – 2015. – November. – p. 1–5. – DOI: 10.1002/eji. 201546100.
11. Tu Y., Chen C., Pan J., et al. The ubiquitin proteasome pathway (UPP) in the regulation of cell cycle control and DNA damage repair and its implication in tumorigenesis // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* – 2012. – Vol. 5, No. 8. – P. 726–738. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3466981/>.
12. Glasgow E., Mishra L. Transforming growth factor-beta signaling and ubiquitinators in cancer // *Endocrine-Related Cancer*. – 2008. – Vol. 15. – P. 59–72. doi: 10.1677/ERC-07-0168.
13. Цимоха А. С. Протеасомы: участие в клеточных процессах. // *Цитология*. – 2010. – Т. 52, № 4. – С. 277–300.
14. Ogawa S., Shih L.-Y., Suzuki T., Otsu M., Nakauchi H., et al. Deregulated intracellular signaling by mutated c-CBL in myeloid neoplasms. // *Clinical Cancer Research*. – 2010. – Vol. 16. – P. 3825–31.
15. Powers G. L., Ellison-Zelski S. J., Casa A. J., et al. Proteasome inhibition represses ER gene expression in ER+ cells – a new link between proteasome activity and estrogen signaling in breast cancer/ // *Oncogene*. – 2010. – Vol. 29. – P. 1509–1518.
16. Broussas M., Dupont J., Gonzalez A., Blaecke A., Fournier M, et al. Molecular mechanisms, involved in activity of h7C10, a humanized monoclonal antibody, to IGF-1 receptor // *Int. J. Cancer*. – 2009. – Vol. 124, № 10. – P. 2281–2293. doi: 10.1002/ijc. 24186.
17. Shashova, EE Lyupina, YV Glushchenko, SA Slonimskaya, EM Savenkova, et al. Proteasome Functioning in Breast Cancer: Connection with Clinical-Pathological Factors // *PLoS ONE*. – 2014. – 9 (10): e109933. <https://doi.org/10.1371/journal. pone. 0109933>.
18. Бондарева Л. А., Немова Н. Н., Кяйвяряйнен Е. И. Внутриклеточная Са-зависимая протеолитическая система животных. // М.: Наука. – 2006. – 294 с.
19. Bernaudo S, Khazai S, Honarparvar E, Kopteva A, Peng C. Epidermal growth factor promotes cyclin G2 degradation via calpain-mediated proteolysis in gynaecological cancer cells.// *PLoS One*. – 2017. – 12 (6).-e0179906.
20. Bravo-Cordero JJ, Cordani M, Soriano SF, Diez B, Munoz-Agudo C, et al. A novel high-content analysis tool reveals Rab8-driven cytoskeletal reorganization through Rho GTPases, calpain and MT1-MMP. // *J. Cell Sci.* – 2016. – 129 (8).-p. 1734–1749. doi: 10.1242/jcs. 174920.
21. Ma D, Fang J, Liu Y, Song JJ, Wang YQ, et. al. High level of calpain1 promotes cancer cell invasion and migration in oral squamous cell carcinoma. // *Oncol. Lett.* – 2017. – 13 (6). – p. 4017–4026. doi: 10.3892/ol. 2017.5970.
22. Cai J. J., Qi Z. X., Hua W., Zhu J. J., Zhang X., et al. Increased expression of Capn4 is associated with the malignancy of human glioma. // *CNS Neurosci Ther.* – 2014. – 20 (6). –p. 521–527.
23. Grieve S, Gao Y, Hall C, Hu J, Greer PA. Calpain Genetic Disruption and HSP90 Inhibition Combine To Attenuate Mammary Tumorigenesis. // *Mol Cell Biol.* – 2016. – 36 (15).-p. 2078–2088. doi: 10.1128/MCB. 01062-15.
24. Коваль В. Д., Спирина Л. В., Кондакова И. В., Коломиец Л. А., Шпилева О. В. Активность протеасом и кальпаинов при новообразованиях эндометрия. // *Молекулярная медицина*. – 2012. – № 4. – С. 45–48.
25. Коваль В. Д., Кондакова И. В., Спирина Л. В., Коломиец Л. А., Чернышова А. Л. Способ оценки рака эндометрия у больных с гиперпластическими процессами эндометрия. // Патент на изобретение – 2015 г. –RUS 2554505, 28.05.
26. Spirina L. V., Kondakova I. V., Choinzonov E. L., et al. Activity and subunit composition of proteasomes in head and cervical squamous cell carcinomas // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2010. – 149 (1). – p. 82–85.
27. Бочкарева Н. В., Кондакова И. В., Коломиец Л. А. Роль актинсвязывающих белков в клеточном движении в норме и при опухолевом росте // *Молекулярная медицина*. – 2011. – № 6. – С. 14–18.
28. Kondakova I. V., Yunusova N. V., Spirina L. V., et al. Association between intracellular proteinase activities and the content of locomotor proteins in tissues of primary tumors and metastases of ovarian cancer // *Russian Journal of Bioorganic Chemistry*. – 2014. – 40 (6). –p. 681–687.
29. Liu F, Zhou J, Zhou P, et al. The ubiquitin ligase CHIP inactivates NF-κB signaling and impairs the ability of migration and invasion in gastric cancer cells. // *Int J Oncol.* – 2015. –vol. 46 (5). – P. 2096-2106. doi: 10.3892/ijo. 2015.2893.

30. Shashova E. E., Astakhova T. M., Plekhanova A. S., et al. Changes in proteasome chymotrypsin-like activity during the development of human mammary and thyroid carcinomas // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2013. – 156 (2). – p. 242–244.
31. Ivanova E. V., Kondakova I. V., Spirina L. V., et al. Chymotrypsin-like activity of proteasomes and total calpain activity in gastric and colorectal cancer. // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. – 2014. – 157 (6). – p. 781–784.
32. Шашова Е. Е., Кондакова И. В., Слонимская Е. М., Глущенко С. А., Колегова Е. С. Изменение химотрипсиноподобной и каспазоподобной активностей протеасом в зависимости от степени распространенности рака молочной железы // *Сибирский онкологический журнал*. – 2013. – №5 (59). – С. 45–49.
33. Guo X., Wang X., Wang Z. et al. Site-specific proteasome phosphorylation controls cell proliferation and tumorigenesis. // *Nat Cell Biol*. – 2016. – 18 (2). – p. 202–212. doi:10.1038/ncb3289.
34. Какурина Г. В., Кондакова И. В., Чойнзонов Е. Л. Прогнозирование метастазирования плоскоклеточных карцином головы и шеи // *Вопросы онкологии*. 2012. Т. 58. №1. С. 26–32.
35. Какурина Г. В., Кондакова И. В., Чойнзонов Е. Л. Постгеномные технологии в прогнозе метастазирования плоскоклеточных карцином головы и шеи // *Российский биотерапевтический журнал*. – 2011. – Т. 10. – №3. – С. 31–36.
36. Чойнзонов Е. Л., Спирина Л. В., Кондакова И. В., Чижевская С. Ю., Шишкин Д. А., и др. Прогностическая значимость определения активности протеасом в тканях плоскоклеточных карцином головы и шеи // *Сибирский научный медицинский журнал*. – 2014. – Т. 34. – №4. – с. 103–108.
37. Спирина Л. В., Кондакова И. В., Усынин Е. А., Юрмазов З. А. Регуляция экспрессии транскрипционных факторов и фактора роста эндотелия протеасомной системой при метастазировании рака почки // *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. – 2012. – Т. 23. – №1. – С. 27–32.
38. Heubner M., Wimberger P., Dahlmann B., Kasimir-Bauer S., Kimmig R., et al. The prognostic impact of circulating proteasome concentrations in patients with epithelial ovarian cancer // *Gynecol. Oncol.* – 2011. – Vol. 120 (2). – P. 233–238.
39. Юнусова Н. В., Спирина Л. В., Кондакова И. В., Коломиец Л. А., Виллерт А. Б., Шпилева О. В. Экспрессия и активность протеаз при метастазировании рака яичников // *Известия Российской академии наук. Серия биологическая*. 2014. №5. С. 448–455.
40. Storr S. J., Safuan S., Woolston C. M. et al. Calpain_2 expression is associated with response to platinum based chemotherapy, progression_free and overall survival in ovarian cancer // *J. Cell. Mol. Med.* – 2012. V. 16. – №10. – P. 2422–2428.
41. Иванова Э. В., Черемисина О. В., Афанасьев С. Г., Кондакова И. В. Активность протеасом и кальпаинов при раке ободочной кишки: связь с метастазированием и прогнозом заболевания // *Вопросы онкологии*. – 2016. – Т. 62. – №6. – с. 794–800. Peng P, Min L, Song S, Zhao J, Li L, et. al. Elevated expression of calpain-4 predicts poor prognosis in patients with gastric cancer after gastrectomy. // *Int J Mol Sci*. – 2016. – 17 (10). P. 1612.
42. Спирина Л. В., Усынин Е. А., Кондакова И. В., Юрмазов З. А., Слонимская Е. М. Влияние таргетной терапии на содержание транскрипционных, ростовых факторов, протеинкиназы mTOR и активности внутриклеточных протеиназ у больных диссеминированным раком почки // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2015. Т. 160. №12. С. 768–772.
43. Юрмазов З. А., Спирина Л. В., Усынин Е. А., Кондакова И. В., Слонимская Е. М. Молекулярные показатели, связанные с эффективностью терапии эверолимусом у больных диссеминированным раком почки // *Сибирский онкологический журнал*. 2016. Т. 15. №2. С. 42–47. DOI: <http://dx.doi.org/10.21294/1814-4861-2016-15-2-42-47>.

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s1-52-56

Цитирование: Чернов В. И., Медведева А. А., Синилкин И. Г., Зельчан Р. В., Брагина О. Д. и др. Инновационные радиофармпрепараты для онкологии: разработки Томского национального исследовательского медицинского центра // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7. – № 3, спецвыпуск 1. – С. 52–56.

Инновационные радиофармпрепараты для онкологии: разработки Томского национального исследовательского медицинского центра

В. И. Чернов^{1,2}, А. А. Медведева¹, И. Г. Синилкин¹, Р. В. Зельчан¹, О. Д. Брагина¹, В. С. Скуридин²

¹ Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (Томский НИМЦ), г. Томск, Россия

² Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Национальный исследовательский Томский политехнический университет» (ТПУ), г. Томск, Россия

Для корреспонденции: Зельчан Р. В., e-mail: r.zelchan@yandex.ru

Резюме: В представленном материале обобщен опыт научного коллектива Томского НИМЦ по разработке оригинальных радиофармпрепаратов (РФП) для онкологии. Рассмотрены основные тенденции и перспективы развития ядерной медицины, проблемы и возможные пути их решения. Описаны основные научные направления в разработке радиофармпрепаратов. Представлены результаты собственной деятельности по разработке туморотропных препаратов и РФП для визуализации сторожевых лимфатических узлов. Продемонстрирована функциональная пригодность разрабатываемых препаратов, перспективы их внедрения в клиническую практику.

Ключевые слова: Злокачественные новообразования, радиофармпрепараты, таллий-199, сторожевые лимфатические узлы, тераностика

Злокачественные новообразования (ЗНО) занимают одно из лидирующих мест в статистике смертности и стойкой утраты трудоспособности населения России (в настоящее время на учете в онкологических учреждениях стоит около 2% населения страны). К сожалению, уровень диагностики указанных заболеваний и вопросы их эффективного лечения остаются «слабым местом» отечественного здравоохранения. Опыт мировой практики свидетельствует, что использование методов ядерной медицины с применением короткоживущих и ультракороткоживущих радионуклидов позволяет изменить тактику лечения на более эффективную у 40% больных ЗНО. Радионуклидная терапия, связанная с внутривенным или пероральным введением терапевтических радиофармпрепаратов (РФП) в организм пациента, хорошо зарекомендовала себя при лечении патологии щитовидной железы, лимфом, опухолей печени, простаты и др.

Преимущества, а в ряде случаев и незаменимость методов ядерной медицины в диагностике и лечении злокачественных новообразований обусловили ее устойчивое развитие и превращение в неотъемлемую часть клинической онкологии в развитых странах [1, 2, 3]. Мировое производство и потребление радиофармацевтических препаратов (РФП) растет ежегодно на 10%. Мировой рынок радионуклидов в 2016 году составил 9,6 млрд. \$, при этом

80% из них составили радиофармпрепараты. Успешное применение методов ядерной медицины в практике НИИ онкологии Томского НИМЦ доказало их эффективность и целесообразность использования в онкологической практике. Например, проведенные исследования продемонстрировали положительный вклад применения онкотропных РФП в оценке результатов лечения больных раком гортани и гортаноглотки [4, 5]. Кроме того, была показана высокая эффективность комбинации радионуклидных методов и традиционных рентгенологических методик в диагностике опухолей головы и шеи [6]. Также большое количество работ, выполненных в нашем учреждении, доказало необходимость использования маммо-сцинтиграфии как в первичной диагностике, так и на этапах комбинированного лечения у больных раком молочной железы [3, 7]. Из вышесказанного следует, что разработка оригинальных РФП для онкологической практики является актуальным направлением развития ядерной медицины.

Широкому внедрению методов ядерной медицины в практику отечественного здравоохранения препятствует недостаточный объем и скудная номенклатура диагностических и особенно терапевтических РФП, выпускаемых в России. Во многом это связано с тем, что создание РФП требует комплексного подхода – коллабораций с участии-

ем нескольких научных и производственных организаций, имеющих оборудование, кадровый состав и опыт работы в области ядерной физики, радиохимии, органической химии, биотехнологии, токсикологии, фармации, экспериментальной и клинической ядерной медицины. НИИ онкологии Томского НИМЦ и Томский политехнический университет является примером такого успешного взаимодействия, благодаря которому сложилась стройная цепочка, позволяющая проходить стадии от идеи до организации производства и клинического применения РФП [8]. За это время было организовано безотходное производство ряда РФП в циклотроне Р-7М ТПУ. В том числе разработан уникальный для мировой ядерной медицины препарат на основе таллия-199. Указанный РФП выгодно отличается от широко используемого за рубежом аналога таллия-201 более коротким периодом полураспада (7,4 и 72 часа соответственно), а следовательно, более низкой экспозиционной дозой на обследуемого [9]. Таллий-199 много лет успешно используется для диагностики коронарной недостаточности [10, 11] и оценки результатов лечения ишемической болезни сердца [12]. В последние годы доказана высокая эффективность его применения для диагностики рака молочной железы [13] и злокачественных новообразований гортани и гортаноглотки [14].

Большое практическое значение для ядерной медицины имеет организация производства сорбционных и экстракционных генераторов технеция-99m на исследовательском ядерном реакторе ИРТ-Т. Безотходное производство указанных генераторов приобрело особенную актуальность в настоящее время, когда мировая ядерная медицина стала испытывать дефицит в препаратах ^{99m}Tc . Это обусловлено изношенностью реакторной базы, производящей материнский ^{99}Mo по урановой технологии, где образуется огромное количество радиоактивных отходов. Дефицит ^{99m}Tc может привести к острейшему кризису в ядерной медицине в связи с планируемым закрытием в 2016 г. реактора Chalk River (Канада), на котором в настоящее время производится более 40% мирового объема ^{99}Mo [16].

Одним из вариантов выхода из молибденового кризиса является создание полностью автоматизированного модуля ^{99m}Tc , работающего по безотходной технологии. Модули ^{99m}Tc предназначены для эксплуатации в условиях медицинских лабораторий, не требуют дополнительной биологической защиты, количество примесей снизится в 10 раз по сравнению с сорбционными генераторами, а следовательно, повысится качество радиоактивной метки. Кроме того, расчетная себестоимость изотопов, полученных из автоматизированного модуля, будет в 2–3 раза ниже по сравнению с генераторным нуклидом. Разработка указанного модуля ведется в Томском политехническом университете совместно с Томским НИИ онкологии.

В современной онкологической практике все больший интерес вызывает выявление сторожевых лимфатических узлов (СЛУ) – первых узлов, стоящих на пути метастази-

рования злокачественных новообразований [17]. Поэтому в настоящее время идет непрерывный поиск более специфичных РФП для молекулярной визуализации СЛУ. В нашем учреждении для этих целей был разработан, а также проведены его доклинические исследования, оригинальный РФП на основе гамма оксида алюминия ^{99m}Tc -Алотех» [18]. Используемые для выявления СЛУ за рубежом нанокolloидные препараты изготавливаются на основе соединений, образующих устойчивые гидрозоли. Большая часть из них представляет собой неорганические комплексы ^{99m}Tc с сульфидами рения и сурьмы, и их производство представляет собой достаточно сложный технологический процесс. Вместе с тем, предварительные исследования показали, что устойчивые коллоидные соединения могут быть получены более простым способом – путем проведения адсорбции восстановленного ^{99m}Tc на гамма-оксиде алюминия. При этом величина адсорбции радионуклида на поверхности оксида превышает 93%. Основными предпосылками для использования гамма-оксида в качестве «носителя» метки ^{99m}Tc явились его более низкая токсичность, чем у сульфидов, в сочетании с хорошими адсорбционными свойствами, доступностью и низкой стоимостью. Проведенные доклинические испытания « ^{99m}Tc -Алотех» продемонстрировали его эффективность, безопасность и оптимальность фармакокинетических параметров для интраоперационного выявления СЛУ. Исследование фармакокинетики препарата « ^{99m}Tc -Алотех» показало, что через 24 часа после введения в лимфатическом узле аккумулируется около 12% от введенной дозы РФП, что позволяет достоверно производить детекцию СЛУ [19]. В настоящее время в Томском НИИ онкологии начаты исследования по использованию « ^{99m}Tc -Алотех» в клинической практике [20].

Учитывая широкую доступность скинтиграфического оборудования в нашей стране (более 200 радиодиагностических подразделений, оснащенных гамма-камерами), весьма перспективным для практической онкологии является разработка туморотропных РФП на основе ^{99m}Tc . Одним из таких РФП является « ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкоза» для радионуклидной диагностики онкологических заболеваний, разработка которого сегодня проводится в Томском НИИ онкологии совместно с Томским политехническим университетом. Главным достоинством РФП на основе производных глюкозы, меченных технецием-99m, является то, что визуализация опухоли с их использованием может быть произведена с помощью гамма-камеры, а это значительно снижает стоимость диагностической процедуры. Радиофармпрепарат представляет собой комплекс производного глюкозы в виде 1-тио-D-глюкоза и ^{99m}Tc , в котором 1-тио-D-глюкоза выполняет функцию транспорта радиоизотопной метки (^{99m}Tc). Радиофармпрепарат в виде раствора для инфузий вводится внутривенно и распределяется в кровяном русле, накапливаясь в опухолевых клетках и в тканях с гиперинтенсивным метаболизмом.

На сегодняшний день разработан лабораторный регламент получения РФП, проведен комплекс исследований по разработке методик анализа качества РФП и их валидации, осуществлен синтез и анализ образцов РФП в соответствии с разработанной методикой. Проведен скрининг качества образцов радиофармпрепарата по характеру его распределения в организме лабораторных животных. Исследованные партии « ^{99m}Tc -1-тио-D-глюкоза» характеризуются высокой онкотропностью, что позволяет отчетливо визуализировать злокачественную опухоль с высоким индексом накопления РФП у экспериментальных животных [21].

Линейку туморотропных РФП, разрабатываемых в нашем институте, продолжает технециевый препарат на основе противоопухолевого антибиотика доксорубин – «Доксорубин, ^{99m}Tc ». Доксорубин многие десятилетия является одним из самых популярных химиотерапевтических препаратов при лечении злокачественных новообразований. Создание нового технециевого РФП на основе противоопухолевого антибиотика позволит не только улучшить качество диагностики злокачественных новообразований, но и прогнозировать эффективность использования доксорубина у каждого конкретного пациента. Радиофармпрепарат представляет собой раствор для внутривенного введения, содержащий доксорубин, меченый радиоактивным изотопом технецием-99м. В настоящее время разработаны методики синтеза РФП, проведена валидация методик контроля качества РФП и выполнена серия экспериментов по оценке функциональной пригодности нового РФП на лабораторных животных. Полученные результаты свидетельствуют о выраженных туморотропных свойствах нового РФП.

Современные тенденции развития ядерной медицины тесно связаны с тераностикой (терапия+диагностика) – использованием РФП, полученных на основе того или иного целевого соединения, меченного разными изотопами, предназначенными для диагностики или терапии. В ядерной медицине такие тандемы используются для индивидуализации и планирования радионуклидной терапии с помощью радиодиагностических исследований. Перспективным направлением развития научных исследований является создание меченных радионуклидами антител к опухоль-ассоциированным антигенам. Их клиническое применение может повысить эффективность диагностики и лечения распространенных злокачественных новообразований [22, 23].

Наибольший интерес в качестве мишени вызывает поверхностный рецептор Her-2/neu, который относится к семейству трансмембранных тирозинкиназных рецепторов (EGFR) и в норме экспрессируется на поверхности всех эпителиальных клеток организма. При злокачественной трансформации происходит амплификация гена Her-2, приводящая к гиперэкспрессии кодируемого им рецептора и неконтролируемой передаче сигнала, что при-

водит к нарушению процессов клеточного деления, апоптоза и пролиферации. Гиперэкспрессия Her-2/neu выявляется на поверхности опухолевых клеток при раке легкого, яичников, желудка, простаты и пр. Особое место среди злокачественных новообразований занимает рак молочной железы, амплификация гена при котором отмечается у 15–20% больных и ассоциируется с агрессивным течением заболевания, неблагоприятным прогнозом в отношении общей и безрецидивной выживаемости. Все это позволяет успешно использовать Her-2/neu в качестве мишени не только для диагностики, но так же и для проведения таргетной (направленной) терапии у пациентов с гиперэкспрессией данного параметра. В последние годы активно разрабатываются РФП на основе антител для выявления специфических опухолевых мишеней с гиперэкспрессией Her-2/neu. Однако все эти исследования находятся на стадии доклинических испытаний, и на сегодняшний день отсутствуют коммерчески доступные радиофармпрепараты для этих целей.

Новый класс нацеливающих молекул неиммуноглобулиновой природы DARPIn (Design Ankyrin Repeat Protein) активно используется для соединения с радиоактивными изотопами. Главными преимуществами таких белковых структур являются небольшой размер (14–20 кДа), стабильная структура, высокая специфичность и аффинность к антигену, а также значительно более низкая стоимость производства, обусловленная их экспрессией в бактериальных средах [24]. Важным в радиохимическом синтезе является выбор хелатирующего агента для связывания ^{99m}Tc , а так же разработка методики химической модификации рекомбинантных адресных молекул с сохранением их способности связываться со специфическими рецепторами опухолевых клеток. Для получения радиофармпрепарата со стабильной химической структурой возможно использование эффективного хелатирующего агента сукцинимид-1-ил 6- (бис (пиридин-2-илметил) амино) гексаноат (DPAH-NHS ester). В настоящее время в НИИ онкологии Томского НИМЦ ведутся доклинические исследования РФП « ^{99m}Tc -DPAH-DARPIn₉».

В настоящее время меченные аналоги соматостатина широко используются как для радионуклидной диагностики НЭО, так и для терапии указанных новообразований. Методы ядерной медицины обладают высокими показателями чувствительности и специфичности, особенно при выполнении ПЭТ исследований. Многоцентровые исследования в отношении радионуклидной терапии НЭО продемонстрировали высокие показатели ее эффективности и доказали безопасность ее применения. В то же время в РФ зарегистрирован лишь один препарат для визуализации НЭО – ^{111}In -октреотид, что обуславливает необходимость выполнения исследований по разработке новых отечественных диагностических и терапевтических РФП [24]. На сегодня учеными Томского политехнического университета и Томского НИМЦ ведутся научные

исследования по разработке РФП « ^{99m}Tc -ДРАН-октреотид» на основе модифицированного хелатирующим агентом октреотида.

Таким образом, научные коллективы НИИ онкологии Томского НИМЦ и Томского политехнического универси-

тета накапливают и успешно используют опыт разработки инновационных РФП, которые востребованы в онкологической практике и отвечают современным условиям рынка.

Литература • References

1. Национальное руководство по радионуклидной диагностике/под ред. Лишманов Ю. Б., Чернов В. И., Томск: STT. 2010. Том 2
2. Завадовская В. Д., Куражов А. П., Килина О. Ю., Чойнзонов Е. Л., Чернов В. И., Слонимская Е. М., Богоутдинова А. В., Анисеня И. И., Родионова О. В. Сцинтиграфия с $^{99\text{Tl}}$ -хлоридом в дифференциальной диагностике воспалительных и опухолевых процессов опорно-двигательного аппарата // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2009. Т. 54, № 3. С. 68–76.
3. Тицкая А. А., Чернов В. И., Слонимская Е. М., Синилкин И. Г. Сравнение результатов маммосцинтиграфии с $^{99\text{mTc}}$ -технетрилом в планарном и томографическом режимах // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2008. Т. 53, № 5. С. 51–60.
4. Чернов В. И., Зельчан Р. В., Тицкая А. А., Синилкин И. Г., Чижевская С. Ю., Суркова П. В., Чойнзонов Е. Л. Применение гамма-сцинтиграфии с $^{99\text{mTc}}$ -технетрилом в комплексной диагностике и оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии злокачественных опухолей гортани и гортаноглотки // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2011. Т. 56, № 2. С. 38–43.
5. Чойнзонов Е. Л., Чижевская С. Ю., Мусабаева Л. И., Фролова И. Г., Авдеев С. В., Синилкин И. Г., Зельчан Р. В., Суркова П. В., Кушнер А. В. Результаты комбинированного лечения больных раком гортани и гортаноглотки // Сибирский онкологический журнал. 2012. № 1. С. 5–9.
6. Суркова П. В., Фролова И. Г., Чойнзонов Е. Л., Черемисина О. В., Величко С. А., Чижевская С. Ю., Зельчан Р. В. Возможности спиральной компьютерной томографии в оценке эффективности предоперационной химиотерапии у больных раком гортани и гортаноглотки // Сибирский онкологический журнал. 2011. № 2. С. 39–44.
7. Тицкая А. А., Чернов В. И., Слонимская Е. М., Синилкин И. Г., Зельчан Р. В. Маммосцинтиграфия с $^{99\text{mTc}}$ -МИБИ в диагностике рака молочной железы // Сибирский медицинский журнал. 2010. Т. 25, № 4–1. С. 92–95.
8. Чернов В. И., Медведева А. А., Синилкин И. Г., Зельчан Р. В., Брагина О. Д., Скуридин В. С. Опыт разработки инновационных радиофармпрепаратов в Томском НИИ онкологии // Сибирский онкологический журнал. 2015. № Приложение 2. С. 45–47.
9. Лишманов Ю. Б., Чернов В. И., Кривоногов Н. Г., Глухов Г. Г., Маслова Л. В. Перфузионная сцинтиграфия миокарда с $^{99\text{Tl}}$ -хлоридом в эксперименте // Медицинская радиология и радиационная безопасность. 1988. Т. 33, № 3. С. 13–16.
10. Лишманов Ю. Б., Чернов В. И., Кривоногов Н. Г., Ефимова И. Ю., Веснина Ж. В., Завадовский К. В., Минин С. М., Сазонова С. И., Скуридин В. С., Панькова А. Н., Саушкин В. В., Ильюшенко Ю. Н., Ефимова Н. Ю. // Радионуклидные методы исследования в диагностике сердечно-сосудистых заболеваний Сибирский медицинский журнал (г. Томск). 2010. Т. 25, № 4–1. С. 8–13.
11. Карпов Р. С., Павлюкова Е. Н., Врублевский А. В., Чернов В. И., Усов В. Ю. Современные методы диагностики коронарного атеросклероза // Сибирский научный медицинский журнал. 2006. Т. 26, № 2. С. 105–117.
12. Чернов В. И., Гарганеева А. А., Веснина Ж. В., Лишманов Ю. Б. Перфузионная сцинтиграфия миокарда в оценке результатов курсового лечения триметазидином больных ишемической болезнью сердца // Кардиология. 2001. Т. 41, № 8. С. 14–16.
13. Тицкая А. А., Чернов В. И., Слонимская Е. М., Синилкин И. Г. Маммосцинтиграфия с $^{99\text{Tl}}$ в диагностике рака молочной железы // Сибирский онкологический журнал. 2008. № 6. С. 5–10.
14. Зельчан Р. В., Чернов В. И., Медведева А. А., Синилкин И. Г., Брагина О. Д., Чижевская С. Ю., Чойнзонов Е. Л. Использование однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с $^{99\text{mTc}}$ -МИБИ и $^{99\text{Tl}}$ -хлоридом в диагностике и оценке эффективности химиотерапии первичных и рецидивных опухолей гортани и гортаноглотки // Евразийский онкологический журнал. 2016. № 1 (8). С. 9–16.
15. Скуридин В. С., Чибисов Е. В., Ларионова Л. А. Экстракционные генераторы технеция-99м с многократным циклом экстракции // Известия высших учебных заведений. Физика. 2009. Т. 52, № 11–2. С. 373.
16. Van Noorden R. Radioisotopes: The medical testing crisis // Nature. 2013 Dec 12; 504 (7479): 202–4.
17. Чернышова А. Л., Коломиец Л. А., Синилкин И. Г., Чернов В. И., Ляпунов А. Ю. // Выбор объема хирургического лечения у больных раком шейки матки Злокачественные опухоли. 2015. № 2 (13). С. 64–70.

18. Chernov V., Titskaya A., Sinilkin I., Zelchan R., Varlamova N. Possibility to use the radiopharmaceutical based on the gamma-aluminum oxide labeled with ^{99m}Tc to identify sentinel lymph nodes in the experiment // *Advanced Materials Research*. 2015. Т. 1084. С. 443–446.
19. Chernov V. I., Sinilkin I. G., Zelchan R. V., Medvedeva A. A., Lyapunov A. Yu., Bragina O. D., Varlamova N. V., Skuridin V. S. Experimental study of ^{99m}Tc -aluminum oxide use for sentinel lymph nodes detection // *AIP Conference Proceedings* 2016. С. 020012-020012-5.
20. Синилкин И. Г., Чернов В. И., Коломиец Л. А., Слонимская Е. М., Медведева А. А., Зельчан Р. В., Чернышова А. Л., Дорошенко А. В., Ляпунов А. Ю. Первый опыт клинического применения нового отечественного радиофармпрепарата ^{99m}Tc -гамма-оксид алюминия для визуализации сторожевых лимфатических узлов при злокачественных новообразованиях Медицинская визуализация. 2016. №2. С. 57–62.
21. Zeltchan R., Medvedeva A., Sinilkin I., Chernov V., Stasyuk E., Rogov A., Il'ina E., Larionova L., Skuridin V. B Study of potential utility of new radiopharmaceuticals based on technetium-99m labeled derivative of glucose // *AIP Conference Proceedings* 2016. С. 020072-1-020072-4.
22. Чернов В. И., Брагина О. Д., Синилкин И. Г., Медведева А. А., Зельчан Р. В. Радионуклидная тераностика злокачественных образований // *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2016. Т. 97. №5. С. 306–313.
23. Чернов В. И., Брагина О. Д., Синилкин И. Г., Медведева А. А., Зельчан Р. В. Радиоиммунотерапия: современное состояние проблемы // *Вопросы онкологии*. 2016. Т. 62. №1. С. 24–30.
24. Шилова О. Н., Прошкина Г. М., Лебеденко Е. Н., Деев С. М. Интернализация и рециркуляция рецептора HER2 при взаимодействии адресного фототоксичного белка DARPIN-MINISOG с клетками аденокарциномы молочной железы человека // *Acta Naturae*. 2015. Т. 7. №3 (26). С. 141–148.
25. Чернов В. И., Брагина О. Д., Зельчан Р. В., Медведева А. А., Синилкин И. Г., Ларькина М. С., Стасюк Е. С., Нестеров Е. А., Скуридин В. С. Меченые аналоги соматостатина в тераностике нейроэндокринных опухолей // *Медицинская радиология и радиационная безопасность*. 2017. Т. 62. №3. С. 42–49.

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s1-57-60

Цитирование: Петухова И. Н., Соколовский А. В., Григорьевская З. В., Багирова Н. С., Терещенко И. В. и др. Инфекции, связанные с установкой инородных материалов (протезы, сетки, импланты) // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7. – №3, спецвыпуск 1. – С. 57–60.

Инфекции, связанные с установкой инородных материалов (протезы, сетки, импланты)

И. Н. Петухова¹, А. В. Соколовский¹, З. В. Григорьевская¹, Н. С. Багирова¹, И. В. Терещенко¹, Г. В. Варлан², В. В. Агинова³, Н. В. Дмитриева¹

¹ Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России, г. Москва

² ГБУЗ г. Н. КБ им. Братьев Бахрушиных ДЗ г. Москва

³ ГБОУ ДЗМ Медицинский Колледж №1, г. Москва

Резюме: В эпоху применения различных металлических и других устройств с лечебной целью отмечается появление инфекций, связанных с установкой и длительным нахождением этих устройств (англ. – device) в организме человека. Помимо широко распространенных катетер-ассоциированных инфекций (КАИ) кровотока и КАИ мочевых путей, а также инфекционных эндокардитов, связанных с протезированием клапанов, все большее значение приобретают перипротезные инфекции (в ортопедии, онкоортопедии), инфекции, связанные с установкой сеток (в хирургии), стентов (в сосудистой хирургии и др.), водителей ритма (в кардиохирургии) и др. В основе подобных инфекций лежит формирование биопленок, которые затрудняют микробиологическую диагностику инфекции и ее лечение в связи с антибиотикорезистентностью микроорганизмов в биопленке. Подробно представлены данные по инфекциям в ложе эндопротеза, их этиологии, подходам к диагностике и лечению.

Ключевые слова: девайс-ассоциированные инфекции, перипротезные инфекции, биопленки, антибиотикорезистентность

Информация об авторах:

Ирина Н. Петухова, e-mail: irinapet@list.ru

Анатолий В. Соколовский, e-mail: avs2006@mail.ru

Злата В. Григорьевская, e-mail: zlatadoc@list.ru

Наталья С. Багирова, e-mail: nbagirova@mail.ru

Инна В. Терещенко, e-mail: in.ter68@inbox.ru

Геннадий В. Варлан, e-mail: varlangv@gmail.com

Виктория В. Агинова, e-mail: avkn@mail.ru

Наталья В. Дмитриева, e-mail: prof.ndmitrieva@mail.ru

В последние десятилетия увеличилось использование в медицине различных конструкций и устройств (англ. device), а именно имплантов, сеток, стентов, катетеров и др. В то время как биомеханические свойства конструкций улучшаются, серьезной проблемой остается развитие девайс-ассоциированных инфекций.

Их особенностью является образование биопленок, в которых персистируют микроорганизмы в окружении внеклеточного полимерного вещества (матрикса). При этом сами бактерии могут составлять лишь 5 – 35% массы биопленок [2].

Матрикс представляет собой смесь таких веществ, как липополисахариды, гликопротеиды, протеогликаны, нуклеиновые кислоты и другие вещества, аналогичные по составу клеточным стенкам бактерий. Матрикс пронизан каналами, по которым циркулируют питательные вещества, ферменты, продукты жизнедеятельности, кислород.

Началом развития биопленок является прикрепление бактерий к поверхности инородного материала. Затем происходит созревание биопленки, во время которого микроорганизмы теряют подвижность, прикрепление стано-

Таблица 1. Результаты сравнительного изучения антибиотикорезистентности планктонных и биопленочных бактерий (цит. по [2])

Микроорганизмы	Антибиотик	В жидкой среде, МИК*, мкг/мл	В биопленке МИК, мкг/мл
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ванкомицин	2	20
<i>Escherichia coli</i>	Ампициллин	2	512
<i>Burkholderia pseudomallei</i>	Цефтазидим	8	800
<i>Streptococcus sanguis</i>	Доксициклин	0,063	3,15

*МИК – минимальная ингибирующая концентрация

вится необратимым, слой биопленки утолщается, образуются кластеры микроколоний [2].

Через 9 дней после начала образования биопленки структура кластеров изменяется и начинается процесс дисперсии (распада), во время которого бактерии способны активно покидать биопленку и возвращаться к планктонному образу жизни.

Именно благодаря биопленкам возникают трудности в микробиологической диагностике инфекции (возможность выявления только планктонных микроорганизмов, в отсутствие которых не удастся определить этиологию инфекции), а также трудности в лечении (плохое проникновение большинства антибиотиков в биопленки и отсутствие эффекта антибиотиков из-за высокой антибиотикорезистентности микроорганизмов в биопленках) (табл. 1).

Высокая устойчивость к антибиотикам проявляется значениями минимальных ингибирующих концентраций (МИК), которые в десятки и сотни раз превосходят аналогичные значения для планктонных форм микроорганизмов. Для того чтобы это преодолеть, необходимо использовать дозы антибиотиков, во много раз превышающие официально разрешенные дозы, что невозможно из-за развития побочных эффектов.

В табл. 1 показаны различия МИК для планктонных форм микроорганизмов и для биопленок.

Известно, что наиболее часто биопленки образуют стафилококки и синегнойные палочки, но на деле их образование может сопровождать инфицирование практически любым микроорганизмом.

Учитывая сложность проникновения антибиотиков в биопленки, для лечения подобных инфекций предпочтительно использовать антибиотики, обладающие хорошим проникновением в биопленки: даптомицин, макролиды (кларитромицин), фторхинолоны и некоторые другие. Из антимикотиков хорошим проникновением в биопленки отличаются эхинокандины.

Кроме того, хорошо проникают в биопленки и бактериофаги. Правда, решение вопроса о применении последних необходимо предварять определением чувствительности к ним выделенных микроорганизмов. А последнее не всегда возможно при биопленочных инфекциях, так как нередко посевы бывают отрицательными и антибиотики назначаются эмпирически, что невозможно в случае применения бактериофагов.

Помимо этого, воздействие бактериофагов часто невозможно из-за того, что основным способом их введения является прием внутрь (реже – промывание раны, полости), а пропагандируемое специалистами, работающими с бактериофагами, свойство проникать в кровь и мочу, мало доказано.

Перипротезные инфекции

Развитие инфекций в ложе эндопротеза в ортопедии колеблется от 1,5% до 2,5%, а в онкоортопедии по разным данным составляет 8,5–10% и более. При выполнении первичных ревизионных операций 15–20% осуществляются по поводу инфицирования протезов [5, 6].

Риск перипротезной инфекции наиболее велик в течение первых 2 лет после установки эндопротеза, однако он остается пожизненно и связан с образованием биопленок. Наиболее частыми возбудителями этих инфекций являются стафилококки, но ими этиологическая структура перипротезных инфекций не ограничивается (табл. 2).

Грамотрицательные микроорганизмы и анаэробы чаще связаны с поздними инфекциями, имеющими гематогенное происхождение, и возникают после вмешательств/манипуляций в области ЖКТ или мочевых путей.

Микобактерии и грибы чаще наблюдаются у пациентов в состоянии иммуносупрессии.

Таблица 2. Наиболее частые возбудители инфекций в области эндопротезов по сводным литературным данным (цит. по [5])

Микроорганизмы	Частота выделения
Грамположительные, из них:	>50%
– <i>Staphylococcus aureus</i>	24–43%
– Коагулазо-негативные стафилококки	12–26%
Грамотрицательные, из них:	3–10%
– <i>Enterobacter</i> spp.	78%
– <i>Pseudomonas</i> spp.	20%
– прочие (<i>E. coli</i> , <i>Klebsiella</i> spp., <i>Proteus</i> spp.)	2%
Анаэробы	2–4%
Микобактерии	0,7%
Грибы	1,2%
Полимикробная флора	10%

Таблица 3. Микроорганизмы, выделяемые методом ПЦР при перипротезных инфекциях в случае отрицательных данных посева (цит. по [5])

Микроорганизмы	Частота выделения
Грибы	46%
Микобактерии	43%
Прочие* (<i>Brucella</i> ; <i>Coxiella burnettii</i> ; <i>Lactobacillus</i> spp.; <i>Listeria monocytogenes</i> ; <i>Pasteurella multocida</i> ; <i>Propionibacterium acnes</i> ; <i>Pseudomonas</i> spp.; <i>Serratia marcescens</i> ; <i>Staphylococcus</i> spp.; <i>Streptococcus</i> spp.; <i>Tropheryma whippelii</i> ; <i>Ureaplasma parvum</i>)	11%

* Среди прочих возбудителей (n=31), диагностированных с помощью ПЦР, 35% были представлены *Brucella*, 16% – *Coxiella burnettii*

Таблица 4. Демографические характеристики и факторы риска развития инфекций ложа эндопротеза (цит. По [5])

Характеристика	Фактор риска	Частота (%)
Пол	Мужской	53–58%
Возраст	>65 лет	>50%
ИМТ*	>25	>50%
Сопутствующие заболевания	– Хроническая почечная недостаточность	5%
	– Дегенеративная болезнь суставов	53%
	– Ревматоидный артрит	15–20%
	– Другие поражения суставов (врожденные, асептический некроз, септический артрит, псориатический артрит, злокачественная опухоль)	<5%
	– Сахарный диабет	8–12%
	– Заболевания печени	3%
	– Сосудистая недостаточность	7%
Иммуносупрессия	– Злокачественная опухоль	17–21%
	– Постоянный прием кортикостероидов	11–19%
Прочие	– Медиана «возраста» сустава	746 дней
	– Предшествующий прием антибиотиков	53–64%
	– Инфекции в ложе эндопротеза или хирургическая инфекция в анамнезе	3–8%
	– Предшествующая ревизионная операция	5%

*Риск инфицирования достоверно увеличивается при каждом повышении ИМТ на 1 балл ($p<0,05$) [4]

Среди всех инфекций ложа эндопротезов в 5–12% случаев рост микроорганизмов отсутствует [5]. Однако исследование методом ПЦР позволило выявить возбудителей инфекции даже в случае отрицательных данных посева. 46% подобных инфекций были вызваны грибковыми патогенами, 43% – микобактериями, 11% – другими (атипичными) бактериями (табл. 3).

Неэффективное лечение перипротезной инфекции, вызванной *C. burnettii* (если она не диагностирована), приводит к неоднократным ревизионным операциям.

Современные стандартные методы микробиологического исследования не позволяют диагностировать инфекцию, вызванную этим микроорганизмом, в 3 из 4 случаев. В связи с этим Million M. et al (2014) предложил исследовать все случаи инфекций ложа эндопротеза с отсутствием микробиологического диагноза на предмет возможного инфицирования *C. burnettii* или *Brucella* методом ПЦР [4].

Эти микроорганизмы могут также обнаруживаться при культуронегативном эндокардите. С другой стороны, *Chlamydia* и *Bartonella*, которые могут обнаруживаться при культуронегативном эндокардите, не обнаруживались при инфекциях в ложе эндопротеза.

Pasteurella multocida, *Lactobacillus* spp., *Ureaplasma parvum* и *Serratia marcescens* также вызывали инфекции

эндопротеза, которые трудно диагностировать и которые не имели подтверждения микробиологическими методами.

Следует отметить, что бактерии, образующие биопленки и вызывающие микробиологически недоказанные инфекции, являются независимым фактором риска неэффективности лечения. Т. е. неэффективная диагностика приводит к неэффективности лечения.

Помимо вида и свойств микроорганизма, развитию инфекций ложа эндопротеза способствует ряд факторов со стороны пациента (табл. 4).

Кроме перечисленных в табл. 4 факторов, также в развитии инфекций в области эндопротеза определенную роль могут играть: почечная недостаточность (клиренс креатинина < 30 мл/мин), гипоальбуминемия (<34 г/л) и абсолютное число лимфоцитов <1500×10⁹/л [5]. Maier G.S. et al. (2014) также обнаружили достоверную зависимость между дефицитом витамина Д и инфекцией ложа эндопротеза ($p<0,001$) [3].

Достоверное влияние могут также оказывать предшествующие ревизионные операции, длительность операции свыше 2,5 часов, поверхностные раневые инфекции, дренирование раны, высокий индекс по Американской шкале анестезиологов (ASA). При этом последние три фактора

были статистически достоверными при значениях p , равных 0,007, 0,001 и 0,05 соответственно [5].

Одним из важнейших маркеров инфекции является С-реактивный белок, который в исследованиях превышал 10 мг/л при всех инфекциях эндопротеза [1,5].

Чувствительность и специфичность исследования числа лейкоцитов в аспирате (более $1,7 \times 10^9/\text{л}$) составляет 90% и 88%, соответственно. А чувствительность и специфичность диагностики методом ПЭТ составляет 82% и 87% соответственно [5].

Улучшению микробиологической диагностики инфекций ложа эндопротеза может служить сонификация (ультразвуковая обработка) эксплантационного протеза. Положительные результаты при сонификации временно устанавливаемых спейсеров, удаляемых при двухэтапных ревизионных операциях, являются прогностическим фактором реинфекции и характеризуются 50%-ной частотой неэффективности лечения [5].

Методом сонификации можно обнаруживать стафилококки, имеющие малые варианты колоний (англ. – small colony variants – SCV), которые трудно обнаружить традиционными микробиологическими методами.

Современные рекомендации по лечению инфекций в ложе эндопротеза доказанной этиологии предполагают проведение 3–6-месячной антибиотикотерапии в дополнение к 2-этапной ревизионной операции [1, 5, 6]. Среди наиболее часто используемых на западе стартовых антибиотиков – рифампицин, фторхинолоны (в случае MRSA – рифампицин и ванкомицин или рифампицин и линезолид). Однако следует учитывать, что рифампицин – антибиотик, используемый в лечении туберкулеза,

и его желательно не использовать широко в хирургической практике. Кроме того, к рифампицину в процессе лечения нередко развивается резистентность.

В настоящее время также появились другие антибиотики – даптомицин, тигециклин.

В НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина имеется положительный опыт использования даптомицина с целью лечения инфекций в ложе эндопротеза. Препарат назначался пациентам на срок от 1 до 3 недель в монотерапии либо в комбинации с другими антибиотиками. Дозы препарата варьировали от 6 до 10 мг/кг/сутки. Переносимость была хорошей.

Еще одним новым препаратом, проникающим в биопленку, является тигециклин. Несмотря на то, что для этого препарата инфекции кожи и мягких тканей являются одним из основных показаний, тем не менее, он практически не используется для лечения инфекций в ложе эндопротеза. Причиной этого, с одной стороны, является широкий спектр действия тигециклина, который позволяет использовать препарат для лечения в первую очередь мультирезистентных грамотрицательных инфекций, а с другой стороны, наличие в настоящее время достаточно широкого спектра антибиотиков, активных в отношении грамположительных инфекций, помимо тигециклина.

Таким образом, перипротезные инфекции, наряду с другими девайс-ассоциированными инфекциями, имеют важное значение в клинической практике. Принципиально важным является установление этиологии процесса микробиологическими методами, а при невозможности – использование ПЦР, сонификации. Правильная диагностика перипротезной инфекции – залог ее успешного лечения.

Литература • References

1. Нисиченко Д. В., Дмитриева Н. В., Петухова И. Н., Соколовский В. А., Григорьевская З. В., Алиев М. Д. Инфекционные осложнения эндопротезирования у больных со злокачественными опухолями костей // В кн: «Послеоперационные инфекционные осложнения: диагностика, лечение, профилактика. Практическое руководство» под ред. Н. В. Дмитриевой, И. Н. Петуховой, 2013 г., Москва, «Практическая медицина», стр. 61–88.
2. Чернявский В. И. Бактериальные биопленки и инфекции (лекция) // Ann Mechnikov Institute, 2013, 1; 86–90.
3. Maier GS, Horas K, Seeger JB, Roth KE, Kurth AA, Maus U. Is there an association between periprosthetic joint infection and low vitamin D levels // Int Orthop 2014; 38 (7): 1499–504.
4. Million M., Bellevegue L., Labussiere AS. Culture-negative prosthetic joint arthritis related to *Coxiella burnettii* // Am J Med 2014; 127 (8) 786. e7–10.
5. Monisha S. Parikh, Suresh Antony. A comprehensive review of diagnosis and management of prosthetic joint infections in the absence of positive cultures. // J Infect Public Health, 2016; 9: 545–556.
6. Zimmerli W. Orthopaedic device-associated infection // Clin Microbiol and Infect Dis CMI; 18: 1160–1161.

DOI: 10.18027/2224-5057-2017-7-3s1-61-65

Цитирование: Рыков М. Ю. Основные показатели, характеризующие медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7. – № 3, спецвыпуск 1. – С. 61–65.

Основные показатели, характеризующие медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации

М.Ю. Рыков^{1,2}¹Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава России, Москва, Российская Федерация²Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва, Российская Федерация

Резюме:

Введение. Планирование организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями основывается в числе прочего на эпидемиологических данных – заболеваемости и смертности детского населения от злокачественных новообразований.

Материалы и методы. Проанализированы оперативные отчеты органов исполнительной власти в сфере здравоохранения субъектов Российской Федерации, содержащие сведения по заболеваемости, смертности, одногодичной летальности и сроках оказания медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в субъектах.

Результаты. В 2016 г. в Российской Федерации выявлено 3785 детей с онкологическими заболеваниями, из них активно – 265 (7%). Количество умерших детей с онкологическими заболеваниями составило 779, из них 265 – из числа выявленных в 2016 г. Заболеваемость составила 13 на 100 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет, смертность – 2,7, одногодичная летальность – 7%. Среднее время, затраченное на установление диагноза, включая гистологическую верификацию, составило 14 дней, для пациентов, умерших в 2016 г., – 27,2 дня. Среднее время, прошедшее от момента верификации диагноза до начала лечения, составило 6 дней, для умерших в 2016 г. пациентов – 4,8 дня.

Заключение. Отмеченная динамика свидетельствует о повышении онкологических заболеваний у детей, а следовательно, о совершенствовании методов диагностики. Учитывая, что среднемировые значения заболеваемости составляют 15 на 100 тыс. детского населения, можно прогнозировать дальнейший рост заболеваемости (выявляемости) до 4500 первичных пациентов к 2022 г. Таким образом, в настоящее время ежегодный недоучет составляет порядка 700 (16%) пациентов. Низкий процент детей, выявленных активно, свидетельствует о не достаточной подготовке врачей первичного звена (участковых педиатров) в плане детской онкологии. Выявлены существенные расхождения статистических данных, представленных в оперативных отчетах, при сравнении с данными Федеральной службы государственной статистики.

Ключевые слова: детская онкология, эпидемиология, злокачественные новообразования, заболеваемость, одногодичная летальность

Информация об авторах:

Максим Ю. Рыков, к. м. н., старший научный сотрудник отделения опухолей головы и шеи НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, доцент кафедры онкологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И. М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), e-mail: wordex2006@rambler.ru, ORCID: <http://orcid.org/0000-0002-8398-7001>

Обоснование

Злокачественные новообразования (ЗНО), несмотря на достаточную редкость случаев их возникновения, занимают в структуре смертности детей одно из ведущих мест,

поднявшись с седьмого места в 2014 г. до пятого в 2015–2016 гг. [1]. Планирование организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями основывается в числе прочего на эпидемиологических данных – заболеваемости и смертности детского населения от ЗНО.

Методы

Проанализированы оперативные отчеты региональных органов исполнительной власти в сфере здравоохранения, содержащие сведения по заболеваемости, смертности, одногодичной летальности и срокам оказания медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в субъектах Российской Федерации.

Результаты

В 2016 г. в Российской Федерации выявлено 3 785 детей с онкологическими заболеваниями, из них 265 (7%) – активно. Количество умерших детей с онкологическими заболеваниями составило 779, из них 265 – из числа выявленных в 2016 г. Таким образом, одногодичная летальность составила 7%. На основании численности детского населения рассчитаны следующие показатели: заболеваемость – 13 (здесь и далее – на 100 тыс. детского населения 0–17 лет), смертность – 2,7 (табл.).

Среднее время, затраченное на установление диагноза, включая гистологическую верификацию, составило 14 дней (минимально – 2 дня, максимально – 60 дней), для пациентов, умерших в 2016 г., – 27,2 дня (минимально – 1 день, максимально – 135 дней). Среднее время, прошедшее от момента верификации диагноза до начала

лечения, – 6 дней (минимально – 1 день, максимально – 21 день), для умерших в 2016 г. пациентов – 4,8 дня (минимально – 1 день, максимально – 17 дней).

В Центральном федеральном округе заболеваемость составила 13,9, активно выявлены 9,1% пациентов, смертность – 3,6, одногодичная летальность – 7,7%; среднее время, затраченное на установление диагноза, включая морфологическую верификацию, – 13,6 дней, для умерших пациентов – 9,6 дня; среднее время, прошедшее от момента верификации диагноза до начала лечения – 6,2 дня, для умерших пациентов – 4 дня.

В Северо-Западном федеральном округе заболеваемость составила 16,1, активно выявлено 5% пациентов, смертность – 2,1, одногодичная летальность – 4%; среднее время, затраченное на установление диагноза, включая морфологическую верификацию, – 14,1 дня, для умерших пациентов – 8,7 дней; среднее время, прошедшее от момента верификации диагноза до начала лечения, – 5,1 дня, для умерших пациентов – 5 дней.

В Южном федеральном округе заболеваемость составила 11,5, активно выявлено 29,7% пациентов, смертность – 1,8, одногодичная летальность – 6,9%; среднее время, затраченное на установление диагноза, включая морфологическую верификацию, – 10,7 дней, для умерших пациентов – 9,6 дня; среднее время, прошедшее от момента верификации диагноза до начала лечения, – 8,1 дня, для умерших пациентов – 7,2 дня.

Таблица. Основные показатели, характеризующие медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями в субъектах Российской Федерации (по данным оперативных отчетов органов исполнительной власти в сфере здравоохранения)

Российская Федерация	Количество первичных пациентов/ из них выявлено активно (%)	Количество умерших пациентов/ в т. ч. выявленных в 2016 г.	Одно-годичная летальность, %	Заболеваемость*	Смертность*	Среднее время, затраченное на установление диагноза/ для умерших пациентов, дни	Среднее время от момента верификации диагноза до начала лечения/ для умерших пациентов, дни
Центральный федеральный округ	933/85 (9,1)	244/72	7,7	13,9	3,6	13,6/9,6	6,2/4
Северо-Западный федеральный округ	398/20 (5)	53/16	4	16,1	2,1	14,1/8,7	5,1/5
Южный федеральный округ	362/17 (29,7)	57/25	6,9	11,5	1,8	10,7/96,6	8,1/7,2
Северо-Кавказский федеральный округ	287/39 (13,5)	50/15	5,2	11	1,9	17,5/35,4	11,2/5,6
Приволжский федеральный округ	746/41 (5,5)	158/60	8	12,7	2,7	18,7/18,4	5,3/5
Уральский федеральный округ	325/11 (3,4)	65/22	6,8	12,3	2,5	11,2/25,7	3,8/2,5
Сибирский федеральный округ	569/42 (7,4)	125/46	8	13,5	3	14,7/12,5	5,2/5,7
Дальневосточный федеральный округ	165/10 (6)	27/9	5,5	12,7	2	11,7/10,6	2,7/3,5
Всего	3 785/265 (7)	779/265	7	13	2,7	14/27,2	6/4,8

Примечание. * – на 100 тыс. населения в возрасте 0–17 лет, н/д – нет данных.

В Северо-Кавказском федеральном округе заболеваемость составила 11, активно выявлено 13,5% пациентов, смертность – 1,9, одногодичная летальность – 5,2%; среднее время, затраченное на установление диагноза, включая морфологическую верификацию, – 17,5 дней, для умерших пациентов – 35,4 дня; среднее время, прошедшее от момента верификации диагноза до начала лечения, – 11,2 дня, для умерших пациентов – 5,6 дня.

В Приволжском федеральном округе заболеваемость составила 12,7, активно выявлено 5,5% пациентов, смертность – 2,7, одногодичная летальность – 8%; среднее время, затраченное на установление диагноза, включая морфологическую верификацию, – 18,7 дней, для умерших пациентов – 18,4 дня; среднее время, прошедшее от момента верификации диагноза до начала лечения, – 5,3 дня, для умерших пациентов – 5 дней.

В Уральском федеральном округе заболеваемость составила 12,3, активно выявлено 3,4% пациентов, смертность – 2,5, одногодичная летальность – 6,8%; среднее время, затраченное на установление диагноза, включая морфологическую верификацию, – 11,2 дня, для умерших пациентов – 25,7 дней; среднее время, прошедшее от момента верификации диагноза до начала лечения, – 3,8 дня, для умерших пациентов – 2,5 дня.

В Сибирском федеральном округе заболеваемость составила 13,5, активно выявлено 7,4% пациентов, смертность – 3, одногодичная летальность – 8%; среднее время, затраченное на установление диагноза, включая морфологическую верификацию, – 14,7 дней, для умерших пациентов – 12,5 дня; среднее время, прошедшее от момента верификации диагноза до начала лечения, – 5,2 дня, для умерших пациентов – 5,7 дней.

В Дальневосточном федеральном округе заболеваемость составила 12,7, активно выявлено 6% пациентов, смертность – 2, одногодичная летальность – 5,5%; среднее время, затраченное на установление диагноза, включая морфологическую верификацию, – 11,7 дней, для умерших пациентов – 10,6 дня; среднее время, прошедшее от момента верификации диагноза до начала лечения, – 2,7 дней, для умерших пациентов – 3,5 дня.

Таким образом, наибольшая заболеваемость зарегистрирована в Северо-Западном федеральном округе (16,1), наименьшая – в Северо-Кавказском (11). Наибольшие показатели смертности отмечены в Центральном федеральном округе (3,6), наименьшие – в Южном федеральном округе (1,8).

Наиболее высокий процент пациентов, выявленных активно, зарегистрирован в Южном федеральном округе (29,7), наиболее низкий – в Уральском федеральном округе (3,4).

Наиболее низкая одногодичная летальность отмечена в Северо-Западном федеральном округе (4%), наиболее высокая – в Приволжском и Сибирском федеральных округах (8%).

Наименьшее среднее время, затраченное на установление диагноза, включая морфологическую верификацию, зарегистрировано в Южном федеральном округе – 10,7 дней, наибольшее – в Приволжском федеральном округе – 18,7 дней. Для умерших в 2016 г. данные показатели составили 8,7 (Северо-Западный федеральный округ) и 96,6 дня (Южный федеральный округ).

Наименьшее среднее время, прошедшее от момента верификации диагноза до начала лечения, отмечено в Дальневосточном федеральном округе – 2,7 дней, наибольшее – в Северо-Кавказском федеральном округе – 11,2 дня. Для умерших в 2016 г. данные показатели составили 2,5 (Уральский федеральный округ) и 7,2 дня (Южный федеральный округ).

Учитывая вышеизложенное, наиболее высокая заболеваемость отмечена в Севастополе (42,9), наиболее низкая – в Республике Крым (6). Наиболее высокий процент пациентов, выявленных активно, зарегистрирован в Камчатском крае (75). В 31 (36,5%) субъекте Российской Федерации во время плановых профилактических обследований злокачественных новообразований у детей выявлено не было (Владимирская, Воронежская, Костромская, Орловская, Смоленская, Тамбовская, Тверская, Тульская, Вологодская, Новгородская, Псковская, Астраханская, Кировская, Оренбургская, Курганская, Тюменская, Амурская, Магаданская области; Ненецкий автономный округ; Республики Адыгея, Калмыкия, Крым, Чеченская, Мордовская, Чувашская, Алтай; Пермский край, Приморский край, Хабаровский край; Москва, Санкт-Петербург). Наиболее высокие показатели смертности отмечены в Москве (6,4), наиболее низкие – в Республике Крым (0,3). Наиболее высокие показатели одногодичной летальности зарегистрированы в Республике Хакасия (45,5%), наиболее низкие – в Чеченской Республике (1,2%). Наибольшее время, затраченное на установление диагноза, включая морфологическую верификацию, отмечено в Республике Башкортостан – 108 дней, наименьшее – в Мурманской области и Приморском крае – 2 дня. Для умерших в 2016 г. пациентов данные показатели составили 596 дней (Волгоградская обл.) и 1 день (Белгородская, Липецкая, Пензенская области). Наибольшее время, прошедшее от момента верификации диагноза до начала лечения, зарегистрировано в Чеченской Республике – 30 дней, наименьшее – во Владимирской, Липецкой, Архангельской, Калининградской, Волгоградской, Свердловской, Кемеровской, Магаданской областях, Республиках Марий Эл, Татарстан, Ханты-Мансийском автономном округе – 1 день. Для умерших в 2016 г. пациентов данные показатели составили 21 (Республика Адыгея) и 1 день (Брянская, Владимирская, Калужская, Орловская, Рязанская, Ярославская, Вологодская, Калининградская, Ростовская, Свердловская, Кемеровская области, Ставропольский край, Республики Башкортостан, Марий Эл, Татарстан, Ханты-Мансийский автономный округ, Красноярский край; Республика Саха, Якутия; Санкт-Петербург).

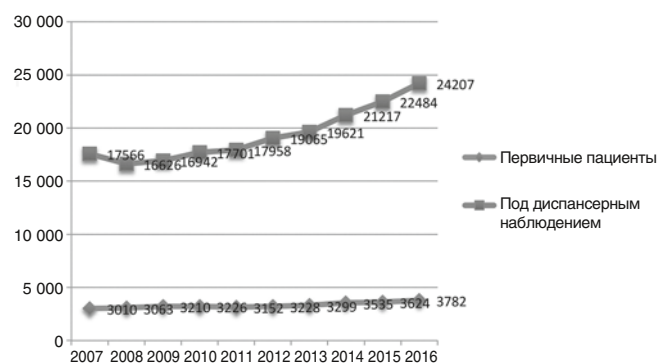


Рисунок 1. Число первичных пациентов и пациентов, находящихся под диспансерным наблюдением (0–17 лет) в 2007–2017 гг.

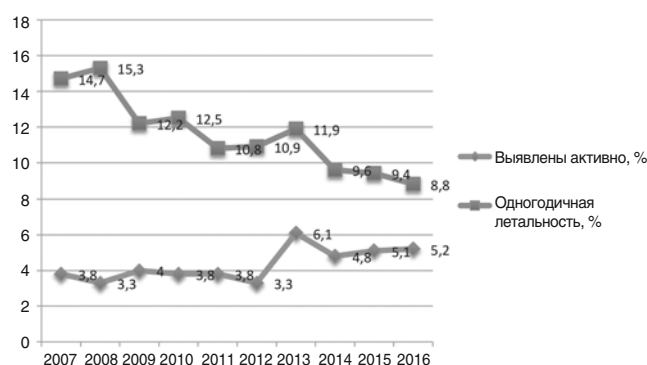


Рисунок 2. Число пациентов, выявленных активно (%), и одногодичная летальность (%) в 2007–2016 гг.

Обсуждение

За последние 10 лет на 25,6% увеличилось количество первичных пациентов, выявляемых ежегодно (2007 г. – 3010, 2016 г. – 3782); количество пациентов, находящихся под диспансерным наблюдением, увеличилось на 37,8% (2007 г. – 17 566, 2016 г. – 24 207) (рис. 1) [2–7]. Отмеченная динамика свидетельствует о повышении выявляемости онкологических заболеваний у детей, следовательно, о совершенствовании методов диагностики. Учитывая, что среднемировые значения заболеваемости составляют 15 на 100 тыс. детского населения, можно прогнозировать дальнейший рост заболеваемости (выявляемости) до 4 500 первичных пациентов к 2022 г. [8]. Таким образом, в настоящее время ежегодный недоучет составляет порядка 700 (16%) пациентов.

Вместе с тем на 1,4% увеличилось количество пациентов, выявляемых активно (2007 г. – 3,8%, 2016 г. – 5,2%), одногодичная летальность снизилась на 5,9% (2007 г. – 14,7%, 2016 г. – 8,8%), что свидетельствует о внедрении эффективных протоколов лечения (рис. 2) [1–6].

Низкий процент детей, выявленных активно (во время плановых профилактических осмотров), свидетельствует о недостаточной подготовке врачей первичного звена (участковых педиатров) в плане детской онкологии. Это объясняется в числе прочего, ограниченным количеством пациентов, выявляемых ежегодно, что не позволяет накопить педиатрам достаточно опыта для своевременного выявления ЗНО у детей.

Среднее время, затраченное на установление диагноза, включая гистологическую верификацию, и среднее время, прошедшее от момента верификации диагноза до начала лечения, в настоящее время невозможно сократить, так как оно лимитировано временем проведения методов гистологической верификации диагнозов.

Проанализируем эпидемиологические данные, изложенные в литературных источниках. Согласно сведениям А. Д. Каприна и соавт. [2], в разделе «Показате-

ли состояния онкологической помощи детям» указано, что в 2016 г. впервые взяты под диспансерное наблюдение 3 782 пациента в возрасте 0–17 лет. Однако в табл. «Сведения о контингенте больных со злокачественными новообразованиями, состоящем на учете в онкологических учреждениях в 2016 г., у детей в возрасте 0–17 лет» того же сборника приводится другая цифра – 3 787 пациентов [2]. Согласно оперативным отчетам 84 органов исполнительной власти в сфере здравоохранения субъектов Российской Федерации¹, в 2016 г. впервые выявлено 3 785 пациентов данной категории (см. табл.). Предположив, что в Карачаево-Черкесской Республике в 2016 г. впервые выявлено 13 пациентов, получаем 3 798 пациентов [2].

Также расходится процент пациентов, выявленных активно. Согласно данным указанных выше авторов, в 2016 г. он составил 5,2, тогда как по данным оперативных отчетов – 7.

Различается и количество умерших пациентов. По данным Федеральной службы государственной статистики, в 2016 г. от злокачественных новообразований умерли 1024 ребенка в возрасте 0–17 лет, тогда как по данным оперативных отчетов региональных министерств и департаментов здравоохранения – 779, что свидетельствует об отсутствии достоверных статистических данных по эпидемиологии злокачественных новообразований у детей в Российской Федерации.

В настоящее время учет детей с онкологическими заболеваниями ведется по анатомической локализации опухолей, что недопустимо в детской онкологии, поскольку учет должен основываться на гистологических верификациях диагнозов (нозологических единицах).

Таким образом, в настоящее время в Российской Федерации отсутствуют достоверные статистические данные по эпидемиологии злокачественных новообразований у детей.

¹ Министерство здравоохранения Карачаево-Черкесской Республики отчет не предоставило. Дать в скобках – см. выше

Заключение

Создание базы данных (федерального регистра) детей с онкологическими заболеваниями позволит устранить существующие дефекты статистических данных. Это будет способствовать совершенствованию организации ме-

дицинской помощи данной категории пациентов, в том числе позволит оптимизировать маршрутизацию пациентов и расходы бюджетных средств, а также анализировать эффективность лечения и оценивать критерии оценки качества оказания медицинской помощи, что в конечном итоге приведет к повышению выживаемости пациентов.

Литература • References

1. Эпидемиология злокачественных новообразований у детей: основные показатели в 2011 – 2016 гг./Под. Ред. М. Ю. Рыкова, В. Г. Полякова. – М.: Изд-во Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, 2017. – 208 с. [Epidemiologiya zlokachestvennykh novoobrazovaniy u detey: osnovnye pokazateli v 2011-2016 gg./Pod. Red. M. Yu. Rykova, V. G. Polyakova. – М.: Izd-vo Pervogo MGМУ im. I. M. Sechenova, 2017. – 208 s. (In Russ).]
2. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 г./Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2017. – 236 с. [Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi naseleniju Rossii v 2016 g./Pod red. AD. Kaprina, VV. Starinskogo, GV. Petrovoj. – М.: MNIОI im. P. A. Gercena – filial FGBU “NMIRC” Minzdrava Rossii; 2017. – 236 s. (In Russ).]
3. Злокачественные новообразования в России в 2015 г. (заболеваемость и смертность)/Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2017. – 250 с. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2015 g. (zabolevaemost' i smertnost')/Pod red. AD. Kaprina, VV. Starinskogo, GV. Petrovoj. – М.: MNIОI im. P. A. Gercena – filial FGBU “NMIRC” Minzdrava Rossii; 2017. – 250 s. (In Russ).]
4. Злокачественные новообразования в России в 2014 г. (заболеваемость и смертность)/Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России; 2016. – 250 с. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2014 g. (zabolevaemost' i smertnost')/Pod red. AD. Kaprina, VV. Starinskogo, GV. Petrovoj. – М.: MNIОI im. P. A. Gercena – filial FGBU “NMIRC” Minzdrava Rossii; 2016. – 250 s. (In Russ).]
5. Злокачественные новообразования в России в 2013 г. (заболеваемость и смертность)/Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «ФМИЦ им. П. А. Герцена» Минздрава России; 2015. – 250 с. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2013 g. (zabolevaemost' i smertnost')/Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. – М.: MNIОI im. P. A. Gercena – filial FGBU “FMIC im. P. A. Gercena” Minzdrava Rossii; 2015. – 250 s. (In Russ).]
6. Злокачественные новообразования в России в 2012 г. (заболеваемость и смертность)/Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России; 2014. – 250 с. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2012 g. (zabolevaemost' i smertnost')/Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. – М.: FGBU “MNIОI im. P. A. Gercena” Minzdrava Rossii; 2014. – 250 s. (In Russ).]
7. Злокачественные новообразования в России в 2011 г. (заболеваемость и смертность)/Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России; 2013. – 289 с. [Zlokachestvennye novoobrazovaniya v Rossii v 2011 g. (zabolevaemost' i smertnost')/Pod red. A.D. Kaprina, V.V. Starinskogo, G.V. Petrovoj. – М.: FGBU “MNIОI im. P. A. Gercena” Minzdrava Rossii; 2013. – 289 s. (In Russ).]
8. Долгополов И. С. Верьте только статистике, которую сами правили. Онкопедиатрия. 2016. – Т. 3 (2). – С. 88–90. [Dolgopolov IS. Ver'te tol'ko statistike, kotoruju sami pravili. Onkopediatrija. 2016;3 (2):88-90. (In Russ).] DOI: 10.15690/onco.v3i2.1542.

DOI: 10.18027 / 2224-5057-2017-7-3-66-72

Цитирование: Коломиец Л. А., Чернышова А. Л., Чуруксаева О. Н., Виллерт А. Б., Молчанов С. В. Оптимизация современных подходов в лечении гинекологического рака основных локализаций // Злокачественные опухоли. – 2017. – Т. 7. – № 3, спецвыпуск 1. – С. 66–72.

Оптимизация современных подходов в лечении гинекологического рака основных локализаций

Л. А. Коломиец, А. Л. Чернышова, О. Н. Чуруксаева, А. Б. Виллерт, С. В. Молчанов

Резюме: Проблема злокачественных опухолей женской репродуктивной системы продолжает оставаться актуальной в связи с отсутствием значимой динамики со стороны показателей эффективности лечения и выживаемости, а также четкой тенденцией омоложения данного контингента больных. В настоящей статье представлены основные задачи, решение которых оказывает влияние не только на эффективность проводимого противоопухолевого лечения, но и решает вопросы оптимизации объемов лечения, качества жизни и репродукции. Концепция сторожевых лимфатических узлов обретает особую ценность у категории больных, претендующих на органосохраняющее лечение при раке шейки матки. Применение нового отечественного РФП $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}^{203}$ демонстрирует его эффективное накопление по сравнению с импортным аналогом, а его практическое применение позволяет облегчить интраоперационное выявление сторожевых лимфатических узлов. С целью прогнозирования течения местно-распространенного рака шейки матки возможно использование ряда тканевых маркеров: высокий уровень Ki-67 до неоадьювантной химиотерапии и гиперэкспрессия COX-2 и белка p16ink4a после проведения неоадьювантной химиотерапии коррелируют с неблагоприятным прогнозом. У больных с диссеминированным раком яичников определение индекса PIV и выполнение лапароскопии на первом этапе позволит объективизировать показания для проведения оптимальной и полной циторедукции. Не менее важным моментом является возможность прогнозирования эффективности химиотерапии у больных раком яичников. Детекция мутаций генов BRCA 1 и 2 лежит в основе персонализации лечения при раке яичников. В группе, представленной 178 больными раком яичников, выявлено 24 образца, гетерозиготных по мутациям BRCA 1,2 (13,6%). Чаще всего присутствовали мутации BRCA15382insC (n=10, 42%) и BRCA14153delA (n=8, 33%).

Ключевые слова: рак шейки матки, рак яичников, сторожевые лимфатические узлы, факторы прогноза, Ki-67, COX-2, p16ink4a, лапароскопия, индекс PIV, мутации генов BRCA1,2

Информация об авторах

Лариса А. Коломиец, НИИ онкологии Томского НИМЦ, e-mail: kolomietsla@oncology.tomsk.ru

Алена Л. Чернышова, НИИ онкологии Томского НИМЦ, e-mail: alacher@list.ru

Ольга Н. Чуруксаева, НИИ онкологии Томского НИМЦ, e-mail: churuksaevaon@mail.ru

Алиса Б. Виллерт, НИИ онкологии Томского НИМЦ, e-mail: avillert@yandex.ru

Сергей В. Молчанов, НИИ онкологии Томского НИМЦ, e-mail: sergemolchanov@yandex.ru

В настоящее время удельный вес гинекологического рака основных локализаций (рак шейки матки, эндометрия и яичников) составляет 45,5% в структуре злокачественных новообразований органов репродуктивной системы и отличается увеличением доли женщин репродуктивного возраста, что определяет новые тенденции в развитии онкогинекологии – повышение качества жизни этой категории больных и сохранение у них репродуктивного потенциала [1]. В связи с этим вопросы органосохраняющего лечения рака шейки матки в течение многих

десятилетий продолжают оставаться в центре внимания ведущих отечественных и зарубежных онкологов. Предпосылками к разработке методов лечения начального инвазивного рака шейки матки с сохранением репродуктивной функции явились особенности канцерогенеза, а именно редкость поражения яичников и редкость распространения на тело матки [2]. Согласно рекомендациям NCCN Guidelines Version 1.2017 Cervical Cancer при стадиях IA1-IB рекомендовано применение органосохраняющего лечения в объеме радикальной трахелэктомии с тазовой

лимфодиссекцией с определением сторожевых лимфатических узлов. Поскольку абсолютное число больных, являющихся потенциальными кандидатами для органосохраняющего лечения, достаточно велико, это обуславливает разработку новых подходов к лечению РШМ с сохранением фертильности [2, 3]. Потенциально радикальная абдоминальная трахелэктомия разрабатывалась как адекватная альтернатива расширенным операциям у пациенток с микроинвазивным и инвазивным РШМ при размерах опухоли до 2 см. Основное отличие радикальной трахелэктомии (РТ) от радикальной гистерэктомии при сопоставимых размерах новообразования заключается в том, что при РТ сохраняются тело матки, яичники и маточные трубы [4]. Только в этом случае могут быть соблюдены принципы онкологической радикальности наряду с сохранением фертильности.

Поскольку метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов является определяющим фактором прогноза у операбельных больных раком шейки матки (РШМ) и имеет ведущее значение в распространении процесса, важное место при выполнении радикальной трахелэктомии уделяется подвздошно-тазовой лимфодиссекции и методам оценки состояния регионарных лимфатических узлов. Риск лимфогенной диссеминации опухоли при РШМ IA стадии в регионарные лимфатические узлы составляет 2,8–4,8%, при IB – 13,6–15,9%, тактика лечения может быть основана на результатах экспресс-морфологического, или послеоперационного исследования удаленных лимфатических узлов [5]. Многие авторы справедливо подчеркивают, что удаление лимфатических узлов не приносит пользу большинству пациенток с начальными стадиями рака шейки матки. Лимфаденэктомия увеличивает продолжительность операции и, возможно, кровопотерю, повышает риск повреждения магистральных сосудов, мочеточников, бедренно-полового нерва, лимфедемы и образования лимфатических кист. Суммарная частота других тяжелых осложнений не превышает 6%.

На сегодняшний день точность методов диагностики функционального статуса лимфатических узлов является недостаточной, в связи с чем концепция биопсии сигнальных лимфоузлов приобретает все большее признание и введена для многих локализаций опухолей в стандарты хирургического лечения Европейской организацией по изучению и лечению рака (EORTC).

В 2014 году в Российской Федерации для визуализации СЛУ в Томском НИИ онкологии и Томском политехническом университете в рамках проекта № 16. N08.12.1011 «Доклинические исследования нового лимфотропного радиофармацевтического препарата на основе меченого технецием-99m гамма-оксида алюминия» (ФЦП «Развитие фармацевтической и медицинской промышленности Российской Федерации на период до 2020 года и дальнейшую перспективу») был разработан оригинальный РФП

на основе меченого технецием-99m гамма-оксида алюминия ($^{99m}\text{Tc}-\text{Al}^2\text{O}_3$) [6].

Экспериментальное изучение фармакокинетики радиофармпрепарата на основе меченого технецием-99m гамма-оксида алюминия показало, что исследуемый РФП может успешно использоваться для лимфосцинтиграфии и визуализации сторожевых узлов с 15 минуты и до 24 часов после его подкожного введения. Учитывая уровень радиационной защиты современных гамма-зондов, который превосходит 0,1%, указанные соотношения (1,5–6,5%) вполне приемлемы для эффективного интраоперационного выявления сторожевых лимфатических узлов с использованием исследуемого РФП [6].

Экспериментальное изучение нового отечественного РФП $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}^2\text{O}_3$ показало, что разработанный нанокolloид в несколько раз активнее накапливается в лимфатических узлах по сравнению с импортным аналогом и его практическое применение позволит облегчить интраоперационное выявление СЛУ. Нами проведено исследование, в которое вошло 30 больных раком шейки матки IA–IB стадии, которым проводилось органосохраняющее лечение в объеме радикальной абдоминальной трахелэктомии с определением СЛУ с применением РФП $^{99m}\text{Tc}-\text{Al}^2\text{O}_3$. Получены первые данные клинического применения разработанного радиофармпрепарата, которые свидетельствуют о высоких показателях чувствительности 94% и специфичности 100%, что позволит выявлять сторожевые лимфатические узлы при раке шейки матки с достаточно высокой эффективностью (Патент № 2535614 от 15.10.2014). Концепция СЛУ особенно ценна в тех случаях, когда статус лимфатических узлов является наиболее важным фактором целесообразности проведения органосохраняющего лечения, но требует дальнейшего изучения.

Еще одной особенностью РШМ в настоящее время является увеличение удельного веса местно-распространенного рака шейки матки (МРРШМ), причем от 30% до 45% больных местно-распространенным РШМ погибают в течение первых пяти лет от прогрессирования основного заболевания, поэтому проблема поиска надежных прогностических критериев остается актуальной [7, 8]. Прогностические факторы при онкологическом заболевании часто являются более значимыми в плане исхода заболевания, чем терапевтический эффект. Рецепторы гормонов, биохимические маркеры, экспрессия онкогенов и антигенов, связанная с пролиферацией, а также другие молекулярные маркеры повсеместно признаны прогностически значимыми. В нашем исследовании были изучены возможности маркера пролиферативной активности Ki-67, белка p16ink4a, являющегося ингибитором циклинзависимых киназ, и циклооксигеназы COX-2 в определении прогноза течения местно-распространенного РШМ. Материалом исследования служила ткань опухоли шейки матки 25 больных МРРШМ. Средний возраст пациенток составил $38,04 \pm 1,6$ лет. Оценивалась первоначальная экспрессия перечисленных иммуногистохимических марке-

ров в опухоли и после проведения 2-х курсов платино-содержащей неoadъювантной химиотерапии (НАХТ).

Было выявлено, что индекс пролиферации в среднем у больных МРРШМ составил 60%. Высокий и очень высокий уровень экспрессии (более 50%) наблюдался у 64% больных МРРШМ, слабый уровень экспрессии Ki-67 отмечался в 16%. Полученные результаты согласуются с данными авторов, утверждающих, что уровень пролиферативной активности плоскоклеточного рака шейки матки предопределяет отдаленные результаты лечения, а также является предсказательным фактором для определения чувствительности к химио- и лучевой терапии [9, 10]. Кроме того, имеются данные о том, что пролиферативная активность эпителиальных клеток при предраковых поражениях шейки матки зависит от наличия ВПЧ ВКР [11]. В то же время есть исследования, не обнаруживающие такой зависимости и указывающие, что пролиферативная активность при РШМ может варьировать в широких пределах, отличаясь у разных больных более чем в 10 раз [12]. Ряд авторов предлагает определять экспрессию PCNA, Ki-67 и p16ink4a, служащих суррогатными маркерами экспрессии вирусных онкогенов, с целью предсказания активности вирусных генов E6/E7 [13, 14, 15].

Анализ экспрессии циклооксигеназы COX-2 показал, что экспрессия COX-2 выявлялась у больных МРРШМ в 76% случаев. Высокий уровень экспрессии был диагностирован у 20% больных, низкий уровень экспрессии наблюдался в 56% случаев. Средний уровень экспрессии COX-2 составил 26,3%.

Полученные данные об экспрессии COX-2 не противостоят результатам других авторов [16]. Ряд исследователей сообщает о вовлеченности COX-2 в цервикальный канцерогенез и свидетельствуют об ассоциации этого маркера с распространенными стадиями заболевания, плохим прогнозом и рецидивами [10, 17]. В других работах значимость COX-2 как фактора прогноза отрицается [18]. Одни авторы обнаруживают корреляционную связь между экспрессией COX-2 и ВПЧ, утверждая, что онкобелки E6 и E7 увеличивают транскрипцию COX-2 через EGFR-сигнальный путь, другие ученые указывают на отсутствие связи экспрессии COX-2 с наличием ВПЧ-инфекции [12, 19].

Еще одним из прогностических факторов, ассоциированным с худшим течением РШМ, рассматривают повышенную экспрессию белка p16ink4a, продуцируемого геном INK4a, который принадлежит к группе ингибиторов циклинзависимых киназ. Нами было выявлено, что достоверно чаще белок p16ink4a экспрессировался в клетках больных МРРШМ (80%). Уровень экспрессии в среднем у этих пациенток составил 47%. Проанализирована взаимосвязь ВПЧ-инфекции с белком p16ink4a. Полученные результаты свидетельствуют, что в большинстве случаев экспрессия белка p16ink4a сочетается с наличием ВПЧ-инфекции онкогенных типов. У больных МРРШМ такое сочетание наблюдается в 68% случаев. Возможно, что гиперэкспрессия

этого белка у ВПЧ-инфицированных больных объясняется взаимодействием белкового продукта онкогена E7 ВПЧ с Rb, что приводит к инаktivации последнего. Доказано, что в свою очередь по механизму обратной связи усиливается транскрипция гена, кодирующего белок p16ink4a [20].

В настоящее время исследования показывают, что появление клеток, экспрессирующих белок p16ink4a, отмечается уже на ранних стадиях опухолевого процесса. Так, при раке *in situ* наблюдается четкий сдвиг в сторону фокального и диффузного окрашивания, которое является преобладающим в инвазивных карциномах. В то же время отсутствие экспрессии p16INK4a в ткани плоскоклеточной карциномы, возможно, указывает на иной механизм развития последней, не ассоциированный с ВПЧ [21]. Было выявлено, что присутствие генома HPV высокого риска не является необходимым условием для осуществления экспрессии белка p16ink4a в опухолевых клетках. Этот белок отмечался и в тканях больных раком молочной железы, легкого и мочевого пузыря. В то же время причины повышенной экспрессии до конца не выявлены.

С целью изучения прогностического значения параметров Ki-67, COX-2 и p16INK4a была проанализирована динамика этих показателей у больных МРРШМ до начала лечения и после проведения 2-х курсов ПХТ. Анализ иммуногистохимических маркеров, определяемых до начала противоопухолевого лечения и после 2-х курсов НАХТ у больных МРРШМ, выявил достоверное снижение удельного веса опухолей шейки матки, экспрессирующих Ki-67, циклооксигеназу COX-2 и ингибитор циклинзависимых киназ белок p16ink4a после завершения курсов химиотерапии. Показано, что если до начала лечения показатель пролиферативной активности Ki-67 выявлялся у всех больных МРРШМ, то после курсов НАХТ 24% пациенток не экспрессировали этот антиген. Среднее его значение уменьшилось с 60% до 42% ($p < 0,05$), то есть менее половины опухолевых клеток находилось в митотическом периоде клеточного цикла. Уровень высокой и очень высокой экспрессии Ki-67 снизился в 2 раза по сравнению с показателями до лечения: с 64% до 32%.

Отчетливая экспрессия циклооксигеназы COX-2, оказывающей влияние на подавление апоптоза, активацию неоангиогенеза, способствующей адгезии опухолевых клеток, выявлялась в 76% случаев у первичных больных МРРШМ. После проведения НАХТ отмечается достоверное снижение удельного веса опухолей, экспрессирующих COX-2, до 40%, причем в 36% наблюдается слабая экспрессия – до 25%.

Анализ экспрессии белка ингибитора циклин-зависимых киназ p16ink4a после проведения НАХТ показал его достоверное снижение. До лечения p16ink4a экспрессировался у 80% пациенток МРРШМ, после лечения – у 52% больных. Также отмечается снижение уровня экспрессии: если до лечения экспрессия более 50% отмечалась у 40% больных МРРШМ, то после лекарственной терапии высокая и очень высокая экспрессия выявлялась в 2 раза реже.

В работе была проанализирована связь Ki-67, COX-2, p16ink4a с отдаленными результатами лечения у больных МРРШМ. Было выявлено, что у больных МРРШМ с уровнем экспрессии Ki-67 менее 50% показатели 5-летней общей выживаемости статистически значимо превышают аналогичные показатели больных МРРШМ с экспрессией Ki-67 > 50% (Gehan's Wilcoxon $p=0,01056$, Log-Rank Test $p=0,00899$, Cox-Mantel Test $p=0,01011$). В группе больных, у которых экспрессия Ki-67 была ниже 50%, 5-летняя общая выживаемость составила 100%, среди пациентов с высоким уровнем пролиферативной активности (Ki-67 > 50%) – 67%. Безрецидивная 5-летняя выживаемость у пациенток МРРШМ, независимо от уровня экспрессии Ki-67, статистически значимо не различалась. Значимой взаимосвязи исходных уровней COX-2 и p16ink4a у больных МРРШМ с отдаленными результатами лечения выявлено не было. Однако установлено, что экспрессия этих показателей после проведения НАХТ сопряжена с отдаленными результатами лечения. Так, 5-летняя выживаемость больных МРРШМ при уровне экспрессии COX-2 < 50% составила 84%, а при экспрессии более 50% – 66%.

Анализ зависимости безрецидивной выживаемости от уровня экспрессии белка p16ink4a после НАХТ показал, что безрецидивная выживаемость больных МРРШМ, у которых экспрессии данного белка не отмечалось, статистически значимо превышала аналогичный показатель выживаемости тех пациенток, у которых отмечалась высокая и очень высокая экспрессия этого белка. Показатель 3-летней безрецидивной выживаемости у p16ink4a-отрицательных больных составил 50%, у пациенток с низкой экспрессией этот показатель составил 40%, а у больных с высокой экспрессией – 25%. Пятилетняя безрецидивная выживаемость у больных МРРШМ с отсутствием экспрессии и низким ее уровнем не отличалась и достигала 20%, а больных с высокой экспрессией белка p16ink4a в этом сроке наблюдения не было. Аналогичные результаты получены другими авторами [10]. Отсутствие достоверных различий в ряде случаев, вероятно, может быть связано с небольшим количеством пациенток, что предполагает продолжить исследования в данном направлении.

Таким образом, высокий уровень пролиферативной активности Ki-67 у первичных больных, гиперэкспрессия COX-2 и белка p16ink4a после проведения неoadъювантной химиотерапии коррелируют с неблагоприятным прогнозом. Высокие уровни экспрессии Ki-67 и COX-2 статистически значимо влияют на 5-летнюю общую выживаемость, а уровень экспрессии белка p16ink4a сопряжен с показателями безрецидивной выживаемости. Результаты проведенного исследования указывают на важное значение изученных параметров и подтверждают их предиктивную роль в прогнозе МРРШМ.

Рак яичников на протяжении последних десятилетий продолжает оставаться наиболее высокомортальной онкогинекологической патологией. Распределение больных

РЯ по стадиям достоверно отличается от их распределения при раке шейки матки и раке эндометрия, характеризуясь вдвое меньшей долей встречаемости I-II стадий среди больных с впервые в жизни установленным заболеванием и преобладанием III-IV стадии заболевания

В 2002 г. в исследовании Bristow R.E. было показано, что наиболее важным критерием, оказывающим влияние на прогноз данной нозологии, является наличие и размер остаточной опухоли в результате циторедуктивного вмешательства [22]. В связи с этим актуальным является вопрос использования НАХТ у ряда пациенток с распространенным раком яичников.

В 2013 г. проведен мета-анализ, включивший 1 220 случаев рака яичников III-IV ст. [23]. Было показано, что статистически значимой разницы медианы общей и безрецидивной выживаемости у пациенток с первичной циторедуктивной операцией и пациенток, проходивших НАХТ, нет. В резюме отмечено, что тактика ведения пациентки (первичная циторедуктивная операция или НАХТ) выбирается индивидуально в каждом случае. В тоже время на сегодняшний день не существует объективных критериев дооперационной оценки возможности выполнения оптимальной или полной циторедукции. В связи с этим ведется поиск шкал интраоперационной оценки возможности выполнения полной циторедукции, наиболее востребованной из которых на данный момент является Total Predictive Index Value (PIV), которая была предложена в 2006 г. Было показано, что при $PIV \geq 8$ вероятность резекции R0 практически равна 0, соответственно, рекомендовано проведение НАХТ [24]. Кроме того нет четких рекомендаций о применении лапароскопии в диагностике и лечении этой категории больных. Нами было проведено исследование по определению роли лапароскопии в оценке выраженности степени перитонеального канцероматоза с подсчетом PIV при хирургическом стадировании диссеминированного рака яичников. В группе больных с первичной циторедуктивной операцией среднее значение индекса PIV составило 5,4, в группе с первичной НАХТ – 10,3, которое снизилось до 4,8 перед промежуточной операцией. Анализ характера циторедуктивной операции по группам в результате предложенного алгоритма выявил, что в 1 группе удельный вес субоптимальных составил 28,6, 3%, оптимальных – 42,8%, полных – 28,6%, во второй группе – 29,4%, 35,3%, 35,3% соответственно.

Таким образом, выполнение лапароскопии с определением индекса PIV на первом этапе позволяет объективизировать показания для проведения оптимальной и полной циторедукции у больных диссеминированным раком яичников.

Не менее важным моментом является возможность прогнозирования эффективности химиотерапии у больных раком яичников. Эффективность применения «золотого стандарта» – паклитаксела в сочетании с препаратами платины – в качестве терапии 1-й линии у больных

с распространенным РЯ составляет 70–80%, включая 40% полных регрессий [25, 26]. В то же время у большинства женщин впоследствии возникает рецидив заболевания. Доля опухолей, первично резистентных к стандартным схемам терапии первой линии с включением препаратов платины, составляет 15–20% случаев. Все это указывает на целесообразность усовершенствования старых и разработки новых стандартов лечения РЯ в будущем. До сих пор нерешенными остаются задачи, связанные с учетом особенностей, специфичных для каждой пациентки, к которым следует в первую очередь отнести молекулярно-генетические факторы (на уровне организма и опухоли). Выделить заранее группу больных с резистентным к стандартной терапии течением на основании лишь клинических данных практически невозможно. В литературе последних десятилетий имеются многочисленные данные об уровне отдельных показателей, свидетельствующих о нарушении механизмов пролиферации, апоптоза и ангиогенеза в опухолевых клетках при РЯ.

Модель овариального канцерогенеза, предложенная Kurman R.J., не является заменой гистопатологической классификации овариальных карцином, однако привлекает внимание к молекулярно-генетическим событиям, которые играют роль в прогрессии опухоли. В настоящее время ни один из молекулярно-генетических параметров, представленных в концепции канцерогенеза, не используется на практике и не определяет тактику и выбор химиотерапевтического воздействия. При этом резистентность к применяемым при раке яичников препаратам платины может быть обусловлена многими факторами, включая снижение активного транспорта препаратов, повышенную активность процессов их элиминации, быструю детоксикацию путем конъюгации с глутатионом, повышенную устойчивость к повреждениям ДНК, уменьшение способности обнаружения повреждений ДНК, ускоренное выведение ДНК-платиновых соединений, усиленную репарацию ДНК и патологические сигналы к апоптозу, часто связанные с потерей подавляющего рост опухоли белка P53, но также и не зависящие от P53. Патогенез развития рака яичников, ассоциированного с мутациями генов BRCA 1 и 2, характеризуется развитием событий по 2 пути молекулярно-генетической классификации овариальных карцином. Мутации в гене BRCA1 накладывают особенности на его клиническое течение и чувствительность к химиотерапии. Современные возможности лечения наследственного РЯ, ассоциированного с мутациями генов BRCA 1 и 2, ограничены небольшим спектром химиопрепаратов, действие которых основывается на взаимосвязи с обусловленными мутациями, дефектами репарации ДНК. Скомпрометированная данными мутациями способность опухолей восстанавливать двуниевые разрывы ДНК объясняет более высокую чувствительность к ДНК-повреждающим агентам, в том числе платиновым производным. Также имеется лучший ответ на доксорубин и гемцитабин,

чем у больных с отсутствием мутаций, а также митомицин С. В целом считается, что пациентки с мутациями BRCA1/2 обладают более благоприятным прогнозом [27].

Помимо этого, опухоли с BRCA1- или BRCA2-мутациями, являются чувствительными к блокаде нормального восстановления однонитевых разрывов ДНК с участием PARP через PARP-ингибирование. При наличии мутаций в генах BRCA1/2 и PARP-ингибировании возникает феномен «синтетической летальности», когда полностью теряется способность восстановления ДНК в опухолевых клетках BRCA-ассоциированного рака. Ингибирование PARP может быть особенно эффективно как у BRCA-мутированных больных, так и у больных с нарушениями процессов репарации ДНК, обусловленных другими причинами, что составляет примерно половину случаев HG-опухолей яичника. Таким образом, эффективность применения данной группы препаратов гораздо выше частоты встречаемости герминальных мутаций гена BRCA. Известно, что на долю синдрома рака молочной железы и яичников («hereditary breast-ovarian cancer») приходится до 15–20% случаев РЯ. До 90% врожденных генетических нарушений представлено мутациями в генах BRCA1 и BRCA2. Риск заболеть РМЖ у носительниц мутантного гена достигает 85–90%, а РЯ – 50% [28]. Спектр инактивирующих мутаций в генах BRCA характеризуется исключительным разнообразием, поэтому диагностика наследственного синдрома требует полного секвенирования упомянутых генов. Доказано, что в некоторых регионах мира, в том числе и в РФ, значительно выражен так называемый эффект предшественника (founder эффект). Подавляющую часть BRCA мутаций составляют варианты BRCA15382 insC и BRCA14153 delA. В России, Польше, Венгрии наиболее частой является мутация 5382 insC в гене BRCA1. Наследственный фактор присутствует у 41% евреек-ашкенази, страдающих РЯ, у которых обнаруживается три типа генеративных мутаций: BRCA1185AG, BRCA15382insC, BRCA26174delT с общей частотой 2,5% (по сравнению с 0,1–0,3% в общей популяции женщин [29]).

В данное исследование были включены 178 больных РЯ (23–85 лет). Средний возраст больных с мутацией составил $48,74 \pm 7,9$ лет. Удельный вес больных с диссеминированным РЯ был высоким: частота встречаемости III C стадии соответствовала 76,3%, IV стадии – 24%. Исследование BRCA-статуса проводилось с использованием аллель-специфической ПЦР в режиме реального времени. В 178 образцах ДНК, выделенных из крови больных РЯ, выявлено 24 образца, гетерозиготных по мутациям BRCA (13,6%). Чаще всего встречалась мутация BRCA15382insC (n=10, 42%) и BRCA14153delA (n=8, 33%), значительно реже (в общей сложности 21%) – BRCA1185delAG (n=1), BRCA1 T300G (n=1), BRCA12080delA (n=1), BRCA2 (n=2).

Таким образом, на данный момент нет сомнений, что РЯ является абсолютным показанием для молекулярно-генетического исследования. Перспективным направлением,

связанным с решением вопросов персонализации лечения РЯ, является оптимизация молекулярно-генетических прогностических маркеров дефектов репарации ДНК в опухоли. Поддерживающая терапия PARP-ингибитора-

ми у больных рецидивным РЯ с мутациями генов BRCA является эффективным способом увеличения показателей эффективности лечения при отсутствии значимого влияния на качество жизни больных.

Литература • References

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году. Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. – 236с.
2. Wuntakal R, Papadopoulos AJ, Montalto SA, Perovic M, Coutts M, Devaja O. Int J. Location of Sentinel Lymph Node in Cervical Carcinoma and Factors Associated With Unilateral Detection. *Gynecol Cancer*. 2015 Nov;25 (9):1663-8.
3. Ungar, L. Surgical treatment of lymph node metastases in stage IB cervical cancer. The laterally extended parametrectomy (LEP) procedure: experience with a 5 year follow-up/L. Ungar, L. Palfalvi, L. Tarnai et al. // *Gynecol. Oncol.* – 2011. – Vol. 123, №2. – P. 337–41.
4. Zhang, D. A new method of surgical margin assuring for abdominal radical trachelectomy in frozen section/D. Zhang, H. Ge, J. Li et al.// *J. of Cancer*. – 2015. – Vol. 51, №6. – P. 734–41.
5. Zada, A. Meta-analysis of sentinel lymph node biopsy in breast cancer using the magnetic technique/A. Zada, M. C. L. Peek, M. Ahmed et al. // *Br J Surg*. – 2016. – Vol. 103, №11. – P. 1409–19.
6. Варламова Н. В., Скуридин В. С., Нестеров Е. А., Чернов В. И., Тицкая А. А. Исследование острой токсичности нового радиофармацевтического препарата «Нанокolloид, 99mTc-Al2O3» для диагностики в онкологии. // *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2015. Т. 78. №6. С. 26–29.
7. Карапетян В. Л., Степанова Е. В., Барышников А. Ю., Никогосян С. О., Кузнецов В. В. Молекулярно-биологические факторы прогноза рака яичников начальных стадий // *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*, т. 22, №1, 2011 – С. 37–40.
8. Samir Raghad, Asplund Anna, Tot Tibor, Pekar Gyula, Hellberg Dan Tissue tumor marker expression in smokers, including serum cotinine concentrations, in women with cervical intraepithelial neoplasia or normal squamous cervical epithelium // *Am J Obstet Gynecol* 2010; 202: 579. e1–7. doi: 10.1016/j.ajog.2009.11.034.
9. Винокуров В. Л., Пожарисский К. М., Жаринов Г. М., Гаспарян Н. А., Самсонова Е. А., Кузнецова М. Е., Болдарян Н. А. Иммуногистохимические маркеры в качестве прогностических критериев в онкогинекологии // *Вопросы онкологии*. – 2008. – №4. – С. 463–470.
10. Кузнецова М. Е. Иммуногистохимическая оценка пролиферативной активности и репаративных способностей плоскоклеточного рака шейки матки как показателей эффективности лучевой терапии: диссертация... кандидата медицинских наук Санкт-Петербург, 2009. – 84 с.
11. Cambruzzi E., Zettler C. G., Alexandre C. O. Expression of Ki-67 and squamous intraepithelial lesions are related with HPV in endocervical adenocarcinoma // *P Cambruzzi E. athology Oncology Res*. 2005. V. 11. P. 114–120.
12. Carriho C., Gouveia P., Cantel M. [Et al.] Characterization of human papillomavirus infection, p53 and ki-67 expression in cervix cancer of Mozambican women // *Pathol. Res. Pract.* – 2003. – Vol. 199. – P. 303–311.
13. Naucier P., Ryd W., Tornberg S. et al. Efficacy of HPV DNA testing with cytology triage and/or repeat HPV DNA testing in primary cervical cancer screening. *J Natl Cancer Inst* 2009; 101 (2):88-99. doi: 10.1093/jnci/djn444. Epub 2009 Jan 13.
14. Ozgul N, Cila P, Bozdayi G, Usubutun A, Bulbul D, Rota S, Kose MF, Biri A, Haberal A Staining characteristics of p16INK4a: is there a correlation with lesion grade or high-risk human papillomavirus positivity?//*J Obstet Gynaecol Res*. 2008 Oct;34 (5):865–71.
15. Mitchell A, Newton JM, Brite K, Einspahr J, Ellis M, Davis J, et al. Cyclooxygenase 2 expression in cervical intraepithelial neoplasia and vulvar cancer. *J Low Genit Tract Dis* 2007; 11 (2):80–5.
16. Kiviat N. B., Hawes S. E., Feng Q. Screening for cervical cancer in the era of the HPV vaccine – the urgent need for both new screening guidelines and new biomarkers. *J Natl Cancer Inst* 2008; 100:290-1. doi: 10.1093/jnci/djn038. Epub 2008 Feb 26.
17. Dursun P, Yuce K, Usubutun A, Ayhan A. Cyclooxygenase-2 expression in cervical intraepithelial neoplasia III and squamous cell cervical carcinoma, and its correlation with clinicopathologic variables. *Int J Gynecol Cancer* 2007; 17 (1):164–73.
18. Gadducci A., Guerrieri ME, Greco C. Tissue biomarkers as prognostic variables of cervical cancer *Crit Rev Oncol Hematol* 2013 May;86 (2):104-29. doi: 10.1016/j.critrevonc.2012.09.003. Epub 2012 Sep 30.
19. Kuo KT, Chang HC, Hsiao CH et al. Increased ki-67 proliferative index and absence of p16INK4a in CIN-HPV related pathogenic pathways different from cervical squamous intraepithelial lesion//*British J Ophthalmol* – 2006 – Vol. 90 – p. 894–899.

20. Sales KJ, Katz AA, Howard B, Soeters RP, Millar RP, Jabbour H. Cyclooxygenase-1 is up-regulated in cervical carcinomas: autocrine/paracrine regulation of Cyclooxygenase-2, prostoglandine receptors, angiogenic factors by Cyclooxygenase-1 // *Cancer Res.* – 2002; 62: 424.
21. Hammes Luciano S., Tekmal Rajeshwar Rao, Naud Paulo, Edelweiss Maria Isabel, KirmaNameer, Valente Philip T., Syrjanen Kari J., Cunha-Filho Joao Sabino Up-regulation of VEGF, c-fms and COX-2 expression correlates with severity of cervical cancer precursor (CIN) lesions and invasive disease// *Gynecologic Oncology* 110 (2008) 445-451. doi: 10.1016/j. ygyno. 2008.04.038. Epub 2008 Jun 20.
22. Bristow R. E., Tomacruz R. S., Armstrong D. K., Trimble E. L., Montz F. J. Survival effect of maximal cytoreductive surgery for advanced ovarian carcinoma during the platinum era: a meta-analysis. *Journal of Clinical Oncology.* 2002. Vol. 20. P. 1248-59.
23. Dai-yuan M., Bang-xian T., Xian-fu L. Ye-qin Z., Hong-Wei C. A meta-analysis: neoadjuvant chemotherapy versus primary surgery in ovarian carcinoma FIGO stageIII and IV. *World Journal of Surgical Oncology.* 2013. <https://doi.org/10.1186/1477-7819-11-267>. doi: 10.1186/1477-7819-11-267.
24. Fagotti A., Ferrandina G., Fanfani F. et al. A laparoscopy-based score to predict surgical outcome in patients with advanced ovarian carcinoma: a pilot study. *Annals of Surgical Oncology.* 2006. Vol. 13. P. 1156–61.
25. Ozols R. F., Bundy B. N., Greer B. E., Fowler J. M., Clarke-Pearson D., Burger R. A., Mannel R. S., DeGeest K., Hartenbach E. M., Baergen R. Phase III Trial of Carboplatin and Paclitaxel Compared With Cisplatin and Paclitaxel in Patients With Optimally Resected Stage III Ovarian Cancer: A Gynecologic Oncology Group Study // *Journal of Clinical Oncology* 200321:17, 3194–3200.
26. Vasey P. A. Resistance to chemotherapy in advanced ovarian cancer: mechanisms and current strategies // *Br J Cancer.* 2003 Dec; 89 (Suppl 3): S23 – S28.
27. Bolton et al. Association between BRCA1 and BRCA2 mutations and survival in women with invasive epithelial ovarian cancer // *JAMA,* 2012;307 (4): 382-39. doi: 10.1001/jama. 2012.20.
28. Easton D. F., Ford D., Bishop D. T. Breast and ovarian cancer incidence in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium* // *Am J Hum Genet.* 1995 Jan;56 (1):265-71.
29. Robles-diaz L., Goldfrank D. J, Kauff N. D, Robson M., Offit K. Hereditary ovarian cancer in Ashkenazi Jews // *Familial Cancer,* 2004, Volume 3, Number 3-4, P. 259.

ТЕЗИСЫ

СОДЕРЖАНИЕ

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

Сравнительные особенности экспрессии рецепторов стероидных гормонов и белка HER2/neu в синхронных метастазах рака молочной железы в лимфатических узлахА.А. Должиков¹, С.Л. Луговской², Т.С. Мухина²*Место работы:* ¹Белгородский государственный национальный исследовательский университет; ²ОГКУЗ Белгородское патологоанатомическое бюро
e-mail: ihcdaa@mail.ru**Цель.** Сравнительное исследование рецепторного и Her2/neu статуса первичных карцином молочной железы и их синхронных метастазов в лимфатических узлах.**Материалы и методы.** Исследован материал 127 первичных карцином молочной железы и их синхронных метастазов в подмышечных лимфоузлах. По стандартным протоколам выполнено иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов эстрогенов (ЭР), прогестерона (ПР) и онкобелка Her2/neu. Оценка рецепторного статуса проведена по шкале Allred, экспрессии Her2/neu по % клеток с позитивной мембранной реакцией в соответствии с современными рекомендациями. Проведена статистическая обработка данных.**Результаты.** В общей выборке без учета уровня экспрессии ЭР+ первичные опухоли составили 72,4%, ПР+ 60,7%. Рецептор-позитивные метастазы со статистически недостоверными отличиями выявлены с меньшей частотой: ЭР+ — 69,3%, ПР+ — 58,2%. ЭР негативные метастазы при рецептор-позитивных первичных опухолях составили 16,3%, ПР негативные метастазы — в 18,2%. При условной градации уровней экспрессии на 3 категории: низкий (3—4 балла по Allred), средний (5—6 баллов), высокий (7—8 баллов) выявлено следующее. При рецептор-негативных первичных опухолях такой же статус метастазов был выявлен в 68,6%, в 25,7% он был позитивным на низком уровне, в 5,7% — средним. При низком уровне экспрессии ЭР в первичной опухоли рецептор-позитивные метастазы составили 76,9%, при среднем — 76,5%, при высоком — 96,9%.

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

Заключение. Полученные результаты дают основания для постановки вопроса о необходимости иммунофенотипирования не только первичной опухоли, но и метастазов в регионарных лимфоузлах, представляющих собой наиболее агрессивный клон опухолевых клеток, на который должна быть направлена адъювантная терапия. Исследование хотя бы части пораженных лимфоузлов в первую очередь целесообразно при рецептор-негативном статусе первичной опухоли.**Оценка кардиотоксичности антрациклинов в комплексном лечении больных раком молочной железы**Н.К. Гуськова¹, Л.Ю. Владимирова¹, Н.М. Тихановская¹, Е.А. Сычева¹, А.А. Лянова¹, Л.А. Рядинская¹, Н.А. Абрамова¹, А.Э. Сторожакова¹, С.В. Абакумова¹*Место работы:* ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия*e-mail:* guskova.nailya@mail.ru**Цель.** Оценка кардиотоксичности антрациклинов в комплексном лечении больных раком молочной железы.**Материалы и методы.** Обследованы 20 больных раком молочной железы II-III стадии, получающих неoadъювантную и адъювантную химиотерапию. Исследованы N-термальный мозговой натрийуретический пропептид (NT-proBNP), тропонин I (Т1), креатинкиназа (КК), креатинин, мочевины (Vitros 5 600, США) в сыворотке крови до и после введения антрациклинов (2-й день), на 4—5 день. Исследуемые параметры сопоставлены с результатами инструментальных методов исследования: электрокардиографии и эхокардиографии (ЭхоКГ). Статистическую обработку данных проводили с использованием пакета компьютерных программ Statistica 6.0.**Результаты.** Возраст больных варьировал от 32 до 72 лет, медиана 52,0±12,8 лет, 50% пациенток моложе 50 лет. Ни в одном из случаев клинических и инструментальных данных за острый инфаркт миокарда не отмечено. До лечения у 10 женщин отмечено повышение уровня NT-proBNP до 166,56±41,53 пг/мл, что коррелировало с результатами ЭхоКГ и свидетельствовало об исходной сердечно-сосудистой патологии. Взаимосвязь между возрастом больных и повышением уровня NT-proBNP не установлена ($p>0,05$). В связи с этим и согласно методическим рекомендациям повышенным принимали значения NT-proBNP, превышающие 64,0 пг/мл. У 10 женщин исходный уровень NT-proBNP составил в среднем 51,5±14,44 пг/мл.На 2-й день после введения антрациклинов у 17 (85,0%) из 20 больных отмечено увеличение уровня NT-proBNP в среднем в 2,5 раза ($p<0,01$): у 9 (45,0%) с исходно повышенным уровнем показателя, у 8 (40,0%) — с исходно нормальным. При этом обращало внимание отсутствие изменений уровня Т1 и КК у больных с повышенным содержанием NT-proBNP после введения антрациклинов, что указывает скорее на кардиотоксический эффект химиотерапии, носящий, вероятно, транзиторный характер, нежели на ишемическое повреждение миокарда.

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

Заключение. N-термальный мозговой натрийуретический пропептид — более ранний и чувствительный маркер кардиотоксичности при применении антрациклинов в комплексном лечении рака молочной железы. Данный комплекс маркеров в совокупности с инструментальными методами обследования позволит в дальнейшем прогнозировать развитие хронической сердечной недостаточности.**Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия внутрикожных метастазов рака молочной железы**С.В. Евстифеев¹, М.Т. Кулаев¹, А.З. Альяшев¹, П.И. Скопин¹, И.В. Бегоулов¹*Место работы:* ¹ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск
e-mail: evst-sv@mail.ru**Цель.** Оценить эффективность флюоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ) внутрикожных

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Режимы второй эндокринной терапии у больных распространенным РМЖ и их влияние на качество жизни (по данным российского многоцентрового проспективного когортного наблюдательного исследования LINE¹)

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Н. Ю. Третьякова¹

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

роформной экстракции. Детекцию мутаций проводили методом пиросеквенирования.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Цель. Улучшение результатов хирургического лечения больных РМЖ.

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

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

Эпидемиологические аспекты первично-множественного поражения молочной железы в Азербайджанской республике

доц. С.Э. г. Рагимзаде¹, В.Н. Алиева¹, Р.Э. Керимбейли¹, Б.Э. Нагизаде¹

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

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

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

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

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

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

Собственный опыт проведения реконструктивно-пластических операций на молочной железе

А.А. Волченко¹, Э.И. Кабулиева¹

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

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

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

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

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

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

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

Комплексная диагностика доброкачественных заболеваний молочной железы при эндометриоз-ассоциированном бесплодии

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

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

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

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

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

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

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

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

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

О. Г. Григорук^{1,3}, А. Ф. Лазарев^{1,3}

Место работы: ¹Алтайский филиал ФГБНУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина; ²КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер»; ³Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
e-mail: cytolakod@rambler.ru

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

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

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

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

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

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

Хирургическая реабилитация больных раком молочной железы с использованием аутологичного пластического материала

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

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

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

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

Результаты. Использование предлагаемой методики позволяет сократить объем лимфореи после лимфодиссекций

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

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

Результаты видеоторакоскопической парастернальной лимфаденэктомии при раке молочной железы

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

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

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

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

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

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

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

Водоструйная липосакция у больных раком молочной железы с лимфедемой верхней конечности

Д.Б. Сидоров¹, Т.И. Грушина¹

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Этнические особенности трижды негативного рака молочной железы в Республике Узбекистан

Г.Ф. Мирюсупова¹

Место работы: ¹9 Лечебно-диагностический центр Минобороны России

e-mail: gulya_uz2003@rambler.ru

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

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

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

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

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

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

Опыт внедрения микрохирургической техники в реконструкции молочной железы

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

e-mail: pylserg@yandex.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

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

В.Е. Войццкий¹, В.В. Козлов¹

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Клинический случай №2.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Место работы: ¹Алтайский филиал ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Алтайский краевой онкологический диспансер, Алтайский государственный медицинский университет

e-mail: alageev1@mail.ru

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

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

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

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

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

Место работы: ¹ГБУЗ ГКБ №40 ДЗМ; ²ГБУЗ Областной онкологический диспансер, Пенза

e-mail: levdr80@yandex.ru

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

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

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

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

Персонализированная химиотерапия в комбинированном лечении местно-распространенного немелкоклеточного рака легкого

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

Место работы: ¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук, г. Томск, Россия; ²ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия
e-mail: scorpion1612@list.ru

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

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

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

Состав групп больных по клинко-морфологическим параметрам был сопоставим.

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

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

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

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

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

Выводы.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TUBB3 в мониторинге локальной распространенности немелкоклеточного рака легкого

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Результаты.

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

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

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

Экономическое обоснование скрининга рака легкого с использованием низкодозовой компьютерной томографии

И.П. Сафонцев¹

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Местно-распространенный рак гортани: облучать или оперировать?

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

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

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

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

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

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

о необходимости тщательного отбора больных для органосохраняющего лечения.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

e-mail: alexmord@live.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

e-mail: med_stomat@mail.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Место работы: ¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

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

e-mail: vlyadov@gmail.com

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

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

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

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

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

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

Место работы: ¹ГБУЗ «Краевой Онкологический Диспансер №1» Минздрава Краснодарского края; ²ГБОУ Кубанский Государственный Медицинский университет, кафедра онкологии с курсом торакальной хирургии
e-mail: jolie86@bk.ru

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

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

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

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

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

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

И. А. Ильин¹

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

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

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

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

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

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

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

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

Место работы: ¹ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России;

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

e-mail: vlyadov@gmail.com

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

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

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

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

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

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

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

В.А. Кудлачев¹, В.М. Унгуриян¹

Место работы: ¹ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер»

e-mail: unguryanvm@gmail.com

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

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

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

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

тов после выполнения оперативных вмешательств составили 3—22 месяцев.

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

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

Р.А. Хвастунов¹, В.А. Суворов²

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

e-mail: volchonok@inbox.ru

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

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

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

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

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

Заключение.

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

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

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

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

e-mail: uvarovivan@yandex.ru

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

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

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

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

Восстановление непрерывности мочеоттока в раннем послеоперационном периоде малоинвазивным (рентгенохирургическим и цистостокпическим) методом

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

Место работы: ¹СПБ ГБУЗ Городской клинический онкологический диспансер

e-mail: aneolen3478@gmail.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

e-mail: spirinalv@oncology.tomsk.ru

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

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

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

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

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

Результат 46 роботических простатэктомий

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

Место работы: ¹ГБУЗ ККОД № 1

e-mail: nikitinrv@mail.ru

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

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

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

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

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

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

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

Д.А. Розенко¹

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

e-mail: lyarozenko@yandex.ru

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

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

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

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

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

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

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

Алгоритм прогнозирования развития ранних рецидивов у больных поверхностным раком мочевого пузыря

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

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

e-mail: katitako@gmail.com

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

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

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

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

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

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

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

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

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

e-mail: kolosok007@bk.ru

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

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

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

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

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

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

Лейкоцитарная эластаза как предиктор развития биохимического рецидива после радикальной простатэктомии

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

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

e-mail: eachernogubova@mail.ru

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

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

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

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

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

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

Генетическая нестабильность опухоли при светлоклеточном раке почки

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

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

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

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

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

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

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

Стабилизация уретровезикального анастомоза у больных раком предстательной железы после простатвезикулэктомии

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

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

e-mail: leonov_oleg@mail.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

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

e-mail: dr.borisov@inbox.ru

Цель. Обоснование применения оптимальной последовательности лечения больных мПКР.

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

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

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

Заболеваемость раком предстательной железы в Омской области

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

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

e-mail: leonov_oleg@mail.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

e-mail: krakhmal@mail.ru

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

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

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

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

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

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

Успехи лечения больных гормонорефрактерным раком предстательной железы

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

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

e-mail: leonov_oleg@mail.ru

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

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

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

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

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

М. С. Бобков¹

Место работы: ¹ГУЗ «Тульский областной онкологический диспансер»

e-mail: mikhael-bobkov@yandex.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Заключение и выводы.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Влияние активности гена PRAME на прогноз больных фолликулярной лимфомой

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

e-mail: yulia_chernih@mail.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

Е. В. Юрова¹, С. В. Семочкин¹

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

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

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

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

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

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

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

М. У. Раджапова¹, А. В. Семенов¹

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Место работы: ¹Нижегородский областной клинический онкологический диспансер

e-mail: N.kanischeva@yandex.ru

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

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

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

Полученные результаты оценивались через 6 и 12 месяцев после облучения.

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

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

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

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

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

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

e-mail: kamenev_dmitrii@mail.ru

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

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

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

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

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

Способ лечения лучевых язвенных ректитов с помощью терапевтического ультразвука

Л. Я. Розенко¹

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Назаренко А.В.², Тер-Арутюнянц С.А.¹

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

e-mail: shonus-daria@mail.ru

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

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

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

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

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

Лучевая терапия рецидивов рака предстательной железы после радикальной простатэктомии

П.В. Булычкин¹, С.И. Ткачев¹

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

e-mail: pert_mma@mail.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Обеспеченность детского населения Российской Федерации врачами-детскими онкологами

М.Ю. Рыков^{1,2}, В.Г. Поляков^{1,3}

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

Цель. Анализ обеспеченности детского населения врачами-детскими онкологами.

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

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

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

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

Эволюция хирургического лечения детей, больных раком щитовидной железы

А. В. Гостимский¹, С. С. Передерев¹

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

e-mail: gostimsky@mail.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

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

e-mail: kuznetsovaee@mail.ru

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

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

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

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

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

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

Место стереотаксической лучевой терапии в лечении менингиом головного мозга

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

И.А. Гулидов¹, В.Н. Галкин¹, К.Б. Гордон¹, Д.В. Гоголин¹, О.Г. Лепилина¹, А.Д. Каприн¹, Ю.С. Мардынский¹, С.Е. Ульянов¹

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

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

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

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

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

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

Влияние тетраодотироуксусной кислоты на течение рака яичника в эксперименте

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

e-mail: savostikovamv@yandex.ru

Для дифференциальной диагностики метастатических и реактивных выпотов и смывов используется моноклональное антитело к поверхностному гликопротеину Ber-EP4, конъюгированному с флуорохромом Cy3 на биочипах. Высокая диагностическая специфичность, чувствительность и точность, а также простота и быстрота исполнения этого метода на биочипах позволяют успешно применять его в повседневной практике цитолога.

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

Материалы и методы. Цитологически и ФИЦХ исследовано 86 выпотных жидкостей и смывов с брюшной полости на биочипах. Биочип — это стеклопрепарат, разделенный на равные ячейки. Каждая ячейка имеет адгезивное покрытие и моноклональным антителом Ber-Ep4, конъюгированным с флуорохромом Cy3. На первом этапе проводили цитологическое исследование смывов и выпотов на жидкостных препаратах Cytospin-3 с использованием светового микроскопа. На втором этапе проводили исследования на биочипах с МКАТ Ber-EP4-Cy3. После оценки флуоресценции материал фиксировали и проводили окраску по Лейшману — третий этап.

Результаты. Проведено 86 исследований. При цитологическом исследовании специфический экссудат диагностирован в 35 наблюдениях, экссудат с реактивными изменениями мезотелия в 19, предположительный диагноз о наличии метастатического выпота — 32. Из 35 наблюдений, расцененных

как выпот с наличием метастаза аденокарциномы (АК), в 33 подтвердился специфический выпот положительной ФИЦХ с Ber-EP4-Cy3 на биочипах. Два наблюдения из 35 не выявило экспрессию с МКАТ Ber-EP4-Cy3. В одном случае заключение было изменено на реактивный выпот, а второй — расценен как метастаз низкодифференцированного серозного рака яичников.

Из 19 наблюдений экссудатов и смывов с реактивными изменениями мезотелия после реакции на биочипах с МКАТ Ber-EP4-Cy3: в 12 наблюдениях изменения были представлены реактивным мезотелием, в 7 — выявлены клетки метастаза АК. В 37% (n=32) наблюдений, требующих проведения дополнительных ФИЦХ исследований, в 17 наблюдениях изменения были представлены реактивным мезотелием, в 15 — выявлены клетки метастаза АК.

Исследования показали преимущества использования биочипов:

- Возможность использования системы обратного контроля.
- Используемый флуорохром имеет длительный срок флуоресценции.
- При малом количестве опухолевых клеток в полученном материале в 15 раз возрастает вероятность их обнаружения.
- Низкая себестоимость

Выводы. ФИЦХ исследование с МКАТ Ber-EP4 — Cy³ на биочипах является надежным и быстрым методом диагностики характера выпотных жидкостей.

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

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

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

e-mail: savostikovamv@yandex.ru

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

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

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

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

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

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

Новый взгляд на цитоморфологическую диагностику рака яичников

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

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

e-mail: savostikovamv@yandex.ru

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

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

Выводы.

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

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

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

Современный подход в цитоморфологической диагностике диссеминированного рака желудка

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

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

e-mail: savostikovamv@yandex.ru

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

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

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

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

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

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

Новые методы в цитологической диагностике уринарной патологии

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

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

e-mail: savostikovamv@yandex.ru

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

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

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

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

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

Р. Н. Кулагин³, С. В. Петров^{1,2}

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

e-mail: rnkulagin@yandex.ru

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

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

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

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

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

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

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

Взаимодействие клеток асцитной карциномы Эрлиха с анионными липосомами

О. М. Алексеева¹, Ю. А. Ким²

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

e-mail: oigavek@yandex.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

О. Л. Носарева¹, Е. А. Степова¹, Е. В. Шахристова¹
Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Сибирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Томск, Россия
e-mail: olnosareva@yandex.ru

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

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

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

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

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

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

Лимфоидные органы при экспериментальном канцерогенезе простаты

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Заключение.

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

Влияние гипоксии и эстрогенов на экспрессию BRCA1 и рецептора эстрогенов α

Е.А. Шестакова¹, А.М. Щербakov¹, К.Е. Галеева¹, Н.О. Вихлянцева¹, Т.А. Богущ¹

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

e-mail: elenaanshestakova@mail.ru

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

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

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

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

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

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

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

e-mail: kaplirina@yandex.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

e-mail: kaplirina@yandex.ru

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

e-mail: super.gormon@ya.ru

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

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

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

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

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

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

Ключевые слова: остеолитические метастазы, кининовая система, ингибиторы

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

И.М. Котиева¹, Е.М. Франциянц¹, И.В. Каплиева¹, Л.К. Трепитаки¹, В.А. Бандовкина¹, Н.Д. Черярина¹, Ю.А. Погорелова¹, Л.Я. Розенко¹, И.В. Нескубина¹

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

e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Изучение уровня факторов ангио-, лимфангиогенеза и их рецепторов в ткани опухоли, ее перифокальной зоне и интактной коже мышей-самок, в динамике роста экспериментальной меланомы B16/F10, воспроизведенной на фоне нейрогенной хронической боли (ХБ).

Материалы и методы. Работа выполнена на 64 мышках-самках линии C57BL/6. После медикаментозного сна выделяли седалищный нерв, накладывали лигатуру. Через 2 недели перевивали меланому B16/F10 в физиологическом растворе в разведении 1:10. В тканях с помощью стандартных тест-систем ИФА методами определяли уровень: VEGFA, VEGFC, VEGFR1, VEGFR3 (BenderMedSystem, Австрия).

Результаты. ХБ вызывала повышение уровня VEGFA и VEGFC в коже интактных мышей в 2,7 и 6,1 раз соответственно. Уровень VEGFR1 повышался в 2,9 раза, а VEGFR3 снижался в 6,1 раз. С 1 недели после перевивки опухоли на фоне ХБ резко нарастало содержание факторов семейства VEGF: уровень VEGFA в неизменной коже (НК) возрос в 17,7 раза, в ткани меланомы (М) — 27,9 раза и в ткани перифокальной зоны (ПЗ) — 16,9 раза, VEGFR1-11, 27 и 11,6 раз соответственно. Уровень VEGFC увеличился в НК, М и ПЗ в 15,5; 40,9 и 16,8 раз соответственно, VEGFR3 не изменялся в НК и снижался в 4,3 и 3,2 раза соответственно в ткани М и ее ПЗ.

В предтерминальной стадии (3 недели от перевивки), не обнаружено изменений VEGFA и VEGFC в образцах тканей мышей основной группы относительно предыдущего срока исследования. Снижение VEGFR1 в ткани М и ее ПЗ в 2,8 и 3,9 раза привело к нарастанию в них свободной формы VEGFA в 2,5 раза. Снижение VEGFR3 в НК в 1,7 раза и в ПЗ в 2,5 раза привело к увеличению в них же уровня свободного VEGFC в 1,9 раза. VEGFA и VEGFC во всех исследуемых образцах мышей основной группы значимо превышали таковые в образцах контрольной группы.

Заключение. ХБ еще до появления злокачественной М в коже мышей активирует факторы, создающие условия для роста и развития стромы злокачественной опухоли. Учитывая увеличение продукции факторов семейства VEGF можно предположить, что уже на ранних этапах роста перевиваемой меланомы B16/F10 ХБ стимулирует образование сосудодобных структур, происходящее стадийно не только в ткани М, но и в ПЗ и в НК. Создание в организме животных хронической боли, приводящей к активации факторов гемангио- и лимфангиогенеза, можно рассматривать, как один из механизмов ее влияния на прогрессирование неоплазмы.

Ключевые слова: хроническая боль, меланома, мыши

Регуляция ангиогенеза факторами роста в интактной и патологически измененной коже самок мышей при злокачественной меланоме, развивающейся на фоне хронической боли

И.М. Котиева¹, Е.М. Франциянц¹, И.В. Каплиева¹, Л.К. Трепитаки¹, В.А. Бандовкина¹, Н.Д. Черярина¹, Ю.А. Погорелова¹, Л.Я. Розенко¹, И.В. Нескубина¹

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

e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Изучение механизмов активации ангиогенеза в ткани опухоли, ее перифокальной зоне и интактной коже мышей-самок, в динамике роста экспериментальной меланомы B16/F10 (ЭМ), воспроизведенной на фоне нейрогенной хронической боли (ХБ, основная группа — ОГ).

Материалы и методы. Работа выполнена на 64 мышках-самках линии C57BL/6. В течение медикаментозного сна выделяли седалищный нерв, накладывали лигатуру. Через 2 недели перевивали ЭМ в физрастворе, в разведении 1:10. В тканях с помощью стандартных тест-систем ИФА определяли уровень: EGF, sEGFR, IGF1 и IGF2, FGF21 и TGF β 1, VEGFA, VEGFC, VEGFR1, VEGFR3.

Результаты. Установлено, что ХБ в самостоятельном варианте вызывала в коже интактных мышей (норма — Н) повышение экспрессии VEGFA и VEGFC в 2,7 раза и 6,1 раз соответственно. Увеличивался относительно Н и уровень факторов, запускающих ангиогенез: IGF1-23,7 раза, IGF2-2,8 раза, EGF — в 2,7 раза. Содержание растворимого рецептора EGFR, напротив, снижалось в 1,6 раза.

Анализ корреляционных связей показал, что в визуально неизменной коже самок ОГ показатели VEGFA имели сильную положительную корреляцию с EGF ($r=84$; $p<0,01$), VEGF-C — сильную положительную корреляцию с IGF1 ($r=81$; $p<0,01$). В визуально неизменной коже самок группы сравнения (ГС, без боли) в динамике роста ЭМ показатели гемангио- и лимфангиогенеза — VEGF-A и VEGF-C коррелировали с IGF2 до 2 недели ($r_1=71$, $r_2=69$; $p_{1,2}<0,05$), а затем с IGF1 ($r_1=61$, $r_2=59$; $p_{1,2}<0,05$).

Анализ корреляционных связей в ткани опухоли мышей ОГ выявил только среднюю положительную корреляцию VEGFA с EGFR ($r_2=67$; $p<0,01$). В ткани опухоли мышей ГС VEGFA коррелировал с IGF1 и IGF2 ($r_1=73$, $r_2=81$; $p_{1,2}<0,05$). В опухоли обеих групп животных не найдено корреляции VEGFC с остальными факторами роста.

Анализ корреляционных связей в перифокальной зоне опухоли мышей ОГ показал, что положительная корреляция выявлялась между VEGFA и EGFR ($r=92$; $p<0,01$), с IGF1 ($r=89$; $p<0,01$), с IGF2 ($r=88$; $p<0,01$) и VEGFC с EGFR ($r=91$; $p<0,01$), IGF1 ($r=93$; $p<0,01$), IGF2 ($r=89$; $p<0,01$). В перифокальной зоне меланомы мышей ГС выявлена корреляция VEGFA с IGF1, IGF2 ($r_1=81$, $r_2=80$; $p_{1,2}<0,05$), VEGFC — с IGF2 ($r=83$; $p<0,05$) и EGF ($r=79$; $p<0,05$).

Заключение. Найдены изменения корреляционных связей факторов ангиогенеза с изученными факторами роста под действием ХБ. Очевидно, что одним из ведущих факторов влияния стал EGFR.

Ключевые слова: меланома, хроническая боль, ростовые факторы, корреляции, мыши

Функционирование системы ферментов СОД, каталаза и глутатионзависимых ферментов

В ткани аденокарциномы желудка разной степени агрессивности

О.И. Кит¹, Е.И. Сурикова¹, И.А. Горошинская¹, Е.М. Франциянц¹, А.А. Маслов¹, Д.Е. Медведева¹, Е.В. Шалашная¹, П.С. Качесова¹, Л.А. Немашкалова¹

Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации
e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Оценка значимости изменений в работе системы глутатион-зависимых ферментов в ткани аденокарциномы желудка в зависимости от степени дифференцировки опухоли.

Материалы и методы. Содержание восстановленного глутатиона ВГ и активность глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР), глутатионтрансферазы (ГТ), супероксиддисмутазы (СОД), каталазы (КАТ) определяли общепринятыми спектрофотометрическими методами в образцах опухоли, перитуморальной зоны и условно интактной ткани (взятой по линии резекции), полученных во время операции у 29 первичных больных раком желудка — 13 больных аденокарциномой G1 и G2 (T3-4N0-1M0, II—III st) и 16 больных аденокарциномой G3 степени дифференцировки (T3-4N1-3M0, II—III st). Также были использованы результаты изучения ткани здорового желудка (интактный желудок) 12 случайно погибших людей, полученные в предыдущих исследованиях.

Результаты. Не выявлено значимых различий между исследованными показателями в условно интактной ткани при аденокарциноме G1-G2 и интактным желудком. Найдено только значимое снижение активности КАТ на 27% в ткани опухоли и увеличение активности ГТ в 2,6 раза в ткани перитуморальной зоны по сравнению с здоровой тканью ($p < 0,05$). При аденокарциноме G3 в условно здоровой ткани по сравнению с интактным желудком были значимо увеличены активность ГТ в 2,7 раз и содержание ВГ в 2,3 раза ($p < 0,05$, $p < 0,01$). В ткани опухоли было выявлено значимое снижение активности СОД, ГР и ГТ на 24—44% и содержания ВГ в 2,0 раза, а также увеличение активности ГПО на 26% по сравнению с перитуморальной зоной ($p < 0,05$). Перитуморальная зона характеризовалась снижением активности СОД на 44%, ГР на 30% и каталазы на 34%, а также более низким в 1,9 раза содержанием ВГ по сравнению с соответствующей условно здоровой тканью ($p < 0,05$, $p < 0,01$). При этом активность ГТ в условно здоровой ткани была в 3,0 раза выше по сравнению с активностью в ткани аденокарциномы G1-G2 ($p < 0,01$).

Заключение. Результаты показали, что при высоко- и умеренно-дифференцированной аденокарциноме желудка изменения происходят в перитуморальной зоне — значительное усиление активности ГТ. При снижении степени дифференцировки и усилении агрессивности неоплазмы происходит снижение активности антиоксидантных ферментов в тканях опухоли и перитуморальной зоны и изменение метаболизма GSH-зависимой системы в условно здоровой ткани по сравнению с интактным желудком.

Ключевые слова: аденокарцинома желудка, степень дифференцировки, глутатионзависимая система

Локальный гормональный фон невусов имеет отличия от меланомы кожи

В.А. Бандовкина¹, Е.М. Франциянц¹, Ю.А. Погорелова¹, Н.Д. Черярина¹

Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации
e-mail: super.gormon@ya.ru

Более чем в 70% случаев меланома кожи возникает на фоне врожденного или приобретенного пигментного невуса. Исследования в сравнительном аспекте локального гормонаногенеза невусов и меланомы кожи не проводятся.

Цель. В сравнительном аспекте изучить уровень гормонов в ткани диспластических невусов и меланомы кожи (pT1-2N0M0).

Методы. Методом ИФА были изучены уровни пролактина (ПРЛ), прогестерона (P4), тестостерона общего и свободного (Т и св. Т), эстрогена (Е1) и эстриола (Е3) и секс-стероид-связывающего глобулина (ССГ) в 17 образцах ткани меланомы кожи pT1-2N0M0 и 23 образцах диспластических невусов. В качестве контроля использовали интактную кожу ($n=15$), полученную при оперативном лечении больных без онкопатологии.

Результаты. В ткани невусов, по сравнению с интактной кожей, установлено повышение в 1,4 раза уровня Т, и в 8,7 раз свТ, на фоне снижения в 1,9 раза концентрации ССГ. Выявлено повышение в 1,6 раз уровня Е3 на фоне нормального содержания Е1. Концентрация ПРЛ в невусах снижена в 1,4 раза. При pT1-2N0M0 в опухоли, по сравнению с кожей отмечен локальный андрогеновый дисбаланс: уровень Т снизился в 1,8 раз, в то время как св. Т превысил норму в 1,8 раза, на фоне повышенного в 6 раз ССГ. В 1,6 раза возросло содержание Е1 и в 2,8 раза снизилась концентрация Е3. Коэффициент Е1/Е3 в ткани невусов был снижен в 1,6 раз, а в меланоме повышен в 4,4 раза. Соотношение Т/Е1 в невусах повышено в 1,4 раза, в меланоме снижено в 2,8 раза соответственно. Не обнаружено достоверных различий по содержанию ПРЛ и P4 в тканях меланомы, невусов и интактной кожей.

Заключение. Отличительной особенностью меланомы, обуславливающей злокачественную трансформацию меланоцитов, оказалась гиперэстрогения, за счет повышения уровня Е1, на фоне низкого содержания Е3. Вероятнее всего, в меланоме св. Т расходуется на синтез эстрогена, о чем свидетельствует повышение Е1/Е3 и снижение Т/Е1. Повышенный синтез Е1 может способствовать осуществлению генотоксической воздействию эстрогенов. В ткани невусов эти механизмы не реализуются. Гиперандрогения в ткани невусов возможно препятствует злокачественной трансформации в силу низкой активности ароматазы.

Ключевые слова: невусы, меланома, гормональный фон

Повышение степени злокачественности меланомы на фоне хронической боли у самок мышей

И.М. Котиева¹, Е.М. Франциянц¹, И.В. Каплиева¹, Л.К. Трепятаки¹, В.А. Бандовкина¹, Н.Д. Черярина¹, Ю.А. Погорелова¹, Л.Я. Розенко¹, И.В. Нескубина¹

Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации
e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Изучение влияния хронической боли на рост меланомы B16/F10 у самок мышей линии C57BL/6.

Материалы и методы. Работа выполнена на 64 мышах-самках линии C57BL/6. После наступления медикаментозного сна в стерильных условиях выделяли седалищный нерв, накладывали

вал на него лигатуру, ушивал рану послойно и обрабатывал шов 5% спиртовым раствором йода. Через 2 недели после заживления операционной раны подкожно вводили 0,5 мл взвеси опухолевых клеток мышшиной меланомы B16/F10 в физиологическом растворе в разведении 1:10.

Результаты. Средняя продолжительность жизни для мышей основной группы (ОГ, 64 штук) составила $19,17 \pm 1,35$ дней, максимальная — 24 дня. В контрольной группе (КГ, без боли, 22 мыши) — первая смерть наступила на 24 сутки, средняя продолжительность их жизни составила $30,25 \pm 1,67$ дня, максимальная — 36 дней.

У мышей ОГ, средний размер опухоли на 2 неделе эксперимента был в 1,9 раза больше, чем у мышей КГ в это же время, а на 3 неделе — достоверно не отличался от нее. Минимальный размер впервые зафиксированных подкожных опухолей у мышей ОГ на 1 неделе был в 2 раза больше, чем у КГ на 2 неделе, в то время как максимальный размер опухоли на 3 неделе эксперимента у мышей из КГ был в 2,3 раза больше, чем у мышей с болью. При этом у большинства мышей ОГ 3 неделя — предтерминальный период, а у мышей из КГ — нет. Несмотря на то, что у мышей ОГ объем опухоли нарастал менее активно, у значительного количества мышей на разных этапах исследования, начиная уже с 1 недели, отмечался ее 2-фокусный рост. Кроме того, поверхностный некроз опухоли появлялся на неделю раньше и у большего количества животных, чем в КГ.

У мышей ОГ меланома B16 вела себя более агрессивно, поскольку метастазировала чаще, иногда в несколько органов и имела нетипичные для себя зоны метастазирования. Метастазы у мышей основной группы регистрировались уже через неделю после перевивки, а у мышей КГ — через 4 недели. У мышей ОГ опухоль метастазировала, кроме типичных мест (печень, селезенку, легкие), в нетипичные — сердце, матку. Предтерминальное состояние у мышей ОГ регистрировалось на 1 неделе после перевивки, с развитием процесса количество животных увеличивалось. В КГ предтерминальное состояние мышей регистрировалось, начиная с 3 недели.

Заключение. Хроническая боль уменьшает продолжительность жизни самок мышей и делает метастазирование меланомы B16/F10 у них более агрессивным.

Ключевые слова: хроническая боль, меланома, мыши, VEGF

Гипометилирование LINE-1 в аденокарциномах толстой кишки

Н.Н. Тимошкина¹, М.А. Кожушко¹, Ю.А. Геворкян¹, Д.И. Водолажский¹

Место работы: ¹ФГПУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

e-mail: molcancer@yandex.ru

Метилирование ДНК является распространенным механизмом эпигенетической регуляции экспрессии генов, который активно используется при разработке моделей канцерогенеза, рассматривающих aberrантное метилирование как причину подавления активности генов-супрессоров опухолей или активации онкогенов. Уровни метилирования повторяющихся мобильных элементов, в частности ретротранспозонов LINE-1 (Long interspersed nuclear element или длинные диспергированные повторы), играют важную роль в поддержании геномной стабильности и используются для оценки статуса метилирования генома в целом.

Цель. Оценка статуса метилирования LINE-1 при колоректальном раке (КРР) в зависимости от клинико-патологических

характеристик, наличия мутаций гена KRAS, метилирования промоторных областей онкосупрессоров.

Материалы и методы. Метод пиросеквенирования (система анализа PyroMark Q24, Qiagen, Germany) был использован для количественного определения уровня метилирования CpG-сайтов LINE-1 и 6-ти генов-онкосупрессоров (APC, CDH13, MLH1, MGMT, P16 и RASSF1A) в опухолях и нормальной ткани 50-ти пациентов с диагнозом КРР различных TNM-стадий. Статус гена KRAS оценивали методом прямого секвенирования по Сэнгеру (AB 3500, Life Technologies, USA). Вычисления статистических показателей и достоверности различий проведены в пакете IBM SPSS Statistics v. 23.0.

Результаты. Уровень метилирования LINE-1 в опухолях составил $66,8 \pm 0,89\%$, что достоверно ниже ($p=0,0013$) уровня, определяемого в условно нормальных тканях $72,5 \pm 0,45\%$. Изменение метилирования LINE-1 не было связано с возрастом пациентов (в отличие от гена MGMT), стадией заболевания, степенью дифференцировки и локализацией опухоли. Некоторое снижение метилирования мобильных элементов в опухолях с активирующими мутациями в гене KRAS ($64,9\%$ против $68,5\%$, соответственно) также не было статистически значимым. Отмечена достоверная отрицательная корреляция уровня метилирования локусов LINE-1 и CDH13 ($r=-0,427$, $p<0,05$). Используемая панель маркеров-онкосупрессоров позволила дискриминировать опухоли дистального и проксимального отдела толстой кишки ($p=0,041$), при этом в последних достоверно чаще встречался статус гиперметилирования CDH13 ($p=0,004$). Деметилирование мобильного элемента коррелировало с прогрессией TNM-стадий опухоли ($r=0,606$, $p<0,001$). Кроме того, в выборке КРР с метастазами чаще отмечали случаи CpG-метилирования LINE-1 ниже 70% ($\chi^2=3,83$ при $p=0,045$). Исследованные онкосупрессоры генов были гиперметилированы в 70% случаев аденокарцином толстой кишки, в 90% случаев отмечалось деметилирование LINE-1 в КРР-опухоли по сравнению с условно нормальным эпителием толстой кишки.

Заключение. Анализ CpG-метилирования позволяет идентифицировать различные подгруппы КРР. Настоящее исследование продемонстрировало ассоциацию метилирования LINE-1 с TNM-стадией опухоли, что вместе с оценкой гиперметилирования онкосупрессоров может быть полезным маркером для ранней диагностики и прогноза течения спорадического КРР.

Влияние доксорубина на экспрессию генов и микроРНК EGFR-сигнального пути в культуре клеток линии HeLa

Д.И. Водолажский, А.А. Пушкин, Н.Г. Васильченко, С.Б. Панченко, Н.Н. Тимошкина

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

e-mail: molcancer@yandex.ru

Химиопрепарат доксорубин (Adriamycin, DXR) — известный ДНК-интеркалирующий цитостатик, используемый при лечении различных видов опухолей. Ключевым механизмом ответа опухолевых клеток на действие DXR является активация про-апоптотического пути [Tomankova et al., 2015]. Показано, что DXR стимулирует экспрессию генов некоторых сигнальных путей, например, транскрипционных факторов STAT1,2, N-мус, каспазы-1 в клетках цервикального рака HeLa [Hussner J et al., 2012].

Цель. Исследование профилей экспрессии генов сигнального каскада EGFR, а также микроРНК, мишенями которых могут быть гены этого сигнального пути, в клетках линии HeLa, культивируемых при различных концентрациях DXR.

Материалы и методы. В работе использовали культуру клеток карциномы шейки матки человека линии HeLa CCL-2. Культивирование проводили в среде RPMI-1640 (Биолот, Россия) с добавлением 10% фетальной телячьей сыворотки (Thermo Scientific Hyclone, США) в присутствии гентамицина (50 мкг/мл; Биолот, Россия) в условиях 5% CO₂ (инкубатор CB 150 Binder, Германия). Питательную среду заменяли при достижении 70% уровня покрытия культуральной поверхности клетками во всех флаконах. В экспериментальных флаконах среду заменяли на RPMI-1640, содержащую 2 или 4 мкг/мл доксорубина. Экспозиция составила 1; 5 и 24 часа. Экстракцию суммарной РНК проводили с использованием реагента Trizol (Thermo Fisher Scientific, США). Препараты суммарной РНК использовали в качестве матрицы для синтеза кДНК с помощью набора «Реверта Л» (Синтол, Россия) и получения библиотеки кДНК микроРНК после полиаденилирования в присутствии poly (A) полимеразы E. coli (New England Biolabs, Великобритания). Экспрессию 11-ти генов (EGFR, GRB2, SOS1, KRAS, BRAF, MEK1, STAT1, PIK3CA, Akt, mTOR) и транскрипционный уровень 7-ми микроРНК (Let71, miR92a, miR143, miR126, miR266, miR513a, miR7110) определяли методом RT-PCR на амплификаторе DTrime («ДНК-технологии», Россия) в 25 мкл ПЦР-смеси с красителем EvaGreen DYE (Biotium). Референсными локусами служили GAPDH для анализа экспрессии генов, RNU6 — для микроРНК. Различия между группами оценивали с помощью двухфакторного дисперсионного анализа (ANOVA) с post hoc попарными сравнениями средних значений. Все статистические анализы проводили в пакете IBM SPSS Statistics v. 23.0.

Результаты. При часовой экспозиции клеток HeLa с доксорубином (2 мкг/мл) отмечалась тенденция к снижению уровня экспрессии генов EGFR и mTOR (более чем на 30%), увеличение экспрессии гена BRAF в 1,5 раза по сравнению с уровнем контроля. При концентрации DXR в среде 4 мкг/мл фиксировали снижение уровня экспрессии генов STAT1 и PIK3CA на 50%, гена MEK1 на 88% и увеличение экспрессии гена BRAF в 3 раза. Одновременно отмечено статистически значимое (для $p < 0,05$) увеличение экспрессии всех микроРНК во всех вариантах. Следует отметить, что DXR в концентрации 2 мкг/мл оказывал большее влияние на экспрессию микроРНК.

Культивирование в течение 5-ти часов клеток HeLa с доксорубином (2 мкг/мл) понижало транскрипционную активность гена EGFR на 56%. В отличие от 1-часовой экспозиции уровень мРНК гена BRAF падал на 34% по сравнению с контролем. Экспрессия Akt, mTOR снижалась на 34% и 43%, соответственно. Экспрессия гена MEK1 увеличивалась в 8,5 раз. При концентрации доксорубина 4 мкг/мл фиксировали снижение уровня экспрессии следующих генов: EGFR — на 56%, BRAF — на 59%, STAT1 — на 77%, PIK3CA — на 46% и Akt — на 34%. Увеличение экспрессии гена MEK1 было более выражено и в 18,3 раз превышало значение контроля. Характер экспрессии микроРНК также изменялся по сравнению с часовой инкубацией: экспрессия miR-92a-1-5p в клетках HeLa уменьшалась в 1,2 и 8,28 раз при концентрации DXR 2 мкг/мл и 4 мкг/мл, соответственно; наоборот, увеличивался уровень экспрессии miR-7110-5p — в 2,22 и 8,28 раз; miR-143-3p — в 17,5 и 208 раз; miR-126 — в 1,3 и 1,7 раз; miR-513a-5p — в 2

и 6,3 раза; miR-26b-3p — в 3,14 и 12,5 раз, соответственно. Уровень транскрипционной активности hsa-let-7a изменялся незначительно. При 5-часовой экспозиции доксорубин влиял на относительную экспрессию микроРНК эффективнее в концентрации 4 мкг/мл.

Режим культивирования клеток HeLa в течение 24-х часов при концентрации DXR 2 мкг/мл в целом понижал уровень экспрессии генов: от 38% для MEK1 до 94% для PIK3CA. При концентрации DXR 4 мкг/мл в отличие от эффекта дозы 2 мкг/мл наблюдали увеличение экспрессии гена MEK1 в 2,5 раза относительно контроля. Относительная экспрессия микроРНК в клетках HeLa в указанной экспозиции увеличивалась в тысячи раз (кроме miR-143, miR-126 и let-7a), что, возможно, обусловлено за пределами стрессовым или апоптотическим состоянием клеток.

Согласно результатам двухфакторного ANOVA, оба фактора и их сочетание (экспозиция и концентрация DXR) достоверно изменяют экспрессию всех проанализированных микроРНК. В отношении генной экспрессии значимый совокупный эффект времени культивирования и дозы доксорубина был выявлен только для гена MEK1 ($p = 0,0001$).

В условиях эксперимента наблюдали обратную достоверную корреляцию между уровнем экспрессии miR-143 и генов EGFR, BRAF и Akt; уровнем экспрессии miR-126 и гена SOS1 ($p < 0,05$).

Заключение. DXR в различных дозах (2 и 4 мкг/мл) повышает транскрипционную активность гена MEK1 после 1, 5, 24-х часов культивирования клеток HeLa и достоверно изменяет динамику экспрессии исследованных микроРНК. Данные эксперимента указывают на большую чувствительность, как с точки зрения латентного периода, так и амплитуды ответа изменения экспрессии исследованных микроРНК по сравнению с экспрессией генов сигнального пути EGFR.

Некоторые морфоиммунологические показатели в саркомах мягких тканей

Е.М. Непомнящая¹, И.А. Новикова¹, Л.Н. Ващенко¹, Т.А. Алиев¹, Е.П. Ульянова¹, Г.И. Загора¹

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

e-mail: iftrnioi@yandex.ru

Цель. Изучить некоторые морфоиммунологические особенности сарком мягких тканей: первичных и рецидивных.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили истории больных первичными и рецидивными саркомами, операционный материал удаленных опухолей. Группу первичных сарком составили 30 наблюдений, рецидивных — 29. Фрагменты удаленных опухолей вырезали, фиксировали в 10% забуференном формалине, проводили по стандартной методике и заливали в парафин. В дальнейшем окрашивали гематоксилином и эозином. Просмотр гистологических препаратов осуществляли на светооптическом уровне. Иммуногистохимическое исследование проводили на срезах с парафиновых блоков. Окрашивание проводили на автоматизированной платформе Thermo Scientific. Для визуализации иммуногистохимической реакции использовали систему детекции Reveal Polyvalent HRP-DAB Detection System. Определяли следующие маркеры: пролиферативную активность (ki 67), факторы апоптоза и проапоптоза (bcl2, bax), ангиогенеза (CD34). Статистический анализ результатов исследования проводился с помощью программы STATISTICA 7.0 (StatSoftInc., США).

Результаты. Одной из важных характеристик опухоли является пролиферативная активность. Определяли пролиферативную активность в группе первичных и рецидивных СМТ. В группе первичных сарком показатель Ki67 составили $30,7 \pm 9,2\%$, а в группе рецидивов $35,5 \pm 8,72\%$, $t > 2$. ($P > 0,05$). Проллиферативная активность в группе рецидивных сарком была выше по сравнению с первичными, однако показатель χ^2 оказался недостоверным. Экспрессия Ki67, в ядрах опухолевых клеток, колебалась от 5% до 45% в каждом конкретном случае. Тоже относилось и к рецидивным опухолям мягких тканей. В развитии рецидивов и метастазов имеют значение факторы ангиогенеза. CD34 и VEGF (фактор роста эндотелия сосудов). Показатели были следующими: в группе первичных сарком мягких тканей CD34 составил $12,2 \pm 0,94$ а в рецидивных $9,18 \pm 1,6$ ($p < 0,05$). VEGF в первичных СМТ составил $10,6 \pm 1,88$, а в рецидивных $8,12 \pm 1,6$ ($p > 0,05$). Вероятно, некоторое снижение факторов ангиогенеза в рецидивных опухолях можно объяснить проводимой адъювантной химиотерапией, способствующей подавлению роста опухоли. Учитывая, что особое значение в механизмах опухолевого роста имеют факторы апоптоза, и в частности в СМТ, были изучены маркеры Bax и Bcl². При этом, в группе первичных опухолей показатели были следующими: bax $7,67 \pm 2,3$; bcl2 $4,42 \pm 1,46$. Экспрессия bax отсутствовала в трех наблюдениях, bcl2 — в двух. Соотношение bax/bcl2 составило $1,68 \pm 0,54$. В литературе имеются противоречивые сведения, касающиеся соотношения bax/bcl2 в развитии метастазов. В некоторых работах отмечена его позитивная роль, например при меланоме увеального тракта, раковых опухолях яичников. Однако до конца эти механизмы не раскрыты. В группе рецидивных опухолей: bax $1,68 \pm 0,54$; bcl2 $4,28 \pm 0,67$. В данной группе экспрессия bax отсутствовала в 4х наблюдениях, bcl2 — 7. Соотношение bax/bcl2 составило $0,60 \pm 0,15$. При проведении статистической обработки отмечена тенденция к изменению показателей. В группе первичных СМТ Bax по сравнению с рецидивными, был статистически выше ($7,67 \pm 2,3$ и $1,68 \pm 0,54$) соответственно ($p < 0,05$). Данные статистически достоверны. Показатели bcl2 как в группе первичных, так и в рецидивных были примерно одинаковы ($4,42 \pm 1,46$ и $4,28 \pm 0,67$ соответственно). **Заключение.** Таким образом, проведенное ИГХ исследование некоторых показателей пролиферативной активности, апоптоза и проапоптоза, факторов ангиогенеза выявило ряд особенностей в первичных и рецидивных СМТ.

Воздействие различных комбинаций цитокиновых препаратов на рост и метастазирование меланомы В-16 в эксперименте на мышах линии C57Bl/6

Е.Ю. Златник¹, Е.И. Золотарева¹, Е.М. Непомнящая¹, О.Г. Шульгина¹, И.А. Новикова¹, А.О. Гранкина¹
Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону, Россия
e-mail: iftrnoi@yandex.ru

В настоящее время известно, что метастазирование является одной из основных причин смертности онкологических больных. Иммунодепрессия, вызываемая противоопухолевыми средствами, способствует продолжению опухолевому росту из химиорезистентных клеток. В последнее время активно ведется изучение противоопухолевых агентов естественного происхождения. Вместе с тем разработаны

и применяются отечественные рекомбинантные препараты, характеризующиеся двойным действием на опухолевые клетки: непосредственным, ведущим в реализации которого является угнетение пролиферативной активности опухолевых клеток и индукция их апоптоза, и опосредованным через активацию различных звеньев иммунной системы, прежде всего, цитотоксических (CTL- и NK-клеточного), благодаря чему они нашли применение в клинике, в т.ч., при лечении меланомы (Абрамов М.Е., 2006, 2009; Proper D.J., 2003), рака яичника (Windbichler G.H., 2000) и других опухолей (Артамонова Е.В., 2014; Vladimirova L.Y., 2013).

Цель. Разработка и экспериментальное обоснование новых методов иммунотерапии меланомы с применением различных комбинаций цитокиновых препаратов.

Материалы и методы. Эксперимент проведен на 30 мышах-самках линии C57Bl/6 с перевиваемой меланомой В16, которую трансплантировали подкожно в правую надлопаточную область в количествах 5×10^6 живых опухолевых клеток, разведенных в 0,5 мл физиологического раствора. Вводились различные комбинации иммуномодуляторов на основе рекомбинантных цитокинов: IL-2 (Ронколейкин), IFN- γ (Ингарон), TNF- α с тимозином (Рефнот) по схемам: 1 группа — 4 дня «Ронколейкин», затем 4 дня «Доксорубин»; 2-я «Ронколейкин» и «Ингарон» через день; 3-я «Ронколейкин» и «Рефнот» через день; 4-я чередование «Ронколейкин», «Ингарон» и «Рефнот»; 5-я «Доксорубин»; 6-я контроль (физиологический раствор).

Воздействие начинали на 10 день после перевивки (по достижении опухоли измеряемого размера) и продолжали в течение 8 дней. Изучали динамику опухолевого роста, наличие макро- и микрометастазов меланомы в легкие и селезенку, морфологию меланомы, селезенки и тимуса, состав субпопуляций лимфоцитов в крови и в селезенке методом проточной цитофлюориметрии.

Результаты. В процессе сравнительного анализа эффективности различных сочетаний цитокиновых препаратов было выявлено торможение роста опухоли под действием комбинации Ронколейкин+Ингарон, которая как в процессе введения, так и после его окончания, тормозит рост опухоли на 30-38%. Эффект торможения наблюдался и при комбинациях Ронколейкин+Доксорубин, Ронколейкин+Рефнот, а также Доксорубин, но только до тех пор, пока продолжалось воздействие препарата, а по окончании воздействия опухолевый рост возобновлялся. При применении комбинации Ронколейкин+Ингарон наблюдался выраженный (100%) антиметастатический эффект, т.е., полное отсутствие метастазов у животных, тогда как в контрольной группе они выявлены у 60%. Количество метастатических очагов было минимальным в группе, получавшей Ронколейкин+Ингарон+Рефнот, а также в группе, получавшей Ронколейкин+Доксорубин. Процент животных с метастазами в этих двух группах одинаков (25%), однако количество метастатических очагов в группе Ронколейкин+Доксорубин было значительно больше и сравнимо с их количеством в контроле, тогда как в группе с введением Доксорубина количество метастатических очагов было меньше, чем в контроле.

Морфологическое изучение опухоли показало обширные очаги некроза (до 2/3 площади опухоли), лейкоцитарную инфильтрацию, кровоизлияния, тромбы в просвете сосудов и дистрофические изменения опухолевых клеток, отмеченные при действии всех исследованных комбинаций иммуномодуляторов. У животных контрольной группы меланома имела типичное строение. Выявленные метастазы были как мелкими, так и крупными, иногда множественными с обширным

поражением легких. У некоторых животных отмечено наличие метастазирования в селезенку.

В группе мышей, получавших Ронколейкин+Ингарон, наблюдалось наиболее активное состояние тимуса. Морфологическое исследование тимуса выявило развитое корковое вещество с плотным расположением тимоцитов, что свидетельствует об активном состоянии Т-клеточного звена иммунитета. По результатам субпопуляционного анализа спленоцитов содержание Т-клеток у мышей данной группы было выше, чем в контроле ($60,33 \pm 1,42\%$ против $46,1 \pm 2,06\%$), за счет Th, уровень которых был максимальным среди всех групп ($47,9 \pm 1,5\%$), тогда как в других группах он колебался от 15 до 35%. В селезенке этих же мышей отмечалась развитая белая пульпа с крупными фолликулами.

Заключение. Проведенные исследования свидетельствуют об антиметастатическом и иммуномодулирующем эффекте паратуморального применения комбинации Ронколейкин+Ингарон в эксперименте, а также о целесообразности ее использования в лечении онкологических больных. Дальнейший поиск может выявить и другие эффективные сочетания иммунопрепаратов, что позволит оптимизировать цитокинотерапию и уточнить ее роль и место в комплексном лечении злокачественных опухолей, в том числе, в комбинации с химиотерапией.

Оценка противоопухолевой активности фармацевтической субстанции эноксифол на модели экспериментальной опухоли легкого

Е. Ф. Комарова¹, Е. П. Коробейникова¹, Л. В. Ванжа, М. И. Брагина¹, А. А. Спасов², А. С. Морковник³, О. Н. Жуковская³, В. А. Анисимова³

Место работы: ¹ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону; ²ГБОУ ВПО ВолгГМУ Минздрава России, г. Волгоград; ³НИИ ФОХ ФГАОУ ВО «ЮФУ», г. Ростов-на-Дону

e-mail: katitako@gmail.com

Цель. Исследовать динамику роста перевиваемой опухоли легкого Льюис (LLC) мышей при внутрижелудочном применении фармацевтической субстанции эноксифол (дигидробромид-2- (3,4-дигидроксифенил) — 9-диэтиламино-этилимидазо- [1,2-а] бензимидазол).

Материалы и методы. Изучение противоопухолевой активности вещества проводили в соответствии с «Руководством по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ» Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития РФ. Опухолевый штамм эпидермоидной карциномы легкого Льюис (LLC) прививали 80 мышам-самцам C57/Bl6 весом 18–20 грамм подкожно. Введение эноксифола внутрижелудочно (0,5 мл в сутки) начинали через 48 часов после перевивки опухоли ежедневно до достижения суммарных доз для каждой из опытных групп (500 мг/кг — 1 группа, 2 200 мг/кг — 2 группа и 5 000 мг/кг — 3 группа). Мышам контрольной группы (n=20) внутрижелудочно вводили физиологический раствор в тех же объемах, что и эноксифол.

Результаты. При анализе результатов эксперимента было показано, что средняя продолжительность жизни животных опытных групп была различной. Так, средний срок жизни животных 1 группы составил — $18,2 \pm 2,9$ дней, 2-й группы — $28,1 \pm 2,3$ дней, в 3 группе — $21,8 \pm 2,2$ дня. Продолжительность жизни контрольной группы составила $19,3 \pm 3,1$ день. Сроки выхода опухоли в 1 группе были аналогичны контролю

и составили $6,4 \pm 0,5$ против $6,8 \pm 0,4$, а во 2-й и 3-й группе превышали контрольные показатели ($8,8 \pm 0,7$ и $7,2 \pm 0,6$ дней соответственно).

При исследовании динамики роста первичной опухоли уже на 11-е сутки после перевивки опухоли (на 9 сутки после начала воздействия) объемы первичного очага различались в группах. При применении эноксифола в большой дозе (3 группа) объем опухоли был аналогичен показателям контрольной группы. При этом, в 1 группе размеры опухоли в 1,5 раза были больше, а во 2-й группе — в 3,8 раза меньше по сравнению с контролем. Изучение опухолевых объемов на 21 сутки от момента перевивки показали сходную с предыдущим сроком исследования динамику. Также в 3-й группе размеры опухоли были подобны контролю, в 1-й группе — в 1,4 раза больше, а во 2-й группе — в 3 раза меньше по сравнению с контрольной группой.

Заключение. Выявлено увеличение средней продолжительности жизни животных, увеличение срока выхода опухолей после перевивки, а также наименьшие размеры опухоли и ее регресс у животных с LLC при внутрижелудочном применении эноксифола в суммарной дозе 2 200 мг/кг.

Изучение противоопухолевых свойств и механизма действия препарата анфен

Е. М. Миль¹, В. Н. Ерохин¹, В. И. Бинюков¹, В. А. Семенов¹, А. А. Албантова¹

Место работы: ¹Институт биохимической физики РАН
e-mail: elenamil2004@mail.ru

Ранее нами было показано, что синтетические антиоксиданты из класса пространственно затрудненных фенолов, такие как фенозан и анфен синтезированные в ИБХФ РАН, обладают противоопухолевой активностью. Одним из методов контроля за развитием опухоли может служить изменение содержания антиапоптозных белков (Bcl-2 и p53). Известно, что высокий уровень белка Bcl-2 препятствует апоптозу и отвечает за контроль и выживаемость клеток. Уменьшение уровня белка может свидетельствовать о снижении репарационных и усилении процессов апоптоза. Показано, что при ряде онкологических процессов происходит изменение уровня этого белка, что может иметь прогностическое значение, например, в случае операбельного немелкоклеточного рака легких. Поэтому эти методы могут иметь определенное значение при оценке противоопухолевой активности различных физико-химических агентов.

Цель. Изучение действия антиоксиданта анфен (1-(Карбокси)-1-(N-метиламид)-2-(3',5'-ди-трет-бутил-4'-гидроксифенил)-пропанат натрия) на развитие перевиваемой опухоли саркома 37 у мышей и на трансформированные клетки мышей с опухолью Льюис. Для изучения противоопухолевых свойств и механизма действия анфена животным или в суспензию опухолевых клеток вводили водные растворы препарата в различных концентрациях.

Материалы и методы. При изучении противоопухолевых свойств препарата, анфен в концентрации 10 мг/кг и 100 мг/кг в 0,2 мл физиологического раствора вводили животным внутрибрюшинно ежедневно 11 раз после трансплантации клеток саркомы 37. Противоопухолевая активность оценивалась по проценту торможения опухолевого процесса на 12-е сутки его развития (определяли суммарный объем опухолевых клеток в асцитной жидкости).

В работе были использованы мыши — гибриды C57Bl × DBA (возраст 3–4 месяца, масса 25 г). Клетки выделяли из изолированной опухоли на 14 день развития карциномы Льюис,

которая образовывалась после трансплантации реципиентам 7×10^6 клеток на мышь.

Анфен в физиологическом растворе смешивали с суспензией опухолевых клеток в среде 199, содержащей 5×10^8 кл/мл. Клетки выделяли из изолированной опухоли на 14 день развития карциномы. Для исследования готовился образец объемом 8 мл, в котором содержалось $3,2 \times 10^8$ опухолевых клеток и 8 мг анфена. Соответствующим образом готовился контрольный образец, где вместо раствора анфена использовался физиологический раствор. Суспензию опухолевых клеток с анфеном инкубировали при 37° в течение 0,5–3 часов. Клетки разрушали путем перемораживания и гомогенизирования, затем центрифугировали, и в супернатанте определяли уровень белка Bcl-2 (в опыте с анфеном и в контроле). Содержание белка Bcl-2 определяли методом иммуноблотинга с помощью моноклональных антител «Monoclonal Anti-BCL-2 clone10C4», и второго антитела — меченого пероксидазой хрена иммуноглобулина anti-rabbit IgG («Sigma»).

Результаты. В результате эксперимента было показано, что при многократном введении препарата после трансплантации асцитной опухоли — саркомы 37, анфен обнаруживает высокую противоопухолевую активность. Следует отметить, что антиоксидант приводил к 97–98%-ному торможению развития этой опухоли вплоть до 12 суток. Наблюдали за животными в течении 3х месяцев, в то время как животные с опухолью Льюис погибают на 21–24 сутки. Высокая противоопухолевая активность препарата была обнаружена как в дозе 100 мг/кг, так и в дозе 10 мг/кг.

На модельной системе, анфен вводили непосредственно в суспензию опухолевых клеток карциномы Льюис и инкубировали в течении нескольких часов. Было обнаружено, что анфен оказывает негативное воздействие на трансформированные клетки. Показано, что сразу после введения анфена уровень антиапоптозного белка Bcl-2 в клетках резко снижается на 40–50% по отношению к контролю, держится на низом уровне в течении 1–1,5 часа и затем восстанавливается через 3 часа. Такие изменения могут быть связаны с воздействием анфена на клеточные мишени пути апоптоза. При этом в контрольных опухолевых клетках уровень антиапоптозного белка оставался стабильным в течении 3-х часов.

Заключение. Таким образом, наше исследование показало, что при контакте анфена с трансформированными клетками происходит воздействие препарата на внутриклеточные сигнальные системы, что может привести к запуску запрограммированной гибели клеток — апоптозу. Возможно, механизм противоопухолевого действия анфена в используемой концентрации, особенно при непосредственном контакте с опухолевыми клетками, в частности при ведении после трансплантации клеток асцитной саркомы 37, может быть связан с усилением апоптоза опухолевых клеток.

Этапное изучение хемосинтетических реакций у злокачественной клетки

В.А. Мельников¹, О.В. Тюмина¹, И.В. Тюмин¹

Место работы: ¹Самарский государственный медицинский университет

e-mail: inbio@bk.ru

Нами выдвинута и опубликована рабочая гипотеза об «энергетической метаплазии раковых клеток», т. е. смена гетеротрофного пути получения энергии на автотрофный (хемосинтез). Успешное доказательство этой гипотезы открывает перспективы объяснения некоторых вопросов онкогенеза и нового

подхода к профилактике и лечению раковых заболеваний — применение эффективных ингибиторов хемосинтеза.

Цель. Доказать *in vitro* существование хемосинтетического способа получения энергии раковой клеткой на основе этапного исследования различных блокаторов хемосинтетических реакций.

Проведенный аналитический обзор научных работ по эволюции способа получения энергии растительными и животными клетками выявил возможную хемосинтетическую реакцию у раковых клеток — окисление ионов железа ($\text{Fe} + 2 \text{Fe} + 3 + \text{E}$). Изучение хемосинтетических реакций у раковых клеток *in vitro* проведено в IV этапа:

I — связывание Fe в культуральной среде,

II — насыщение культуральной среды ионами Fe^{3+} в нетоксичных дозах,

III — насыщение культуральной среды наночастицами Fe^{3+} ,

IV — введение в культуральную среду диметилбигуанида (метформин).

Изучение хемосинтеза по пути окисления ионов Fe^{2+} у злокачественных клеток было проведено в 117 опытах с блокадой ионов Fe^{2+} в культуральной среде.

В эксперименте использовалась суспензионная культура базальных эпителиальных клеток альвеолярной аденокарциномы человека A549 и в качестве контроля культура мезенхимальных стромальных стволовых клеток (МСК), полученная из ткани пуповины донора. При проведении экспериментов проводилась стратификация пробирок со средой: опытная среда с добавлением блокатора хемосинтеза, контрольная среда №1 с добавлением эквивалентного количества физиологического раствора, контрольная среда №2 без добавок и контрольная среда №3 с культурой МСК. Клетки вносились в чистую стандартную среду. На 3 сутки культивирования в среды вносились соответствующие блокаторы хемосинтеза (опытная среда), с физиологический раствор (контрольная среда №1). Культивирование проводилось в 24-луночных планшетах при 37°С, CO2 5% в течение 8 суток.

Культивирование проводили с использованием стандартных питательных сред: DMEM high glucose without L-glutamine (LONZA, Швейцария), 2mM L-глутамина (ПанЭко, Россия), 10% сыворотки плодов коровы (MSC FBS, Gibco, Австралия). В процессе культивирования проводился подсчет количества клеток в поле зрения, оценка общей морфологии культуры и жизнеспособности клеток, по завершении культивирования — автоматический подсчет абсолютного количества клеток.

Фотодокументирование проводилось с помощью микроскопа CarlZeiss AxioObserver A1. Подсчет количества клеток в поле зрения проводился в течение 4 суток культивирования (с 5 по 8 сутки) на программном обеспечении AxioVision 2011. Подсчет общего количества клеток, оценка жизнеспособности проводилось на автоматическом клеточном анализаторе Countess II FL (Life Technologies, США) по завершении культивирования.

Обработка данных с помощью программного обеспечения Excel (пакета Microsoft Office 2007, Microsoft, США).

Анализ результатов проведенных экспериментальных исследований с культурой мезенхимальных стромальных стволовых клеток показал, что введение в культуральную среду ионов Ca^{++} , Fe^{3+} , наночастиц трехвалентного железа и диметилбигуанида не влияет на рост МСК в процессе культивирования, так как не получено статистически значимых различий по изучаемым показателям с контрольным экспериментом. Так, в контрольной среде №2 (без добавок) количество клеток в поле зрения прогрессивно увеличивалось со $110,5 \pm 6,2$ до $357,5 \pm 8,2$ в конце культивирования. В среде с добавле-

нием ионов Ca^{++} также увеличивалось концу культивирования количество клеток со $100 \pm 5,4$ до $340,5 \pm 6,8$. Культивация в среде с добавлением физиологического раствора выявляла аналогичные результаты. Проведенный по завершению культивирования на 8 сутки автоматический подсчет клеток и оценка их жизнеспособности показали, что существенных различий между анализируемыми опытами нет.

Анализ серии экспериментов по культивированию злокачественных клеток A549 показал статистически значимые различия по показателям при культивировании в среде с добавлением ионов Ca^{++} , Fe3, наночастиц трехвалентного железа и диметилбигуанида. Изменение количества клеток в поле зрения в контрольной среде № 2 (без добавок) происходило от $30,0 \pm 3,4$ до $112,5 \pm 3,6$ в конце культивирования. В среде с добавлением изучаемых блокаторов хемосинтетических реакций к концу культивирования количество клеток было в 2,3 раза меньше ($48,0 \pm 2,7$), чем в контрольной среде № 2 ($112,5 \pm 3,6$). Абсолютное количество клеток в конце культивирования в среде с добавлением блокаторов составило $2,21 \pm 1,6 \times 10^5$, а в контрольной среде № 2 — $3,54 \pm 1,3 \times 10^5$. Жизнеспособность культуры A549 в опытной среде достоверно снижалась в процессе культивирования и на 8-ой день составила 43,7%, против 86,2% в контрольной среде № 2. Культивация в среде с физиологическим раствором не выявляла торможения роста клеток и снижения их жизнеспособности.

Проведенные *in vitro* поэтапные исследования с применением блокаторов хемосинтеза выявили различные реакции изучаемых клеток. Культура МСК достоверно не реагирует на блокаторы хемосинтеза в культуральной среде, а культура злокачественных клеток A549 резко останавливает свой рост. Эти данные могут указывать на наличие хемосинтетических реакций у раковых клеток A549 и отсутствие их у клеток МСК. Таким образом, у злокачественных клеток A549 возможны хемосинтетические реакции связанные с окислением железа, что указывает на смену способа получения энергии злокачественной клеткой в процессе онкогенеза.

Избирательная цитотоксичность катионных пептидов *in vitro*

А.А. Лушникова, Д.А. Понкратова, Л.Ф. Морозова, А.А. Рудакова, С.М. Андреев, Н.И. Моисеева, Е.Ю. Рыбалкина
Место работы: ¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ; ²ФГБУ Институт иммунологии ФМБА России
e-mail: LAN21@yandex.ru

Для молекулярно направленной терапии злокачественных опухолей представляют интерес низкомолекулярные катионные пептиды (КП) со специфической структурой, взаимодействующие как с поверхностными, так и внутриклеточными мишенями в опухолевых клетках. В качестве мишеней рассматриваются гиперэкспрессированные в опухолях, но не в норме многофункциональные шаперонные белки нуклеолин/C23 и нуклеофозмин/B23.

Цель. Изучение цитотоксичности КП на перевиваемых клеточных линиях солидных опухолей человека.

Материалы и методы. Цитотоксичность пяти КП с дендритной структурой молекулы изучали на полученных в РОНЦ перевиваемых клеточных линиях меланомы кожи (МК) — melIS и melH, глиобластомы (Гл) — G1b-Sh и G1b-17, рака яичника (РЯ) — CrovCel., линии рака молочной железы (РМЖ) с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) — HBL-100 и линии РМЖ — HBL, контроль — фибробласты кожи перевиваемой линии H1036. Клеточную суспензию в полной питательной среде RPMI-1640 + 10% эмбриональ-

ная телячья сыворотка культивировали в 96-луночных планшетах, по 180 мкл среды и 7—10 тыс. клеток в лунке. После 24-часовой инкубации в лунки, за исключением контрольных, вносили по 20 мкл водного раствора каждого из тестируемых катионных пептидов в конечной концентрации от 0,25 мкг/мл до 4 мкг/мл, в 3-кратных повторах.

Цитотоксичность КП анализировали в стандартных МТТ-тестах через 2—3 суток инкубации клеток с КП, а также после 1—4-часовой инкубации суточной культуры клеток МК, Гл, РЯ и РМЖ с КП, флуоресцентно меченным Су-5 (1 мкг/мл) в миниячейках на предметном стекле. После инкубации с КП клетки окрашивали красителем Хекст 33342 или трипановым синим и иодистым пропидием. Для вестерн-блоттинга и ИГХ использовали коммерческие моноклональные тела к C23, B23 и p53.

Результаты. МТТ-тесты выявили высокую цитотоксичность 5 КП в отношении всех изученных линий, включая линию РМЖ с МЛУ. Количество выживших клеток варьировало от 8% до 25% по сравнению с клетками в контрольных лунках без добавления КП. (100%). В культуре фибробластов после инкубации с КП цитотоксичность не обнаружена. По результатам вестерн-блоттинга, механизм избирательной токсичности связан с гиперэкспрессией в опухолевых клетках шаперонных белков C23/B23, регулирующих ключевые функции клетки и апоптоз. После инкубации клеток МК, РЯ и Гл и РМЖ в присутствии Су-5-КП также наблюдался апоптоз, подтвержденный путем микроскопического анализа клеток, и дополнительно окрашенных Хекст 33342. ИГХ-окрашивание выявило совместную локализацию КП, C23 и B23 и p53 в клеточном ядре/ядрышках с последующим экспортом C23/B23 в цитоплазму.

Заключение. На перевиваемых клеточных линиях МК, РЯ, Гл, РМЖ с МЛУ и РМЖ показана специфичная цитотоксичность пяти КП, нетоксичных для морфологически нормальных фибробластов кожи. Механизм цитотоксичности связан с p53-зависимым апоптозом.

Влияние различных режимов системной фотодинамической терапии на процессы метастазирования в эксперименте

Т.М. Литвинова¹, И.А. Косенко¹, Д.А. Церковский¹, М.В. Хорошун¹, И.М. Пранович¹
Место работы: ¹БГМУ, РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова
e-mail: doctor.litvinova@gmail.com

Системная фотодинамическая терапия (СФДТ) — новый адъювантный метод лечения злокачественных опухолей, разработанный сотрудниками РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, который был использован как этап химиолучевой терапии нерезектабельного рака шейки матки. До клинического применения метода в эксперименте на животных было установлено, что СФДТ статистически значимо индуцирует исчезновение опухоли, уменьшает площадь под кривой опухолевого роста, увеличивает среднюю продолжительность жизни животных и снижает индекс роста новообразований. Однако остался не изученным вопрос о влиянии СФДТ на процессы метастазирования экспериментальных опухолей.

Цель. Оценить влияние различных режимов системной фотодинамической терапии на процессы метастазирования экспериментальных опухолей *in vivo*.

Материалы и методы. В исследовании использовано 50 линейных мышей C57Black в возрасте 2,0—2,5 месяца, массой тела $20,0 \pm 3,0$ грамм, полученных из вивария РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова. Эксперимент проведен в соответствии с техническим кодексом «Надлежащая лабораторная прак-

тика», утвержденным постановлением Министерства здравоохранения Республики Беларусь от 28 марта 2008 г. № 56, а также Международными этическими и научными стандартами качества планирования и проведения исследования на животных (Хельсинкская декларация Всемирной медицинской ассоциации, 2000 г.). Все манипуляции на животных проводились после введения их в состояние нейролептаналгезии путем введения дроперидола в дозе 5 мг/кг. Умерщвление мышей выполняли с помощью общепринятых методик эвтаназии.

В качестве опухолевого штамма в эксперименте использовали эпидермоидную карциному легких Льюис (РЛ-67), которую перевивали в мягкие ткани подошвенной поверхности левой стопы путем введения 0,1–0,15 мл 10% опухолевой взвеси в растворе Хенкса.

Все животные были разделены на 3 группы: контрольную (1-я группа), состоящую из 30 мышей, и две исследуемые (2-я и 3-я группы) — по 10 особей в каждой. Животным 2-й и 3-й групп на пятые сутки после перевивки опухоли проводили сеанс системной фотодинамической терапии, состоящей из введения отечественного фотосенсибилизатора «Фотолон» внутривенно в дозе 5 мг/кг и сеанса лазерной гемотерапии, который осуществляли на аппарате «ЛЮЗАР-МП» (длина волны 670 нм, мощность на выходе световода 1,5–2,0 мВт) в течение 15 мин. Во 2-й группе животных введение фотолон и сеанс внутривенного лазерного облучения крови проводили одновременно, в 3-й — через 3 часа после введения фотосенсибилизатора.

Для оценки процессов метастазирования использовали следующие параметры: частоту метастазирования опухоли, общее и среднее число метастазов в легких, степень поражения легочной ткани метастазами и индекс торможения метастазирования. Количество метастазов в легких определяли после фиксации органа в жидкости Карнуа с использованием бинокулярной лупы.

Статистическую обработку полученных данных проводили с помощью прикладных программ «Microsoft Excel» и «Origin Pro 7.0». Для оценки достоверности различий использовали U критерий Манна-Уитни.

Результаты. У всех 30 мышей, вошедших в контрольную группу, были обнаружены метастазы в легких, т.е. частота метастазирования у этих животных составила 100%. Во 2-й группе мышей опухолевые очаги появились только в 20% случаев, а в 3-й — в 10%. Общее число возникших метастазов во трех группах мышей было различным. В 1-й группе диагностировано 373 метастаза, во 2-й — 5, в 3-й — 2. Таким образом, использование СФДТ привело к уменьшению количества метастазов в легких во 2-й группе в 74,6 раза, во 3-й — 196,5 раз. Среднее число опухолевых очагов в исследуемых группах также было значительно меньше, чем в контроле, и составило $0,5 \pm 0,3$ и $0,2 \pm 0,2$ против $12,4 \pm 2,6$. Также установлена разница в величине индекса торможения опухоли. У мышей контрольной этот показатель был равен 0, у животных 2-й группы — 98,5%, 3-ей — 99,8%. Мыши, вошедшие в контрольную группу, имели различную степень метастатического поражения легочной ткани: в 40% была обнаружена I степень, в 23% — II, в 17% — III. В исследуемых группах была обнаружена только I степень изменений, при этом у мышей в 3-ей группы их было на 20% меньше.

Заключение. В результате проведенного экспериментального исследования установлено, что наиболее выраженным противометастатическим действием обладает такой режим проведения системной фотодинамической терапии, при котором сеанс внутривенного лазерного облучения крови проводится через 3 часа после введения фотосенсибилизатора.

Экспериментальное обоснование режимов фотодинамической терапии при опухолях брюшины

А.А. Панкратов¹, Э.А. Сулейманов¹, Е.В. Филоненко¹, Ю.Б. Венедиктова¹, А.Д. Плютинская¹, Р.И. Якубовская¹, А.Н. Урлова¹, М.А. Шульгин¹, А.В. Бутенин¹

Место работы: ¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена» — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва, РФ
e-mail: shulgin.mike.a@gmail.com

Актуальность. Метод фотодинамической терапии (ФДТ) широко применяется для лечения опухолей различных локализаций. Разработаны оптимальные режимы ФДТ при лечении первичного и рецидивного рака кожи, мочеполовой системы, пищеварительного тракта, дыхательных путей. Однако использование данных режимов лечения невозможно при ФДТ опухолей брюшины в связи с высоким риском развития тяжелых побочных реакций.

Цель. Отработка оптимальных режимов лазерного облучения для проведения интраоперационной ФДТ брюшины.

Материалы и методы. Исследования in vitro проводили на культуре опухолевых клеток человека — эпидермоидной карциноме гортаноглотки (HEp2). В качестве источника излучения применяли светодиодный источник с максимумом излучения 670 нм. Исследования in vivo выполнены на мышцах-гибридах BDF1, самках, весом 20–25 г. В качестве опухолевой модели использовали саркому мыши S-37. Источником оптического излучения при проведении процедуры ФДТ служил лазер MRL250 (КНР) с длиной волны генерации, равной 671 нм.

Результаты. Проведенные исследования в биологических системах in vitro на культуре опухолевых клеток человека и in vivo на животных с перевиваемой злокачественной опухолью показали высокую противоопухолевую эффективность метода ФДТ с препаратами фотосенс и фотогем в «низкоинтенсивном» режиме облучения. Максимальная противоопухолевая эффективность фотодинамического воздействия с препаратом фотосенс in vitro на монослой опухолевых клеток была достигнута при Ps 10 мВт/см² и Рw 3 Дж/см², а in vivo на опухолевый узел объемом 48–75 см³ — при Ps 10 мВт/см² и Рw 30 Дж/см². Максимальная противоопухолевая эффективность ФДТ с препаратом Фотогем in vivo на опухолевый узел объемом 48–75 см³ — при Ps 10 и 20 мВт/см² и Рw 30 Дж/см². При этом высокие показатели противоопухолевой эффективности (ТРО 90%–79%) зарегистрированы на дозах — 10 Дж/см² для фотосенса и 20 Дж/см² — для фотогема.

Выводы. В результате работы был выработан оптимальный режим лазерного облучения для проведения интраоперационной ФДТ брюшины, который может быть рекомендован для клинического использования.

Возможность использования микрочастиц железоуглеродных сорбентов в качестве магнитоуправляемых переносчиков для адресной доставки рубомидина

Л.Х. Комиссарова¹, В.Н. Ерохин¹, В.А. Семенов¹, Н.А. Марнатов¹, А.С. Татиколов¹

Место работы: Место работы: ¹ФГБУН Институт биохимической физики им. Н.М. Эмануэля РАН, Москва
e-mail: komissarova-lkh@mail.ru

Цель. Изучение сорбционной емкости и десорбции микро-частиц железоуглеродных сорбентов, полученных плазмохимическим методом (I) и методом температурного пиролиза активированного угля в присутствии солей железа (II), к рубомицину с целью оценки возможности их использования в качестве магнитоуправляемых переносчиков для адресной доставки рубомицина.

Материалы и методы. Сорбент (I) представляет собой наноструктурированный железоуглеродный композит состава: 44% Fe, 56% C с размером частиц в растворе 1–2 мкм. Сорбент (II) представляет железоуглеродный композит, ядром которого согласно данным рентгенофазового анализа является железо в форме магнетита (Fe_3O_4). Размер частиц железоуглеродного сорбента (II) в растворе, определенный методом динамического светорассеяния, составляет 0,5–0,6 мкм.

Для предотвращения агрегации частиц в растворе и получения однородной суспензии порошки сорбентов (1% суспензия в дистиллированной воде) были озвучены на УЗ-диспергаторе при частоте излучения 22 кГц и температуре 2–40°C. Поверхность частиц была модифицирована желатином. Сорбционная емкость магнитных микрочастиц к рубомицину была оценена спектрофотометрически путем определения оптической плотности супернатанта при 480 нм после 1,5 час. инкубации суспензии частиц с рубомицином при весовом соотношении сорбент/рубомицин: 10/1. Исследование динамики десорбции рубомицина проводилась путем инкубации магнитных частиц с иммобилизованным рубомицином в модельной биологической жидкости (0,6% альбумин в физиологическом растворе) при 37°C, pH 7.4 с периодическим взятием проб для определения оптической плотности супернатанта для оценки количества десорбированного рубомицина.

Результаты. Рассчитанные значения сорбционной емкости для микрочастиц к рубомицину составили: 60,0 мг/г и 48,0 мг/г для железоуглеродных сорбентов I и II, соответственно и 35,5 мг/г для этих сорбентов с модифицированной желатином поверхностью. Общее количество десорбированного рубомицина после 4-х час. инкубации составило: 65,5% и 70,0% для сорбентов I и II, соответственно. После четырех часов инкубации скорость десорбции снижалась и кривая выходила на плато. Для микрочастиц, модифицированных желатином, скорость десорбции уменьшилась в 3,5 раза.

Исходя из терапевтической дозы рубомицина, определенной нами для мышей с карциномой Льюиса, равной порядка 4 мг/кг массы тела, была проведена оценка количества магнитных частиц с иммобилизованным рубомицином, необходимого для интратуморального введения животным с учетом значений сорбции и десорбции рубомицина. Это значение, рассчитанное на мышью весом 20–22 г, равно 2 мг, т.е. для достижения терапевтического эффекта необходимо ввести 0,2 мл 1% суспензии магнитных частиц с иммобилизованным рубомицином.

Заключение. Таким образом, результаты исследований свидетельствуют о возможности использования микро-частиц железоуглеродных сорбентов в качестве магнитоуправляемых переносчиков для адресной доставки рубомицина.

Разработка метода функциональной микроволновой термографии: предклинические исследования

С.В. Зиновьев¹

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

e-mail: svz321@mail.ru

Необходимо практическое применение методов контроля развития злокачественных новообразований имеющих

«характерные времена» такие же, как и характерные времена взаимодействия новообразования и терапевтического фактора (лекарственного препарата, лучевых методов терапии, термических воздействий и т.п.) при их введении в организм больного — т.е. секунды, минуты и десятки минут.

Злокачественная опухоль представляет собой сложное динамическое морфо-физиологическое образование, прогноз развития которого можно сделать только основываясь на анализе изменений в ней, как целостной структуре.

Одним из таких информативных системных изменений является изменение теплового баланса в зоне опухолевого роста (соотношение процессов термopодукиции и термодиссипации), выявляемого путем локальной регистрации электромагнитного микроволнового широкополосного излучения на основе принципов контактной радиотермометрии. Конструкторско-инженерно-технические решения, выполненные фирмой РЭС, позволили разработать на базе НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» МЗ России новый медицинский метод — метод функциональной микроволновой термографии (метод ФМТ), который в данное время находится на стадии предклинических испытаний и патентной регистрации.

Метод основан на комплексных радиофизических измерениях биологических объектов и анализе результатов этих измерений математическим аппаратом нелинейной динамики. Технические особенности регистрации сигнала открывают возможности получения новой информации о процессах метаболизма, кровоснабжения (микроциркуляции) и клеточной кинетики злокачественных новообразований. Рассмотрены теоретические предпосылки методологии анализа первичных данных (получаемых в виде нестационарных временных рядов определенной длительности) с применением математического аппарата нелинейной динамики. Определены оптимальные режимы регистрации интенсивности теплового излучения внутренних тканей лабораторных животных в микроволновом диапазоне длин волн. Приводятся примеры использования данного метода в условиях применения различных терапевтических агентов в предклинических исследованиях: химиотерапевтических препаратов, фотодинамической терапии, сонодинамической терапии в комбинации с термочувствительными наноконструкциями. Внедрение метода ФМТ может существенно облегчить поиск оптимальных параметров применения лекарственных препаратов и физических факторов в экспериментальных исследованиях и клинической практике.

Разработка метода флуоресцентного определения 5-фторурацила в крови больных со злокачественными новообразованиями in vitro

А.В. Султанбаев¹, Д.Д. Сакаева¹, Р.Р. Каюмова², С.С. Остахов²

Место работы: ¹ГБУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер республики Башкортостан; ²Уфимский институт химии РАН

e-mail: sova@rambler.ru

Взаимодействие фторурацила (FU) с триптофановой компонентой белков, влияющую на интенсивность флуоресценции (ФЛ) белков, открывает возможность определения наличия лекарственного препарата в биологических жидкостях, измерения его концентрации и, как следствие, получения различных фармакокинетических данных.

Для оптимизации флуоресцентного анализа была поставлена цель: разработать качественную и количественную мето-

дику определения 5-фторурацила в крови человека *in vitro* по тушению ее собственной ФЛ.

Материалы и методы. Скорректированные спектры ФЛ регистрировали на спектрофлуориметре «СМ-2203» в кварцевых кюветах (l=5 мм) при фотовозбуждении под углом 450. Фотовозбуждение крови проводили в полосу S2 ← S0 перехода аминокислоты на длине волны (λ_{ex}) 220 нм и записывали спектры ФЛ в интервале длин волн эмиссии (λ_{em}) 300÷400 нм. Забор венозной крови осуществлялся у больных с плоскоклеточным раком ротоглотки, раком шейки матки и толстой кишки из локтевой вены. На этапе разработки метода флуоресцентного анализа FU использовали кровь пациентов, разбавленную антикоагулянтом — раствором цитрата натрия в соотношении 1/1. Для достижения необходимой температуры крови с FU использовали термостат (T=310 К или 37°C). Для исследования использовали препарат «5-Фторурацил».

Результаты. С целью исключить влияние на интенсивность ФЛ крови гидроксида натрия, содержащийся в лекарственном препарате «5-Фторурацил — Эбеве» в качестве вспомогательного вещества, перед исследованием был проведен контрольный опыт. Концентрацию NaOH в крови получили из расчета на 50 мг FU 14,7 мг. NaOH (при внутривенном введении 750 мг FU, концентрация NaOH в крови пациента составляет 1,2×10⁻³ М). Оказалось, что щелочь не оказывает влияния на характер ФЛ крови и ее интенсивность. Аналогичные результаты были получены при добавлении цитрата натрия (антикоагулянт), в исходный образец крови, увеличивающего длительность хранения образцов. В данном случае тушение интенсивности ФЛ происходило и не отличалось от интенсивности тушения ФЛ крови при добавлении в нее воды того же объема, что связано с разбавлением растворов. Поэтому равное смешивание образцов крови с антикоагулянтом в процессе одного исследования (кинетики интенсивности ФЛ крови) не будет влиять на его результаты, так как одинаковое уменьшение интенсивности ФЛ крови будет наблюдаться во всех образцах. При добавлении FU к крови наблюдается уменьшение интенсивности ее ФЛ. Наличие тушения ФЛ крови 5-фторурацилом открывает возможность ФЛ контроля над его содержанием, что позволит персонально подбирать дозу противоопухолевого препарата для пациента. Степень тушения собственной флуоресценции крови зависит от концентрации FU. На основании этого нами были получены калибровочные зависимости интенсивности ФЛ крови от концентрации FU при комнатной температуре (T=20°C), и средней температуре тела онкобольных пациентов (T=37°C).

Наличие зависимости взаимодействия белков крови с FU от температуры окружающей среды указывает на то, что данная реакция — эндотермичная.

С целью определения концентрации FU в крови пациентов были получены спектры ФЛ до и через 1 минуту после введения FU на примере трех пациентов.

Заключение. Разработана методика определения концентрации 5-фторурацила в крови «*in vitro*» методом тушения собственной люминесценции крови, обладающим высокой чувствительностью, с целью проведения фармакокинетических исследований при индивидуальном подборе доз противоопухолевого препарата.

Изучение экспрессии и роли PHF10 (BAF45a) в клеточном цикле

А.И. Хамидуллина, М.А. Ястребова, Е.В. Татарский, Н.В. Сошникова, В.В. Татарский

Место работы: ¹ФГБОУ ВО МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва; ²ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва; ³ФГБУН Институт биологии гена РАН, Москва
e-mail: 94alvina@gmail.com

Комплексы SWI/SNF регулируют экспрессию генов за счет перемещения нуклеосом. Компоненты SWI/SNF комплексов подвергаются мутациям в 20% опухолей человека, что определяет свойства опухоли и чувствительность к химиотерапии. Компонент PBAF SWI/SNF комплекса PHF10 участвует в процессах дифференцировки, пролиферации и программируемой клеточной гибели, однако его функции мало изучены.

Цель. Изучить экспрессию и роль изоформ PHF10 в клеточном цикле, а также рассмотреть влияние белков-ингибиторов циклин-зависимых киназ (p27, p21) и белков про-пролиферативных клеточных каскадов на экспрессию и локализацию PHF10 в клетке.

Материалы и методы. Линии HCT116, SW620 (карциномы толстой кишки), ПФЧ (первичные фибробласты), HEK293 (эмбриональные клетки почки), MEK (эмбриональные мышечные фибробласты) культивировали в среде DMEM с 5% телячьей сыворотки. Подавление экспрессии PHF10, β-катенин, с-Мус осуществлялось с помощью использованием CRISPR/Cas9 (нокаут) или антисмысловой РНК (shPHK, нокадаун). Гиперэкспрессия с-Мус, p27 осуществлялась с помощью ретровирусной трансдукции. Клеточный цикл исследовали методом проточной цитофлуориметрии. Экспрессию PHF10 и белков клеточного цикла изучали с помощью иммуноблоттинга, проточной цитофлуориметрии и флуоресцентной микроскопии.

Результаты. Экспрессия PHF10 коррелирует с уровнем с-Мус. В клеточных линиях PHF10 экспрессируется во всех фазах клеточного цикла, но не в покоящихся (G0) клетках. При увеличении плотности происходит изменение экспрессии изоформ PHF10, что коррелирует с подавлением циклина D1 и увеличением p27. Ингибирование PHF10 приводит к понижению экспрессии циклина D1 и повышению экспрессии p21. В клетках ПФЧ, с гиперэкспрессией p27, наблюдается увеличение синтеза всех изоформ PHF10. Нокаут β-катенина и с-Мус в клетках линий SW620 и HCT116 приводит к подавлению экспрессии всех изоформ PHF10. Ингибирование PHF10 сопровождается повышением уровня p21 и изменением уровня экспрессии циклинов E1, A2 и D1. В клетках HCT116 с нокаутом PHF10 наблюдается снижение скорости роста клеток, и увеличению количества выхода из клеточного цикла в G0-фазу.

Заключение. PHF10 экспрессируется во всех фазах клеточного цикла, переключение изоформ происходит при выходе в G0-фазу; PHF10 связан с белками-регуляторами клеточного цикла: подавляет экспрессию циклина D1, и активирует — p21; экспрессия PHF10 регулируется β-катенином, с-Мус и p27; нокаут PHF10 отражается на скорости роста клеток, возможно, играя роль при вхождении в G1-фазу клеточного цикла.

Влияние доксорубина на транскрипционный профиль раково-тестикулярных антигенов в модельном эксперименте на клеточной линии HeLa CCL-2

Д.И. Водолажский¹, Д.С. Кутилин¹, А.А. Пушкин¹, Е.В. Вереникина¹, Х.А. Могушкова¹, О.И. Кум¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения РФ, Ростов-на-Дону
e-mail: k.denees@yandex.ru

Раково-тестикулярные антигены (РТА) являются одной из групп опухоль-ассоциированных антигенов. В зрелых соматических клетках экспрессия РТА практически отсутствует, и ее появление может служить молекулярным маркером малигнизации ткани. Иммунный ответ на РТА может быть активизирован с помощью генно-клеточных противоопухолевых вакцин. Однако иммунотерапия наиболее часто применяется в качестве дополнения к основным методам лечения опухолей — хирургическому лечению, радио- и химиотерапии. Доксорубин (DXR) в настоящее время продолжает использоваться в составе химиотерапии при раке шейки матки, при этом его эффекты на экспрессию генов РТА и результаты последующей иммунотерапии остаются не изученными. Поэтому целью нашего исследования стала оценка влияния разных концентраций доксорубина и времени экспозиции (культивирования клеток) на транскрипционный профиль РТА клеток HeLa CCL-2.

Материалы и методы. В работе использована культура клеток человека — рак шейки матки линии HeLa CCL-2. Культивирование клеток HeLa CCL-2 проводилось в 9 стерильных плоскодонных культуральных флаконах площадью 25 см² с адгезионной поверхностью и вентилируемыми крышками (Sarstedt, Германия). Инкубирование шло в условиях контролируемого 5% CO₂ и 95% влажности при 37 градусах по Цельсию в мультигазовом инкубаторе CB 150 (Binder, Германия). Культивирование клеток проводилось в среде RPMI-1640 (Биолот, Россия) с 10% фетальной телячьей сывороткой (Thermo Scientific hyclone, США) при концентрации гентамицина 50 мкг/мл и различными концентрациями доксорубина: 0 мкг/мл (контроль), 2 мкг/мл и 4 мкг/мл (по 3 флакона). Через 1, 5 и 24 часа культивирования клеточные линии снимались с подложки флакона и анализировались: подсчет количества живых и мертвых клеток, определение относительной экспрессии генетических локусов.

Суммарную РНК из образцов выделяли по методу Р. Chomczynski и N. Sacchi (2006). Для синтеза библиотеки кДНК использовали набор реагентов «РЕБЕРТА-Л» (Россия, «Интерлабсервис»). Праймеры разработали с использованием базы данных NCBI GenBank. Определение относительной экспрессии 17 генетических локусов (MAGE-A1, MAGE-A2, MAGE-A3, MAGE-A4, MAGE-B1, MAGE-B2, GAGE1, GAGE3, GAGE4, MAGE-C1, BAGE, CTAG-1B, XAGE3, NY-ESO1, SSX2, SYCP1, PRAME1) проводили методом Real-Time qPCR (референсный ген — GAPDH) на термоциклере Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, USA). Статистический анализ проводили с использованием двухфакторного дисперсионного анализа с повторениями (оценивалось влияние факторов А-время культивирования и Б — концентрация доксорубина), а также Post Hoc теста (тест Newman-Keuls) в программе Statistica 8.0 (StatSoft Inc).

Результаты. В ходе исследования установлено, что факторы времени инкубации клеток и концентрации DXR вместе взяты статистически достоверно ($p < 0,005$) влияют на экспрессию 13 из 17 (77%) исследованных генов: MAGEA1, MAGEA3, MAGEA4, MAGEB1, MAGEB2, GAGE1, GAGE3, BAGE, CTAG1B, XAGE3, NY-ESO1, PRAME1 и SYCP1. При этом факторы времени инкубации клеток и концентрация DXR статистически достоверно не влияли на экспрессию генов SSX2, MAGEA2, GAGE4 и MAGEC1, концентрация DXR отдельно взятая статистически достоверно не влияет на экспрессию генетических локусов MAGEB1 и MAGEB2 (влияет фактор времени инкубации, $p < 0,05$), а фактор времени инкубации не влияет на экспрессию гена PRAME1 (влияет фактор концентрации DXR, $p < 0,05$).

Выполненное с использованием теста Newman-Keuls попарное сравнение 9 групп по 2 факторам для каждого гена РТА, выявило следующие статистически значимые отличия для $p < 0,002$: 1. Относительно контроля (среда без доксорубина) через 1 час культивирования обнаружено повышение экспрессии MAGEA1, MAGEA4, MAGEA3 и SYCP1 (2 мкг/мл), NY-ESO1 (2 и 4 мкг/мл доксорубина), а также подавление экспрессии генов GAGE1 и BAGE (2 мкг/мл доксорубина). 2. Относительно контроля через 5 часов культивирования обнаружена пониженная экспрессия BAGE (2 и 4 мкг/мл доксорубина), относительно контроля через 24 часа культивирования обнаружена сниженная экспрессия GAGE1 (2 и 4 мкг/мл), BAGE (2 мкг/мл) и повышенная экспрессия гена XAGE3 (2 и 4 мкг/мл). 3. Относительно точки 1 час культивирования с доксорубином разной концентрации обнаружено снижение экспрессии MAGEA1, MAGEA4, MAGEA3, MAGEB1 (2 мкг/мл), MAGEB2 (4 мкг/мл), BAGE и SYCP1 (2 мкг/мл) через 5 часов культивирования, MAGEA1, MAGEA4, MAGEA3, MAGEB1 (2 мкг/мл), MAGEB2 (4 мкг/мл), BAGE и SYCP1 (2 мкг/мл) через 24 часа культивирования. 4. Относительно точки 1 час культивирования с доксорубином разной концентрации обнаружено повышение экспрессии GAGE1 (2 мкг/мл) через 24 часа, GAGE3 (2 мкг/мл) через 5 и 24 часа, XAGE3 (2 и 4 мкг/мл) через 24 часа культивирования.

Закключение. Существенное влияние на экспрессию генов клеточной линии HeLa CCL-2 MAGEA1, MAGEA3, MAGEA4, MAGEB1, MAGEB2, GAGE1, GAGE3, BAGE, CTAG1B, XAGE3, NY-ESO1, PRAME1 и SYCP1 оказывает время культивирования и концентрация доксорубина. На экспрессию РТА генов SSX2, MAGEA2, GAGE4 и MAGEC1 клеточной линии HeLa CCL-2 эти факторы существенного влияния не оказывали, что может позволить рекомендовать данные РТА в качестве мишени для иммунотерапии. Полученные данные также позволили сформировать следующие группы РТА: 1) повышающие экспрессию под воздействием доксорубина (MAGEA1, MAGEA4, NY-ESO1, MAGEA3, SYCP1, XAGE3); 2) снижающие экспрессию под воздействием доксорубина (GAGE1 и BAGE). Эти результаты имеют важное значение для проведения иммунотерапии, в частности, для создания и применения дендритно-клеточных вакцин.

Влияние экстракта аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.) на экспрессию маркера пролиферации ki67 и маркера апоптоза p53 в перевиваемом раке почки (РА) лабораторных крыс

Н.А. Наволокин¹, Д.А. Мудрак¹, Н.В. Полуконова¹, А.Б. Бучарская¹, Г.Н. Маслякова¹

Место работы: ¹ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России

e-mail: nik-navolokin@yandex.ru

Введение. На сегодняшний день не создано ни одного противоопухолевого препарата, который был бы безопасен в рекомендуемых дозах и не имел бы ограничений для использования. Особое внимание уделяется созданию лекарственных средств растительного происхождения с минимальными побочными эффектами [Е.Д. Гольдберг, 2008].

Цель. В экспериментах in vivo исследовать на примере перевитого рак почки влияние флавоноидсодержащего экстракта аврана на маркер пролиферации ki67 и маркер апоптоза p53.

Материалы и методы. Использованы водные раствор экстракта аврана лекарственного, полученного нами авторским способом [Патент РФ 2482863].

В эксперименте было использовано 30 самцов белых крыс линии Вистар, массой 150 ± 50 г, которым перевели подкожно в области лопатки по 0,5 мл 25% опухолевой взвеси рака почки РА. Первая и вторая группы — опытные, крысы получали экстракт аврана либо перорально, либо внутримышечно в дозе 110 мг/кг. Третью группу — сравнения, составили животные с перевиваемым раком, но без воздействия. В опытных группах через 72 ч после перевивки вводили ежедневно экстракт в течение двух недель, после чего всех животных выводили из эксперимента и производили забор образцов ткани опухоли. Применяли стандартные морфологические методы, окраску по Браше, иммуногистохимические маркеры Ki67 и p53. Использован статистический критерий Крамера-Уэлча (Т).

Результаты. В конце эксперимента объем опухоли в группе с внутримышечным введением аврана на 40% меньше ($T \geq 1,96$), чем в группе сравнения. При пероральном ведении экстракта аврана объем опухоли был на 23% меньше ($T \geq 1,96$), чем в группе сравнения. Индекс торможения по массе опухоли составил 71% для перорального введения и 73% для внутримышечного пути введения.

При гистологическом исследовании в ткани опухоли под действием аврана наблюдали обширные зоны некроза и апоптотные тельца. При окраске по Браше отмечали уменьшение экспрессии ядерной РНК в ткани опухоли при обоих путях введения.

В группе без воздействия положительную экспрессию дал маркер пролиферации Ki67 и при обоих путях введения экстракта аврана экспрессия отсутствовала. Маркер p53 показал высокую экспрессию при обоих путях введения экстракта и отсутствие ее в группе сравнения, что говорит о запуске апоптоза в клетках рака почки.

Заключение. Таким образом, отмечается выраженный патоморфоз рака почки под влиянием экстракта аврана и наиболее эффективен при внутримышечном введении, за счет снижения пролиферативной активности и активации апоптоза.

Еюногастропластика при раке желудка: функциональная оценка

И.Б. Уваров¹, И.А. Вербицкий¹, С.Н. Дербенев¹

Место работы: ¹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1», г. Краснодар, Россия
e-mail: uvarovivan@yandex.ru

Цель. Сравнительная оценка функциональных результатов гастрэктомии (ГЭ) в зависимости от варианта эзофаго-энтероанастомоза (ЭЭА) и схемы восстановления непрерывности пищеварительного тракта.

Материалы и методы. В исследование включили 133 пациента, в перенесших ГЭ, в сроки более 12 мес. после операции. Пациентов разделили на группы в зависимости от варианта ЭЭА и схемы восстановления непрерывности ЖКТ. I группа — (n=83) с арефлюксным концево-петлевым ЭЭА (КПЭЭА); группа разделена на 3 подгруппы: Ia — без включения ДПК (n=27), Ib — еюногастропластика (ЕГП) с включением ДПК и частичным шунтированием дуоденального пассажа (n=41), Ic — ЕГП с полным включением ДПК (n=15). II группа — (n=32) — с ЭЭА конец в бок. III группа — (n=18) — с ЭЭА по Ру. Оценивали наличие и степень тяжести демпинг-синдрома (ДС), рефлюкс-эзофагита (РЭ).

Результаты. ДС зарегистрирован у 16 пациентов I группы (19,2%), 17 — II группы (53,1%) и 7 — III группы (38,9%) (PI-II <0,001; PI-III <0,05). В подгруппе Ia ДС отмечен у 11 (40,7%), в подгруппе Ib и Ic — у 4 (9,7%) и 1 (6,7%) (P Ib — II;

Ib — III; Ic — II; Ic — III <0,001). ДС тяжелой степени у больных с включением в пассаж ДПК не отмечался, средней степени тяжести — у 4 (14,8%) в Ia, у 1 (2,4%) в Ib подгруппе (P Ia — Ib <0,05) и ни в одном случае — в подгруппе Ic (P Ia — Ic <0,05). В целом в I группе ДС тяжелой степени отмечен у 2 (2,4%), во II группе у 5 (15,6%), в III — у 3 (16,7%) (PI-II; I-III <0,05).

Изжога, как симптом РЭ, выявлена у 4 (4,8%) в I группе, при этом у 3 симптом имел слабую выраженность, а у 1 — умеренную, различий по подгр. не отмечено. В группе II частота выявления изжоги составила 62,0% (PI-II <0,001). В III группе изжога слабой и умеренной ст. наблюдалась у 3 (16,7%) (PII-III <0,001). При эндоскопической оценке слизистой оболочки пищевода в I группе явления РЭ выявлены у 7 (8,4%), у 5 из них (6,0%) носили характер катарального. В группе II эрозивный РЭ имел место в 37,5% случаев, катаральный — в 18,8%, язвенный — в 6,3%. В III группе катаральный РЭ зарегистрирован у 4 (22,2%), эрозивный — у 2 (11,1%).

Заключение. Частота и тяжесть клинических и эндоскопических проявлений РЭ в отдаленные сроки после ГЭ зависят от конструкции ЭЭА. Включение в пассаж пищи ДПК при ЕГП способствует уменьшению частоты и тяжести ДС. Выполнение ЕГП с частичным (по типу double tract) или полным включением в пассаж ДПК показано у пациентов с потенциально благоприятным клиническим прогнозом заболевания.

Опыт применения системы «наноож» при нерезектабельном нематастатическом раке поджелудочной железы

Ю.И. Патютко¹, А.Н. Поляков¹, Н.Е. Кудашкин¹, Д.В. Подлужный¹

Место работы: ¹Отделение хирургическое №7 Федерального Государственного Бюджетного учреждения «Российский онкологический Научный центр имени Н.Н. Блохина» Министрства здравоохранения Российской Федерации, Москва
e-mail: dr.alexpr@gmail.com

Цель. Улучшить результаты лечения больных местнораспространенным нерезектабельным раком поджелудочной железы.

Материалы и методы. С февраля 2015 года по июнь 2017 выполнено 6 необратимых электропораций нерезектабельных опухолей поджелудочной железы, одна из них — в сочетании с паллиативной гастропанкреатодуоденальной резекцией. Средний возраст — 58 лет (41—68 лет). Обязательное условие — морфологическое подтверждение диагноза. Всем больным проведена предоперационная химиотерапия. В одном случае в результате индукционной терапии достигнут частичный ответ, в пяти — стабилизация по данным лучевых методов диагностики, но в двух из них отмечено значимое снижение уровня опухолевых маркеров.

Средний размер опухоли, по данным лучевой диагностики, до индукционной терапии составил 48,5 мм, перед электропорацией 41,7 мм. Количество обработанных полей — от 1 до 5 (в среднем 2,3). Подвергнуть электропорации весь опухолевый инфильтрат удалось 5 пациентам (83,3%). Послеоперационная химиотерапия с использованием гемцитабина — 6 курсов — проведена 2 пациентам. Результаты осложнения отмечены у двух больных (33,3%). Одна пациентка (16,7%) умерла на 21 день от панкреонекроза.

Результаты. Осложнения отмечены у двух больных (33,3%). Одна пациентка (16,7%) умерла на 21 день от панкреоне-

кроза с формированием парапанкреатических абсцессов. На аутопсии: в области электропорации — склеротические изменения, без опухолевых клеток. Еще у одного пациента диагностированы очаги деструкции в зоне воздействия, осуществлена санация под контролем эндоскопического ультразвукового исследования. В разные сроки наблюдения (1, 3, 4 и 12 месяцев) живы четверо пациентов — без прогрессирования заболевания. Одна больная умерла через 13 месяцев от прогрессирования заболевания.

Заключение. Необратимая электропорация — одно из немногих эффективных средств локального воздействия при нерезектабельных местнораспространенных опухолях поджелудочной железы. Для улучшения результатов лечения целесообразно сочетать метод с периоперационной химиотерапией и лучевой терапией.

Современная тактика при множественных опухолях, обусловленных синдромом von Hippel-Lindau. Особенности хирургии поджелудочной железы

В. Егоров¹, Р. Петров¹, Д. Бельцевич²

Место работы: ¹ГКБ им. братьев Бахрушиных ДЗ г. Москвы;

²Эндокринологический научный центр, Москва, Россия

e-mail: egorov12333@gmail.com

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

Цель. Оценить результаты наблюдения и резекций поджелудочной железы у 15 пациентов с VHL.

Метод. Проспективный анализ наблюдений из базы данных ГКБ им. братьев Бахрушиных (2013—16).

Результаты. Пятнадцать пациентов с VHL находились под наблюдением в связи с опухолями ПЖ. Десять продолжают наблюдаться согласно современной концепции лечения больных с VHL в связи с размерами пНЭО, не достигших критического уровня.

Пяти пациентам выполнены резекции поджелудочной железы:

1. Тотальная дуоденопанкреатэктомия по поводу пНЭО головки и хвоста ПЖ, на фоне ее тотального поражения серозными цистаденомами различного размера у женщины, 54 лет, которой 6 лет до этого была выполнена правосторонняя нефрэктомия по поводу светлоклеточного рака. Пациента умерла через 8 месяцев после операции от диссеминации рака почки;
2. Пациентке 45 лет с множественными гемангиобластомами мозжечка и спинного мозга, пНЭО в головке и хвосте ПЖ, 5 лет после правосторонней адреналэктомии по поводу феохромоцитомы, была выполнена центрсохраняющая резекция ПЖ и левосторонняя адреналэктомия по поводу феохромоцитомы. Неосложненный послеоперационный период
3. Мужчина 47 лет с множественными гемангиобластомами спинного мозга, большими пНЭО (5-6 см) в головке ПЖ, 10 лет после двухсторонней адреналэктомии по поводу феохромоцитомы был успешно излечен посредством ПДР и резекции тела ПЖ.
4. 28-летний мужчина с множественными гепангиобластомами спинного мозга, 5 лет после двухсторонней адреналэктомии по поводу феохромоцитомы и 1 год после резекции правой почки по поводу рака, был успешно излечен от пНЭО хвоста ПЖ посредством дистальной резекции

ПЖ. Все пациенты были выписаны и трое из них функциональны, работают и полностью компенсированы.

5. У пациентки 33 лет, перенесшей ранее удаление гемангиобластомы головного мозга, обследование обнаружило три нейроэндокринных опухоли поджелудочной железы на фоне тотального поражения железы серозными цистаденомами, три фокуса рака правой почки, один фокус рака — в левой почке, феохромоцитомы левого надпочечника. Ей одновременно было выполнена левосторонняя адреналэктомия, корпорокаудальная резекция ПЖ с сохранением селезенки, тройная резекция правой почки и резекция левой почки.

Заключение. Своевременная и максимально паренхимосохраняющая резекция ПЖ является операцией выбора при пНЭО на фоне VHL. Обширные резекции ПЖ — исключительная процедура при этом заболевании.

Как сохранить кровоснабжение печени и селезенки, не прибегая к реконструкции артерий, при опухолях тела — хвоста поджелудочной железы. Опыт 21 операции Appleby и 30 операций Sutherland- Warsaw

В.И. Егоров, Р.В. Петров, Н.С. Старостина, К.А. Дмитриева, Ю.А. Журина¹

Место работы: ¹ГКБ им. братьев Бахрушиных ДЗ г. Москвы;

²Московский клинический научный центр; ³Городская клиническая больница №29, г. Москва

e-mail: egorov12333@gmail.com

Введение. Ряд резекций поджелудочной железы (ПЖ) могут быть выполнены с сохранением кровоснабжения паренхиматозных органов после иссечения основных источников их артериального кровоснабжения: сохранение селезенки при тотальной дуоденопанкреатэктомии и дистальной резекции ПЖ с резекцией селезеночных сосудов (операции Sutherland — Warsaw) или сохранение артериального кровоснабжения печени и желудка при дистальной резекции ПЖ с резекцией чревного ствола (ДРПЖ РЧС, modified Appleby).

Определение интенсивности коллатерального артериального кровотока (ИКАК) облегчает предоперационное планирование и интраоперационные решения. Определение основной коллатерали и рисков, связанных с ее повреждением важны при первичных и повторных операций в отдаленные сроки после удаления основной магистрали.

Пациенты и методы. С помощью интраоперационного УЗИ, КТ и КТ-ангиографии до, во время и после 21 ДРПЖ РЧС и 30 операций Sutherland-Warsaw определялись артериальный кровоток в паренхиме печени и селезенки, тип артериальной архитектуры и диаметры основных артерий целиако-мезентериального бассейна. На основе полученных данных определялась необходимость в артериальной реконструкции и рассчитывалась степень изменения интенсивности кровотока по коллатеральным артериям.

Результаты. У пациентов, перенесших ДРПЖ РЧС, во всех случаях определялся артериальный кровоток в паренхиме печени после пережатия ОПА. В 72% случаев определялся классический тип артериальной архитектуры. У 90% панкреатодуоденальные аркады не выявлялись до операции.

Во всех случаях отмечено увеличение ИКАК через нижнюю (ие) панкреатодуоденальную (ные) артерию (и) в 2,2—8 раз, через гастродуоденальную — во всех случаях (в 1,76—5,28 раза), кроме двух.

Заключение. Интраоперационное УЗИ позволяет принять решение о необходимости артериальной реконструкции

при резекции артерий при дистальной резекции ПЖ. Расчет ИКАК позволяет объяснить почему не имеют смысла предоперационная эмболизация общей печеночной артерии и стентирование аорты перед ДРПЖ РЧС, и почему нельзя рассчитывать на коллатеральный кровоток через короткие желудочные артерии после операции Sutherland -Warshaw

Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с метастазами колоректального рака в печень

И.Б. Уваров¹, И.А. Головин¹

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

e-mail: uvarovivan@yandex.ru

Цель. Оценка непосредственных и отдаленных результатов резекций печени у пациентов с метастазами колоректального рака (МКРР) в печень.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ хирургического лечения 139 пациентов с МКРР, оперированных в период 2007—2016 гг. В зависимости от объема резекции пациентов разделили на 2 группы: I группа (65 человек), которым выполнены обширные анатомические резекции печени — правосторонняя гемигепатэктомия — 38, левосторонняя гемигепатэктомия — 27 больных; II группа (74 пациента), которым выполнены ограниченные резекции в объеме удаления сегмента или атипичной (неанатомической) резекции печени. Группы не имели статистически значимых отличий по полу и возрасту. Статистическая обработка данных проведена с применением пакета Statistica 6.0, кумулятивную выживаемость оценивали методом Каплана-Майера, сравнение кривых выживаемости — с помощью Log-Rank теста, уровень статистической значимости считался достоверным при $p < 0,05$.

Результаты. Анализ непосредственных результатов операций показал отсутствие существенных различий между группами в длительности послеоперационного нахождения пациента в стационаре (14,4 дней в I, и 14,1 дней — во II группе). Послеоперационные осложнения развились у 8 (12,3%) пациентов I группы и у 2 (2,7%) во II группе, разница статистически значима ($p = 0,029$). В группе I зарегистрированы: ТЭЛА (1), острая печеночно-почечная недостаточность (2), желчный перитонит (1), поддиафрагмальный абсцесс (1), наружный желчный свищ (3). Среди пациентов II группы в 1 случае развился поддиафрагмальный абсцесс, в 1 — наружный желчный свищ. Летальные исходы имели место у 3 больных I группы (4,6%), среди пациентов II группы летальных исходов не было (0%) ($p = 0,061$).

Хотя различия в послеоперационной летальности не достигают границы статистической значимости, прослеживается отчетливая тенденция к ее более высокому уровню в группе I, на фоне большей частоты и тяжести осложнений по сравнению с группой II. Проведен анализ отдаленных результатов лечения в зависимости от объема операции. Медиана выживаемости пациентов I группы составила 36,9 месяцев, II группы — 32,8 месяцев, разница статистически не значима ($p = 0,709$). Кумулятивная 3-летняя выживаемость пациентов I группы составила 48,1%, II группы — 49,3%; 5-летняя 36,1% и 33,9% соответственно, разница показателей статистически не значима.

Заключение. Обширные резекции печени характеризуются большей частотой и тяжестью послеоперационных ослож-

нений и тенденцией к более высокой летальности по сравнению с ограниченными резекциями. Отдаленные результаты обширных и ограниченных резекций не имеют существенных различий, что позволяет считать выполнение ограниченных резекций (при соответствующих анатомических условиях) приемлемым методом хирургического лечения у пациентов с МКРР.

Малоинвазивный метод операций при раке желудка экономически и клинически более оправдан, чем традиционный

П.С. Лесик¹, А.А. Пашаев¹, С.П. Сутурин¹, В.В. Птапский¹, Д.В. Базин¹

Место работы: ¹Филиал №3 ФГБУ «ЗЦВКГ им А.А. Вишневского» Минобороны РФ, г. Одинцово.

e-mail: pavel-lesik@rambler.ru

Цель. Изучить эффективность лапароскопических операций при раке желудка.

Материалы и методы. В госпитале выполнено 41 эндовидео-хирургическая операция из 170, включая традиционные. Лапароскопических гастрэктомий выполнено — 24, субтотальных резекций желудка с лимфодиссекцией по D2-17. Мужчин было — 26, женщин — 15. Возраст оперируемых колебался от 32 до 79 лет. Сопутствующую патологию имели 90% больных с раком желудка, в том числе 43,6% были с ИБС, 30% — с гипертонической болезнью, 19,9% — с анемией, 18,8% — с язвенным анамнезом, у 8,3% имелся другой онкологический анамнез.

Области поражения: рак кардии — 22,3%, тела желудка — 47%, выходного отдела желудка — у 30,7% больных. Из числа оперированных: 45% были с 1 «б» 2 стадией (T2N0M0), 40% — с 3 «а» стадией (T3N0M0) и 15% — с 3 «б» стадией (T4N0M0). Больных с отдаленными метастазами не было. Гистологическое заключение наблюдалось: перстневидно-клеточный рак у 32,5%, аденокарцинома у 60,4%, скирр у 3,2%, карциноид у 3% больных. Подготовка к лапароскопическим вмешательствам не отличалась от «традиционных». Операции проводились по общепринятой методике.

Результаты. Сроки операций составляли от 480 минут (в начале отработки приемов) до 280 мин в настоящее время, и при традиционном в среднем 280 минут. Имели место интраоперационные технические осложнения в виде кровотечения из линии степлерного эзофагоэнтероанастомоза, выполненного аппаратом ENDO GIA 60, остановившееся самостоятельно и нестыковка головки механического циркулярного сшивающего аппарата EEAOrYI 25, потребовавшего конверсии и открытого аппаратного шва.

Послеоперационная летальность составила 2,5% по сравнению с 10% при традиционных. Уменьшение расходов на послеоперационное ведение больных покрывает расходы на амортизацию аппаратуры и инструментов. Послеоперационный период составил при лапароскопических операциях 14 дней, а при традиционных — 20 дней. Средняя стоимость традиционной гастрэктомии в госпитале составила 36 332 рубля, а лапароскопической — 34 500 рублей, лапароскопической субтотальной резекции желудка — 29 400 рублей, традиционной — 23 660 рублей.

В среднем за 6 лет использования метода при раке желудка средний койко-день снизился на 8,8 дня, без внедрения ФАСТ ТРАК хирургии.

Заключение. По нашим данным при финансовом учете всего периода реабилитации больного и оценки качества жизни,

лапароскопические операции более экономичны, чем традиционные.

Нейроэндокринные новообразования поджелудочной железы высокой степени злокачественности (Grade 3, VO3): тактика и прогноз

Д.В. Подлужный¹, О.Н. Соловьева¹, В.В. Делекторская¹, Ю.И. Патютко¹

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

e-mail: olesya.soloveva.1983@inbox.ru

Цель. Оценить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения пациентов нейроэндокринными новообразованиями поджелудочной железы высокой степени злокачественности (Grade 3, VO3).

Материалы и методы. Представлены результаты лечения 20 пациентов с нейроэндокринными новообразованиями поджелудочной железы высокой степени злокачественности (НЭН ПЖ G3). По результатам планового морфологического изучения материала выполнялось иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с целью верификации гистологического диагноза, а также определения степени злокачественности НЭН ПЖ (G) и индекса пролиферации опухолевых клеток Ki-67.

Результаты. Представлены 20 больных: мужчин — 11 (55%), женщин — 9 (45%), средний возраст составил 45 лет (18–78). Локализация НЭН ПЖ: в головке — 6 (30%) пациентов, в теле и хвосте — у 13 (65%) пациентов, мультицентричный рост — 1 пациент (5%). Локализованные формы заболевания диагностированы у 6 (30%) пациентов, метастазы в печени, наряду с первичной опухолью поджелудочной железы, выявлены у 8 (40%) пациентов. Выполнены следующие операции: дистальная резекция поджелудочной железы со спленэктомией — 13 (65%) пациентов. Гастропанкреатодуоденальная резекция — 5 (25%) пациента.

Панкреатэктомию с резекцией магистральных сосудов произведена 2 (5%) пациентам, в одном случае в связи с позитивным краем резекции. Комбинированные операции выполнены 6 (30%) пациентам. Синхронные метастазы диагностированы у 12 пациентов (60%). Послеоперационные осложнения — 7 пациентов (35%). Послеоперационная летальность составила 0%. Прогрессирование заболевания в отдаленные сроки отмечено у 9 (45%) пациентов. Высокодифференцированная гистологическая структура опухоли диагностирована в 14 случаях (НЭО), а низкодифференцированная — в 6 наблюдениях (НЭР).

Показатели общей выживаемости после хирургического лечения всей группы НЭН ПЖ (n=20) составили: 1-летняя — 88,4%, 5-летняя — 56,1%. Медиана безрецидивной выживаемости равна 8 месяцам. Показатели общей выживаемости больных НЭО G3 (n=14) поджелудочной железы после хирургического лечения составили: 1-летняя — 92%, 5-летняя — 59,8%. Показатели общей выживаемости в группе НЭР (n=6): 1-летняя — 80%, 5-летняя — 40%.

Заключение. Результаты хирургического лечения больных НЭН ПЖ, полученные в нашем исследовании, несмотря на крайнюю агрессивность и гетерогенность группы, обусловили приемлемые показатели отдаленной выживаемости больных НЭН G3: 5-летняя — 56,1%.

Прогностическая значимость интегрального метода оценки состояния системы гемостаза у пациентов со злокачественными новообразованиями печени

Л.М. Шишло¹, В.И. Прохорова¹, Л.А. Зайцева¹

Место работы: ¹Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова, Минск, Беларусь

e-mail: lshishlo@rambler.ru

Цель. Оценка возможности использования интегрального метода ротационной тромбоэластометрии (ROTEM) для прогнозирования высокого риска интраоперационной кровопотери при хирургическом лечении злокачественных новообразований печени.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили данные о 50 пациентах с первичными и метастатическими злокачественными новообразованиями печени в возрасте от 47 до 73 (57,2±10,0) лет. Группу контроля составили 20 клинически здоровых лиц. Для диагностики патологических состояний гемостаза использовали четыре теста ROTEM: INTEM, EXTEM, FIBTEM и APTEM. Исследования проводились до операции. Полученные данные обработаны непараметрическими методами статистического анализа.

Результаты. В основном (72,0% случаев) кровотечения во время операции носили легкую степень тяжести. Интраоперационные кровотечения более 500 мл наблюдались у 14 пациентов: у шести — средней степени тяжести в объеме 691,7,5±128,1 мл, у двух — тяжелые в среднем объеме 1250,0±70,0 мл, у шести — массивные в среднем объеме 2450,0±1089,5 мл. Состояние «гиперкоагуляционной настроженности» выявлено у 33,0% пациентов, о чем свидетельствовало уменьшение времени образования сгустка CFT (p=0,024) в тесте EXTEM, повышение параметров плотности сгустка в разное время A10–25 (p<0,019) и максимальной плотности сгустка MCF (p<0,020) в тестах INTEM, EXTEM и FIBTEM по сравнению со здоровыми донорами.

Наблюдалось одновременное проявление тенденции к гиперфибринолизису у 18,0% пациентов, что проявлялось в повышении параметра максимального лизиса сгустка ML в тесте EXTEM в сравнении с контролем (p=0,005). При проведении анализа дооперационных значений показателей ROTEM в зависимости от объема интраоперационной кровопотери выявлена статистически значимая гипокоагуляционная направленность изменений свертывающей системы крови в группе пациентов с интраоперационной кровопотерей более 500 мл по показателям CFT (p<0,020) в тестах INTEM и EXTEM, по показателям A10–A25 (p<0,020), MCF (p<0,020) в тестах INTEM, EXTEM и FIBTEM.

Заключение. Дооперационные нарушения системы гемостаза, как гипо-, так и гиперкоагуляционной направленности, имели до 33,0% пациентов со злокачественными новообразованиями печени. Выявленная склонность к структурной и хронометрической гипокоагуляции в группе пациентов с интраоперационной кровопотерей более 500 мл позволяет использовать интегральный метод оценки гемостаза ROTEM для оценки прогноза геморрагических интраоперационных осложнений.

Применение d3 лимфодиссекции у больных раком правой половины ободочной кишки

В.Х. Башев^{1,2}, М.Г. Мутык², В.В. Балабан^{1,2}

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

Актуальность. На сегодняшний день проводятся несколько рандомизированных исследований, которые сравнивают объем лимфодиссекции D2 и D3 для рака правой половины толстой кишки. Несмотря на это в мире не выработана единая тактика хирургического лечения опухолей данной локализации.

Цель. Оценить непосредственные результаты лечения больных раком правых отделов ободочной кишки, подвергшихся гемиколонэктомии справа с D3 лимфодиссекцией и полной мезокolonэктомии.

Материалы и методы. Проанализированы непосредственные результаты использования гемиколонэктомии справа с D3 лимфодиссекцией и полной мезокolonэктомией при злокачественных опухолях правых отделов ободочной кишки у 24 пациентов.

Результаты. Полученные результаты анализа 24 гемиколонэктомий справа с D3 лимфодиссекцией и полной мезокolonэктомией позволяют оценить методику операции, как достаточное эффективное вмешательство, дающее возможность удаления значительно большего количества лимфатических узлов. Среднее количество полученных лимфоузлов на одного пациента равнялось 40. После анализа полученных данных патогистологического заключения выяснилось, что наличие метастазов в лимфатических узлах вообще выявилось в 52,2%. Наличие метастазов в апикальных лимфоузлах выявилось в 14,0%. В ближайшем послеоперационном периоде каких либо клинически значимых осложнений не возникло. Однако у пяти пациентов отмечалась незначительная лимфорея, еще у двух пациента наблюдалось воспаление послеоперационной раны передней брюшной стенки. Все осложнения относятся к I степени согласно классификации хирургических осложнений Clavien-Dindo. Летальных случаев зарегистрировано не было. Более полная лимфодиссекция обеспечивает радикализм операции и позволяет надеяться на лучшую пятилетнюю выживаемость среди пациентов, страдающих раком правых отделов ободочной кишки.

Выводы. Использование гемиколонэктомии справа с D3 лимфодиссекцией и полной мезокolonэктомией позволяет эффективно выполнять качественную лимфодиссекцию и резецировать кишку в эмбриональных слоях, удовлетворяя все требования онкологической операции без ущерба непосредственных результатов.

Роль маркеров апоптоза в прогрессировании рака пищевода

О.И. Ким¹, И.А. Новикова¹, Е.Ю. Златник¹, Е.Н. Колесников¹, Е.П. Ульянова¹, А.Л. Базаев¹, О.Г. Шульгина¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, г. Ростов-на-Дону, Россия

e-mail: iftrnloi@yandex.ru

Цель. Изучить экспрессию p53, bcl-2 при раке пищевода и оценить возможность их использования для прогнозирования течения злокачественного процесса.

Материалы и методы. Исследование проведено в ткани плоскоклеточного рака пищевода больных в возрасте от 33 до 74 лет, II—III стадии. По клиническому течению больные были разделены на группы с коротким периодом до прогрессирования в 180 дней (11 больных), средним периодом в 360 дней (8 больных) и длительным в 540 дней и выше (11 больных). Иммуногистохимическое исследование проводили на срезах с парафиновых блоков. В работе использовали первичные мышиные моноклональные антитела p53, bcl-2. Окрашивание проводили с использованием автостейнера

Thermo Scientific. Для визуализации иммуногистохимической реакции использовали систему детекции Reveal Polyvalent HRP-DAB Detection System. Опухоль считали положительной по p53, если было окрашено более 25% ядер опухолевых клеток и положительной по bcl-2 при наличии цитоплазматического окрашивания более 25% опухолевых клеток.

Результаты. Нами выявлено снижение частоты p53+ экспрессии и повышение bcl-2+ экспрессии с увеличением длительности периода до прогрессирования. Обращает на себя внимание повышение в 1,1 и 1,5 раза частоты позитивной экспрессии p53+ от 180 дня к 360, и от 180 к 540 дню до прогрессирования. При этом в 1,4 раза чаще отмечалась позитивная экспрессия p53+ в сравнении между 360 и 540 днями до прогрессирования заболевания. Максимальные значения позитивной экспрессии bcl-2 выявлены у больных с длительностью периода до прогрессирования в 540 дней, данный показатель в 1,2 и 1,4 раза превышал аналогичный в группе 360 и 180 дней до прогрессирования соответственно.

Сравнительный анализ средних значений экспрессии исследованных маркеров выявил достоверное снижение доли p53+ клеток у больных с увеличением длительности периода до прогрессирования, в 1,5 раза с 180 дней до 360, и 2,2 раза с 180 до 540 дней до прогрессирования ($p \leq 0,05$). При этом доля p53+ клеток у больных в период 360 дней до прогрессирования превышала аналогичный показатель в группе 540 дней в 1,5 раза. Максимальное среднее содержание bcl-2+ клеток в опухоли пищевода отмечено у больных с периодом до прогрессирования в 540 дней, что достоверно значимо превышало показатель bcl-2+ клеток короткого периода до прогрессирования в 180 дней в 2,8 раза ($p \leq 0,05$). В 2,3 раза достоверно снижалось среднее содержание bcl-2+ клеток в опухоли с увеличением времени до прогрессирования с 180 до 360 дней ($p \leq 0,05$). Достоверной разницы значений экспрессии bcl-2 между 360 и 540 днями до прогрессирования нами выявлено не было.

Заключение. Проведенное ИГХ исследование выявило некоторые различия в частоте встречаемости и экспрессии молекулярно-биологических маркеров, контролирующих апоптоз в зависимости от различной длительности периода до прогрессирования. Выявленные различия экспрессии p53, bcl-2 в ткани плоскоклеточного рака пищевода могут быть использованы для прогнозирования течения опухолевого процесса и прогрессирования в ранние или отдаленные сроки.

Особенности локального иммунитета при раке пищевода в зависимости от поражения региональных лимфатических узлов

О.И. Ким¹, Е.Ю. Златник¹, А.Л. Базаев¹, И.А. Новикова¹, О.Н. Селютина¹, Е.Н. Колесников¹, В.С. Трифанов¹, С.В. Самаянц¹, М.А. Кожушко¹

Место работы: ¹ФГБУ РНИОИ МЗ РФ

e-mail: bazaev-adlan@mail.ru

Цель. Оценить параметры локального лимфоцитарного и цитокинового микроокружения у больных раком пищевода в зависимости от поражения региональных лимфатических узлов (ЛУ).

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 25 больных первично выявленным раком пищевода (6 женщин и 19 мужчин). Всем больным по показаниям было выполнено оперативное вмешательство. Стандартно выполняли двухзональную лимфодиссекцию. Химиолучевое лечение не проводилось.

Период наблюдения составил от 6 до 18 месяцев. При отсутствии регионарных метастазов (N0) прогрессирование заболевания отмечено у 38,5% больных. Самый ранний срок прогрессирования отмечен через 5,2 месяца, самый поздний — через 12,2 месяцев. При наличии регионарного метастазирования (N1-3) прогрессирование отмечено у 58,3% пациентов, оно возникло в сроки от 4,2 до 15,7 месяцев.

При гистологическом исследовании был выявлен плоскоклеточный рак: у 8 больных определялась G3 опухоль, у 12 — G2, у 5 — G1. Объектом изучения были фрагменты ткани опухоли, перитуморальной области (ПО) и линии резекции (ЛР). В гомогенатах тканевых образцов на проточном цитометре FACSCantoII (BD) изучали субпопуляционный состав лимфоцитов с панелью антител T-, B-, NK (CD45, CD3, CD4, CD8, CD19, CD16/56), содержание T-регуляторных (T-regs) клеток (CD4+CD25+CD127dim), DN- (CD3+CD4-CD8-) и NKT-лимфоцитов (CD3+CD16/56+). Результаты выражали в процентах от общего количества лимфоцитов, T-regs в процентах от CD3+CD4+ клеток. В тех же образцах оценивали удельное содержание ряда цитокинов (IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-10, TNF- α) с помощью ИФА метода, результаты выражали в пг/мл/г белка.

Результаты. Отмечен ряд различий факторов локального иммунитета при различном состоянии региональных ЛУ у больных с наличием или отсутствием прогрессирования заболевания после радикального хирургического лечения. Так, у больных без поражения ЛУ при прогрессировании процесса уровень DN-лимфоцитов в опухоли оказался статистически достоверно выше, чем у больных без прогрессирования ($10,1 \pm 2,3$ и $4,9 \pm 1,0\%$ соответственно, $p < 0,05$), сходные различия наблюдались в ПО ($12,9 \pm 2,6$ и $6,6 \pm 1,7\%$ соответственно, $p < 0,05$). Прогрессирование заболевания при поражении ЛУ характеризуется возрастанием уровня NKT-клеток в тканевых образцах, статистически достоверным для ЛР, по сравнению с больными без прогрессирования ($11,5 \pm 2,8$ и $4,7 \pm 0,6\%$ соответственно, $p < 0,05$). При отсутствии прогрессирования заболевания у больных с метастазированием в региональные ЛУ выявлен более низкий уровень NKT-клеток в перитуморальной зоне, чем у больных с непораженными ЛУ ($2,7 \pm 1,2$ и $6,9 \pm 1,4\%$ соответственно, $p < 0,05$).

При прогрессировании заболевания у больных с поражением ЛУ локальные факторы иммунитета характеризуются статистически достоверно более низким уровнем CD3+CD4+ лимфоцитов в ткани ЛР, при этом возрастание уровней DN-клеток и T regs во всех исследованных образцах тканей позволяет предположить перераспределение у таких больных лимфоцитов хелперно-индукторной субпопуляции в сторону T regs, обладающих иммуносупрессивным и ростостимулирующим действием.

Локальное содержание провоспалительных цитокинов в опухоли оказалось выше при наличии прогрессирования по сравнению с больными без прогрессирования только у больных с N (+) и было статистически достоверным только для IL-8, составляя $97,9 \pm 16,2$ и $57,4 \pm 5,6$ пг/мл/г белка соответственно, ($p < 0,05$); данный показатель был в 2 раза выше также в ткани ПО. При отсутствии поражения ЛУ статистически значимых различий цитокинового состава не отмечено.

Вывод. Таким образом, прогрессирование рака пищевода сопровождается углублением тканевого лимфоцитарного и цитокинового дисбаланса, особенно выраженного при наличии метастазирования в региональные ЛУ.

Оценка показателей выживаемости при злокачественных новообразованиях (ЗН) печени в Свердловской области

А.П. Шишков¹, В.В. Петкай¹

Место работы: ¹ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет»; ²ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (СООД)

e-mail: Chehov9@yandex.ru

Цель. Изучить показатели выживаемости больных с диагнозом ЗН печени в Свердловской области в зависимости от стадии, пола и возраста.

Материалы и методы. Нами проведен анализ данных, полученных из областного Канцер-регистра и базы данных ГБУЗ СО «СООД». Критерием отбора послужил установленный диагноз первичного ЗН печени (МКБ: C22) в 2013 и 2014 году.

Результаты. В 2013 и 2014 годах диагноз ЗН печени установлен у 275 и 313 больных соответственно, при этом в 75 (12,8%) и 94 (16%) случаях — посмертно. Отмечен рост числа заболевших на 4,4%. Также обращает на себя внимание большое число случаев посмертного установления диагнозов. Среди всех заболевших ЗН печени в 2013—2014 годах удельный вес женщин составил 48% (201 человек), а мужчин — 52% (218 человек). Отмечена закономерность, что с ростом стадии увеличивается число больных, особенно среди лиц старше 60 лет. Так, пациентов младше 60 лет в IV стадии было 51 (12%), а старше 60 лет — 141 (33,7%). 44,2% пациентов были живы более 6 месяцев после установления диагноза. Одногодичная выживаемость составила — 33,9%, двухгодичная — 27% и трехгодичная — 22,7%. Медиана выживаемости — 2,4 месяца.

Все больные моложе 60 лет с I и II стадией ЗН печени были живы более 6 месяцев. При III и IV стадиях худшим прогнозом обладали пациенты старше 60 лет и женщины. Среди посмертно выявленных больных мужчин было 53,8%, а женщин — 46,2%, преобладали лица старше 60 лет — 70,9%.

Заключение. Имеется равное распределение по полу среди заболевших ЗН печени. Худшим прогнозом в отношении выживаемости обладали возрастные пациенты, женщины, пациенты с III и IV стадиями. Отмечается большой удельный вес больных с диагнозом, установленным посмертно, особенно среди лиц мужского пола и старше 60 лет.

Маркеры системного воспаления как эффективный фактор прогноза течения метастатического рака желудка

Беляк Н.П., Кутукова С.И., Манихас Г.М., Жукова Н.В., Попова Н.В., Эрднеев С.П.

Место работы: СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

e-mail: dr.s.kutukova@gmail.com

Актуальность вопроса. Воспаление, по-видимому, является важным фактором канцерогенеза и прогрессирования многих видов злокачественных опухолей. Расчетное соотношение нейтрофилов к лимфоцитам в периферической крови (НЛИ — нейтрофильно-лимфоцитарный индекс), отношение тромбоцитов к лимфоцитам (ТЛИ — тромбоцитарно-лимфоцитарный индекс), С-реактивный белок (СРБ), лактатдегидрогеназа (ЛДГ), международное нормализованное отношение (МНО) можно оценивать и использовать как маркеры системного воспаления и прогностические показатели для многих целей: влияние на результаты выживаемости, рас-

пространенность заболевания: метастазы в лимфатические узлы и рецидивы, ответы на лечение при различных формах злокачественных новообразований.

Цель. Изучение базовых взаимосвязей между различными клиническими показателями крови (НЛИ, ТЛИ, СРБ, МНО, ЛДГ), а также определение их прогностической роли для пациентов с метастатическим раком желудка, подлежащих лекарственному лечению первой линии.

Материалы и методы. Потенциальные базовые воспалительные маркеры (тромбоциты, нейтрофилы, лимфоциты, отношение тромбоцитов-лимфоцитов, отношение нейтрофилов к лимфоцитам, сывороточный С-реактивный белок, сывороточные ЛДГ, МНО) ретроспективно проанализированы у 32 пациентов с метастатическим раком желудка (медиана возраста — 60, 50). Использован многофакторный анализ для определения прогностических факторов для общей выживаемости пациентов (ОВ). Исходные гематологические значения сравнивали с характеристиками опухоли и медианой времени выживаемости пациентов.

Результаты. Регрессионный анализ Кокса показал значительно более длительную общую выживаемость (24 мес. vs 11 мес.) у пациентов с: локализацией первичной опухоли в антральной части желудка (HR 0,45, 95% ДИ 0,25–0,80, $p=0,0065$); низким базовым уровнем лейкоцитов крови (HR 1,17, 95% ДИ 1,02–1,35, $p=0,0219$); низким базовым уровнем нейтрофилов крови (HR 1,69, ДИ 95% 1,02–1,34, $p=0,0251$). Уровень ЛДГ, СРБ, МНО не показал достоверной прогностической ценности для этой когорты пациентов. Метастатическое поражение брюшины также не оказывало существенного влияния на ОВ у пациентов с распространенным раком желудка. Пациенты с низким отношением тромбоцитов к лимфоцитам в исходном состоянии (HR 1004, 95% ДИ 10009–1,0072, $p=0,0125$) и низким (от 0 до 3,0) соотношением нейтрофилов и лимфоцитов (HR 1,8195 ДИ 1,09–2,99, $p=0,0212$) имели значительно более длительное время ОВ.

Выводы. Воспалительные гематологические маркеры могут быть простыми и полезными составляющими в прогнозе общей выживаемости пациентов диссеминированным раком желудка.

Математические модели прогнозирования непосредственных результатов лечения рака желудка

А.И. Ладур^{1,2}, А.Н. Заика^{1,2}, Б.П. Кондратюк¹, А.В. Глотов¹, М.Д. Кондаков¹, Аль Баргути Айман Ахед Абдел Джабер¹

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

Цель. Определить основные прогностические факторы непосредственных результатов гастрэктомий (ГЭ) у больных раком желудка.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили данные о 1435 больных, у которых выполнена ГЭ в Республиканском онкологическом центре им. Г.В. Бондаря (РОЦ) за 20-летний период. Из них мужчин было 954 (66,48±1,25%), женщин — 481 (33,52±1,25%). Средний возраст составил 58,6 года.

Результаты и их обсуждение. Из 1435 больных, у которых выполнена ГЭ, интраоперационные осложнения отмечены у 245 (17,1±1,0%). Создана модель прогнозирования риска возникновения интраоперационных осложнений. Из проведенного в рамках построенной логистической модели анализа следует, что риск возникновения интраопераци-

онных осложнений повышается ($p<0,001$) с увеличением числа резецированных органов и/или анатомических структур (ОШ=3,2; 95% ДИ 2,7–3,9). Послеоперационные осложнения имели место в 159 (11,1±0,8%) случаях. Для анализа риска возникновения послеоперационных осложнений использован метод построения математических моделей. Послеоперационная летальность составила 4,5±0,6%. Для проведения анализа риска летального исхода также использовали метод построения математических моделей. Из проведенного в рамках построенной логистической модели анализа следует, что риск летального исхода после проведения операции повышается ($p=0,029$) при наличии у больного осложнений опухолевого процесса до операции (ОШ=2,2; 95% ДИ 1,1–3,6). Риск летального исхода после проведения операции возрастает ($p=0,003$) также при наличии у больного сопутствующих заболеваний (ОШ=2,2; 95% ДИ 1,3–3,7). Также установлено, что риск летального исхода после проведения операции выше ($p=0,019$) при локализации опухоли в теле и кардиальном отделе желудка, а также при тотальном поражении (ОШ=2,2; 95% ДИ 1,1–4,1).

Заключение. Изучены прогностические факторы непосредственных результатов гастрэктомий, выполненных у 1435 больных раком желудка в РОЦ им. Г.В. Бондаря за 20-летний период. Доказано, что риск возникновения интраоперационных осложнений после гастрэктомий по поводу рака желудка повышается с увеличением количества резецированных органов и/или анатомических структур; риск послеоперационных осложнений — при наличии у больного сопутствующих заболеваний; риск летального исхода — при наличии у больного осложнений опухолевого процесса, сопутствующих заболеваний, при локализации опухоли в проксимальном отделе желудка или при тотальном его поражении.

Предварительный анализ переносимости и эффективности химиотерапии в комбинации с HIFU-терапией при опухолях билиопанкреатодуоденальной зоны

Л.В. Болотина¹, А.Н. Хитрова¹, А.Л. Корниецкая¹, Л.И. Москвичева¹, Е.Ю. Карпенко¹, Л.А. Королева¹

Место работы: ¹МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» МР, г. Москва, Россия
e-mail: kornietzkaya@mail.ru

Опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны составляют около 15% всех ЗН желудочно-кишечного тракта. Поздняя выявляемость, агрессивное течение с развитием клинически значимых функциональных нарушений и болевого синдрома, выраженная астенизация больных, низкая эффективность МХТ обуславливает необходимость комбинированного подхода с применением локальных и малотоксичных вариантов воздействия, таких как HIFU-терапия.

Цель. Оценить переносимость, токсичность и эффективность комбинации химиотерапии и HIFU-терапии при первичных и рецидивных опухолях билиопанкреатодуоденальной зоны.

Материалы и методы. В исследование включено 19 пациентов: 12 женщин и 7 мужчин, в возрасте от 52 до 80 лет, средний возраст 66 лет. У всех больных диагностированы первичные или рецидивные нерезектабельные опухоли билиопанкреатодуоденальной зоны: рак поджелудочной железы — 13 больных; рак желчного пузыря — 3; рак внепеченочных желчных протоков — 2 человека и рак БДС с метастатическим поражением забрюшинных лимф. узлов — 1 пациент.

С учетом локализации первичной опухоли ХТ проводилась в стандартных режимах по следующим схемам: МХТ гемцитабином — 15 человек, МХТ капецитабином и ХЕЛОХ по 2 человека, соответственно. Сеансы HIFU-терапии проводились в интервале между инфузионными введениями цитостатиков. Всего проведено 69 курсов ХТ и 332 сеанса HIFU-терапии.

Результаты. Основными проявлениями токсичности в процессе лечения стали: тошнота — зарегистрирована на 13% курсов; тромбоцитопения 1 ст. — на 25% курсов; тромбоцитопения 2 ст. — 15% курсов; ожог кожи 1 ст. на 3% курсов; гриппоподобный синдром — 10% курсов. У 9 из 13 пациентов отмечено уменьшение или разрешение болевого синдрома в течение 1–2 месяцев с момента начала лечения. Прогрессирование опухолевого процесса в сроки от 2 до 4 месяцев зарегистрировано у 6 пациентов: рак поджелудочной железы — 4 пациента, рак желчного пузыря и рак внепеченочных желчных протоков по 1 больному. Продолжают лечение без признаков прогрессирования в сроки от 2 до 7 месяцев 13 человек. При этом: у 7 больных зарегистрирована ЧР опухоли, что позволило выполнить ПДР у 1 пациента, СП отмечена у 6 больных.

Заключение. Комбинация химиотерапии и HiFu-терапии позволяет добиться адекватного локального и системного контроля при хорошей переносимости данного вида лечения и удовлетворительном профиле токсичности. Применение подобного подхода может быть наиболее оправдано у пациентов старшей возрастной группы, когда речь идет о сугубо паллиативном лечении.

Комплексное лечение рака грудного отдела пищевода и пищеводно-желудочного перехода: непосредственные результаты, патоморфоз

А.И. Ладур^{1,2}, Н.Г. Семикоз^{1,2}, А.Н. Заика^{1,2}, Б.П. Кондра-
тюк¹, А.Л. Кубышевский¹, Н.В. Волкова¹, В.Ф. Гандера¹,
В.В. Комендант¹, К.А. Ладур¹, Н.В. Гринько¹

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

Цель. Оценка эффективности неоадьювантной химио-
лучевой терапии и анализ непосредственных результа-
тов комплексного лечения рака грудного отдела пищевода
и пищеводно-желудочного перехода.

Материалы и методы. За период 2005–2016 гг. в кли-
нике прооперировано 605 пациентов раком пищевода
и пищеводно-желудочного перехода в стадии заболевания
T2–4N0–1M0–1. В неоадьювантном режиме при раке пище-
вода проводилась лучевая терапия РОД 3 Гр, СОД 30 Гр
и РОД 2,5 Гр до СОД 37,5–40 Гр + эндолимфатическая
ХТ 5-фторурацил в суммарной дозе 5,0 г. С интервалом
в 2–3 недели выполнялась операция. При кардиоэзофаге-
альном раке на первом этапе проведена операция, а затем
адьювантная лучевая терапия на зону удаленной опухоли
РОД 2–2,5 Гр, СОД 40–45 Гр с последующими 4–6 кур-
сами ПХТ. Всем больным выполнялась операция в объеме
радикальной с двухзональной абдоминодиафрагмальной
лимфодиссекцией, со спленэктомией или спленосохран-
ным вариантом, в том числе и комбинированные операции.
Лечебный патоморфоз опухоли пищевода оценивался нами
по критериям А. М. Mandard и соавторов, которые включают
5 степеней регрессии опухоли в зависимости от наличия
остаточных опухолевых клеток и степени фиброза. Дан-

ная система оценки патоморфологического регресса рака
пищевода оказалась наиболее простой и удобной для при-
менения в условиях нашего центра.

Результаты и обсуждения. Наиболее часто выполнялись опе-
рация Льюиса — 239 (39,5%) и операция Гарлока — 116 (19,2%).
Общая послеоперационная летальность составила 4,8%. Основ-
ными причинами летальных исходов были тромбозы легочной
артерии, острое нарушение мозгового кровообра-
щения, пневмония. В исследованном патогистологическом
материале отмечалась клеточная реакция разной степени выра-
женности в ответ на проведенную неоадьювантную терапию,
как в строме, так и в паренхиме опухоли. В исследуемых случаях
выявилась картина существенных морфологических изменений
в ответ на проведенное лечение, однако, степень выраженности
и комбинация составляющих изменений отличалась.

Выводы. Применение неоадьювантной химио-лучевой тера-
пии позволяет получить положительный эффект и создать
благоприятные условия для выполнения операции. Использо-
вание разработанных в клинике функциональных (резервуар-
ных и антирефлюксных) инвагинационных и муфтообразных
анастомозов, в том числе с отдельной адаптацией слизистой
пищевода, обеспечивает высокую надежность формируемых
соединений, а также достойное качество жизни пациентов.

Малоинвазивные методы лечения новообразований пищевода и желудка

С.В. Козлов¹, О.И. Каганов¹, А.А. Морятов¹, А.Е. Орлов¹,
А.В. Копылов¹, И.И. Круглова¹, О.К. Юданова¹, М.А. Морозова¹
Место работы: ¹ФГОУ ВПО СамГМУ Минздрава России;
ГБУЗ СОКОД

e-mail: ama78@mail.ru

Актуальность исследования обусловлена необходимостью
разработки и внедрения в онкологическую практику палли-
ативных малоинвазивных методов лечения рака пищевода
и желудка, позволяющих улучшить качество и продолжи-
тельность жизни.

Цель. Оценить результаты паллиативной эндоскопической
фотодинамической терапии (ФДТ) у больных новообразова-
ниями пищевода и желудка.

Основа работы — наблюдение за результатами лечения
более 200 больных злокачественными новообразованиями
пищевода и желудка, которым по объективным причинам
было противопоказано хирургическое лечение. Все паци-
енты проходили лечение (ФДТ) и дальнейшее обследование
и наблюдение в СОКОД с 2006 года. Основные показания
для проведения фотодинамической терапии: Рак пищевода
(РП) и кардиального отдела желудка осложненный дисфагией;
Рак желудка, с размером первичного новообразования менее
3 см; Рецидив (продолженный рост) рака желудка или пище-
вода, после проведенного ранее хирургического или луче-
вого лечения; Распространенный рак желудка, в комбинации
с полихимиотерапией. Применяли современные отече-
ственные фотсенситизаторы: фотоген и фотодитазин. Про-
водилось одно и многокурсовое лечение, с эндоскопическим
контролем после ФДТ. Визуальная реакция опухоли после
ФДТ, наблюдалась в 100% случаев, в виде отека, инъекции
сосудов опухоли, с развитием частичного некроза или пол-
ного лизиса опухоли на 15–20 сутки. Выраженность эндоско-
пического эффекта зависела от исходных размеров опухоли,
предшествующего лечения и дозы полученного лазерного
облучения, повторные курсы получали 56 (29,5%) человек.
В группе больных РП (n=74) в 19 наблюдениях (25,6%) насту-
пило полное разрешение дисфагии, в 42 наблюдениях (56,7%)

частичное разрешение, у 13 больных (17,5%) без эффекта. Более года наблюдались 17 больных, среди них стойкая ремиссия с морфологически подтверждением в 5 наблюдениях, остальные получают повторные курсы фотодинамической терапии. Наилучшие результаты получены среди больных с объемом опухоли желудка менее 3 см. (n=22), после проведенной ФДТ наблюдали полный или частичный лизис опухоли с длительностью ремиссии от 6 до 12 месяцев; 7 (21,8%) больных наблюдались более 3 лет. Лечение больных с рецидивом опухоли после хирургического лечения оказалось эффективным у 7 больных, наблюдали частичный лизис опухоли с сохранением полноценной проходимости анастомоза, более 12 месяцев наблюдаются 3 больных (42,8%). Метод ФДТ позволяет достигать высокой степени реабилитации у больных злокачественными новообразованиями полых органов осложненных опухолевой обтурацией. Изучается возможность применения различных режимов проведения ФДТ, возможности сочетания метода с другими вариантами противоопухолевого лечения.

Изолированная химиоперфузия печени у больных с изолированным метастатическим поражением печени. Современное представление и собственные результаты

Н.А. Майстренко¹, А.И. Бабич², П.Н. Ромащенко¹, Ю.А. Побединцев², В.М. Унгурия², В.А. Кудлачев², М.И. Кизявка²
 Место работы: ¹Кафедра факультетской хирургии имени С.П. Федорова ВМедА им. С.М. Кирова, Санкт-Петербург; ²ГБУ «Костромской онкологический диспансер», Кострома
 e-mail: babichoms@gmail.com

Введение. Изолированная гипертермическая химиоперфузия печени (ИГХП) — методика регионарной химиотерапии, применение которой оправдано у больных с изолированным нерезектабельным поражением печени устойчивым к проведению системной химиотерапии. В настоящее время нет стандартного протокола проведения ИГХП, не унифицированы показания к ее проведению, не определено место среди других вариантов регионарной химиотерапии, отсутствуют исследования и публикации в отечественной литературе, применительно к клинической практике.

Цель. Оценить клиническую эффективность и определить место ИГХП мелфаланом и фактором некроза опухоли альфа в лечении пациентов с изолированным нерезектабельным метастатическим поражением печени (III тип), устойчивым к проведению системной химиотерапии.

Материалы и методы. Представлен анализ применения ИГХП у 8 больных с изолированным метастатическим поражением печени III типа вследствие генерализации онкологического процесса: колоректального рака — у 6 пациентов, меланомы — у 1, рака двенадцатиперстной кишки — у 1. ИГХП проводили открытым способом с использованием аппарата искусственного кровообращения и введением химиопрепаратов через гастродуоденальную артерию и забор крови из ретропеченочного отдела нижней полой вены после полной сосудистой изоляции печени, а также параллельным кровообращением для возврата крови в систему верхней полой вены.

Результаты. Ответ на проведение ИГХП был у 7 из 8 больных. Применение ИГХП позволило достичь полного патоморфоза метастазов печени у 4 больных, что подтверждено гистологическими данными, а в остальных — редукции метастатических очагов по данным СКТ органов брюшной полости. Случаев интраоперационной летальности не было, в послеопераци-

онном периоде умерла одна пациентка от тромбоэмболии легочной артерии. Остальные 7 пациентов живы в настоящее время, сроки наблюдения после проведения ИГХП составляют 3—12 месяцев.

Заключение. Изолированная гипертермическая химиоперфузия печени мелфаланом и фактором некроза опухоли альфа явилась эффективным методом регионарной химиотерапии, выполнение которого целесообразно у больных с изолированным нерезектабельным метастатическим поражением печени при неэффективности системной химиотерапии.

Терморрадиотерапия в комбинированном лечении больных раком прямой кишки

Д.А. Стародубцева¹, Ж.А. Старцева¹, С.Г. Афанасьев¹
 Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»
 e-mail: d.a-yushkova@mail.ru

Актуальность. В последние годы прослеживается тенденция к росту заболеваемости раком прямой кишки. По оценкам Международного агентства по изучению рака, отмечается резкий скачок заболеваемости в странах с исторически низкими показателями. В нашей стране численность больных раком прямой кишки в 2015 г. составила 101,8 на 100 тыс. населения, что на 44% выше по сравнению с 2005 г. В Томской области среди смертности от всех злокачественных новообразований, рак прямой кишки находится на 6-м месте среди мужчин и 8-м среди женщин на протяжении последних 3-х лет.

Современные стандарты подразумевают включение лучевой терапии в комбинированный метод лечения рака прямой кишки. Однако, не смотря на это, онкологам не удается достичь желаемых результатов у данной категории больных. Увеличение суммарной поглощенной дозы приводит к возникновению ранних и поздних лучевых реакций, усложняет хирургический этап лечения. Перспективным направлением по повышению эффективности лучевой терапии является использование радиомодификаторов. В силу своих физико-биологических эффектов электро-магнитная локальная гипертермия позволяет усилить воздействие ионизирующего излучения, не увеличивая риск развития лучевых реакций.

Цель. Определить эффективность и переносимость совместного применения локальной гипертермии и лучевой терапии в комбинированном лечении рака нижнеампулярного отдела прямой кишки

Материалы и методы. В исследование было включено 50 пациентов с морфологически подтвержденным раком прямой кишки II—IV стадии, гистологическое заключение — аденокарцинома различной степени дифференцировки, локализация дистального полюса опухоли на расстоянии 0—8 см от Z-линии. Больные были разделены на 2 группы. Пациентам I группы (25 человек) в период с 2015 по 2017 г. проведен курс неоадьювантной дистанционной гамма-терапии в режиме мультифракционирования: 1,3 Гр × 2 раза в день, 5 дней в неделю, до СОД 54,0 Гр на аппарате Teratron Epirox. С целью радиосенсибилизации использовался капецитабин 2 раза в сутки и локальная гипертермия 3 раза в неделю за 1 ч до сеанса облучения при t=42—44°C на аппарате Celsius TCS, всего 10 сеансов. Ретроспективно была сформирована II группа из 25 больных.

Пациенты данной группы проходили лечение в Томском НИИ онкологии в период с 2010 по 2015 г. На первом этапе

лечения пациентам проводилась дистанционная гамма-терапия в стандартном режиме фракционирования дозы: РОД 2,0 Гр, 5 раз в неделю, на фоне капецитабина 2 раза в сутки, в дни проведения лучевой терапии до СОД 55–60 Гр. Оценка эффективности лечения проводилась в соответствии с рекомендациями ВОЗ через 6 недель после окончания облучения. Лучевые реакции оценивались по шкале RTOG/EORTC (1995).

Результаты. Все пациенты удовлетворительно перенесли лечение. В I группе общая частота лучевых реакций составила 12%, во II — 28% (I–II степени по шкале RTOG/EORTC). Оценка эффекта химиолучевой терапии проводилась по шкале RECIST через 6 недель после окончания лечения. В I группе у 2 пациентов (8%) была зарегистрирована полная регрессия первичной опухоли. Данным больным хирургическое лечение не проводилось. Во II группе, такой результат достигнут лишь у 1 пациента (4%).

Прогрессирования процесса не было в обеих группах. Частичный ответ опухоли наблюдается у 35% пациентов, получающих локальную гипертермию и в 27% в группе исторического контроля. Важным показателем также является доля сфинктерсохраняющих операций — 84% и 68% соответственно в I и II группе. К моменту окончания курса лучевой терапии у пациентов I группы признаки распространения опухоли на анальный сфинктер сохранялись только у 1 (4%) больного, а в II группе у 4 пациентов (16%). При оценке отдаленных результатов комбинированного лечения установлено статистически значимое увеличение показателей 2-летней общей и безрецидивной выживаемости у больных раком прямой кишки: безрецидивная выживаемость в основной группе составила 95,2% в контрольной группе — 78,9%, ($p=0,046$), общая выживаемость — 95% и 93% соответственно ($p=0,006$).

Заключение. Проведение дистанционной гамма-терапии и гипертермии в целом не оказывало негативного влияния на хирургический этап лечения и не ухудшало послеоперационный период. При оценке непосредственной эффективности ни в одном случае не было зарегистрировано прогрессирование заболевания. Полученные результаты лечения больных раком прямой кишки II–IV стадий с использованием курса лучевой терапии, капецитабина и локальной гипертермии в качестве радиосенсибилизаторов, позволяют расценивать программу как эффективный и безопасный метод лечения. Данный метод позволит повысить процент органосохраняющих операций, как следствие ускорить процесс реабилитации и повысить уровень жизни данной категории больных.

Экспрессии СЕА в ткани первичной колоректальной опухоли и ее метастазах

О.И. Кит¹, И.А. Новикова¹, Е.П. Ульянова¹, Ю.А. Геворкян¹, Н.В. Солдаткина¹, О.Г. Шульгина¹, П.Б. Шуликов¹, А.О. Гранкина¹

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

e-mail: iftrnioi@yandex.ru

Цель. Изучить экспрессию раково-эмбрионального антигена с использованием ИГХ метода в ткани первичной опухоли и ее метастазах при КРР.

Материалы и методы. Исследование проведено в ткани КРР и его метастазах у 30 больных основной группы Т1-4N0-2M1 с отдаленными метастазами и 30 больных контрольной группы Т1-4N0-2M0 без отдаленных метастазов. У всех больных гистологический тип опухоли соответствовал G2-G3 аденокарциноме. Иммуногистохимическое исследование

проводили на срезах с парафиновых блоков. В работе использовали первичные мышинные моноклональные антитела СЕА фирмы Thermo scientific (1:1000). Окрашивание проводили с использованием автостейнера Thermo Scientific. Для визуализации иммуногистохимической реакции использовали систему детекции Reveal Polyvalent HRP-DAB Detection System. Для оценки использовалось наличие или отсутствие окрашивания опухолевых клеток СЕА, и интенсивность окрашивания: от полного отсутствия, слабого окрашивания, умеренного до яркого окрашивания.

Результаты. В нашем исследовании позитивная экспрессия СЕА+ в основной группе выявлена в 80% (24 из 30), тогда как в контроле в 56,7% случаев (17 из 30). При оценке интенсивности окрашивания СЕА в опухолях исследуемых групп выявлено, что в основной группе наиболее часто отмечен умеренный и яркий тип окрашивания (46,6% и 26,7%; против 20% и 20% контрольной группы). Тогда как в контрольной группе преобладало отсутствие окрашивания к СЕА и слабое окрашивание в 43,3% и 16,7% соответственно, против 20% и 6,7% в основной группе. В опухолях контрольной группы Т2-4N0M0 позитивная экспрессия СЕА выявлена в 52,4% случаев (11 из 21). В 66,7% случаев (6 из 9) отмечена позитивная экспрессия СЕА при Т3-4N1M0 в опухолях контрольной группы. В опухолях основной группы Т3-4aN1-2M1 позитивная экспрессия СЕА наблюдалась в 81,8% (18 из 22). В опухолях основной группы Т3-4aN0M1 позитивная экспрессия СЕА выявлена в 75% случаев (6 из 8%).

Нами проанализирована экспрессия СЕА и в метастатических лимфатических узлах при Т3-4N1M0 контрольной группы демонстрирующая, что, из 9 случаев Т3-4N1M0 в 7-и из них выявлена позитивная экспрессия СЕА в ткани лимфатического узла, что составило 77,8%. Сравнение экспрессии СЕА в первичной опухоли и метастазах в лимфатические узлы выявило увеличение числа позитивной экспрессии при наличии поражения лимфатического узла с 66,7% в опухоли до 77,8% в ткани метастатического лимфатического узла.

При Т3-4aN1-2M1 основной группы из 22 случаев экспрессия СЕА+ в метастазах в печень выявлена в 21 случае, что составило 95,5%. При Т3-4aN0M1 основной группы позитивная экспрессия СЕА в ткани метастаза в печень выявлена в 87,5% случаев (7 из 8).

Заключение. Сравнение экспрессии СЕА в первичной опухоли и метастазах в печень основной группы выявило повышение позитивной экспрессии в последних. Из 30 опухолей основной группы позитивная экспрессия СЕА в метастазах в печень выявлена в 28 случаях (93,3%). Наличие метастазов в печень привело к повышению экспрессии СЕА с 80% случаев в первичной опухоли до 93,3% в метастазах в печень.

Циркулирующие опухолевые клетки как показатель лимфо-гематогенного метастазирования при колоректальном раке

О.И. Кит¹, И.А. Новикова¹, Ю.А. Геворкян¹, Н.В. Солдаткина¹, О.Г. Шульгина¹, П.Б. Шуликов

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

e-mail: iftrnioi@yandex.ru

Цель. Изучить частоту выявления и количество циркулирующих опухолевых клеток в периферической крови больных метастатическим и неметастатическим колоректальным раком.

Материалы и методы. Объектом исследования являлась периферическая кровь 23 больных КРР с отдаленными метастазами основной группы T1-4N0-2M1 и 30 больных без отдаленных метастазов контрольной группы T1-4N0-2M0. У всех больных гистологический тип опухоли соответствовал G2-G3 аденокарциноме. Анализ количества ЦОК с учетом морфологических характеристик и экспрессии маркеров адгезии эпителиальных клеток EpCAM, CD45, цитokerатинов 8, 18, 19 в периферической крови выполнен с использованием системы CellSearch™ Veridex, Janssen.

Результаты. У больных колоректальным раком контрольной группы T1-4N0M0 в крови наличие клеток опухоли отмечено в 66,7% случаев (в 12 из 18). Разброс ЦОК находился в пределах от 1 до 14 клеток, в среднем составил $2,8 \pm 1,1$ и только в 25% случаев значения превысили референсные показатели в 3 клетки в 7,5 мл крови (у 3 из 12 больных). Среди больных T1-4N0M0 в 58,3% случаев преобладали те, в крови которых выявлены единичные опухолевые клетки (7 из 12). На долю больных с количеством ЦОК от 1 до 3 клеток приходилось 16,7% (2 из 12). Среди всех исследованных больных T1-4 без регионарных и дистантных метастазов опухолевые клетки в крови не были выявлены в 33,3% случаев (6 из 18).

Из 12 больных контрольной группы T1-4N1-2M0 наличие клеток опухоли определялось в 83,3% случаев (у 10 из 12). Разброс клеток находился в пределах от 1 до 10 ЦОК в 7,5 мл крови, в среднем составил $3,2 \pm 0,9$. Одинаково часто у больных T1-4N1-2M0 по 40% случаев выявлены единичные ЦОК и более 3 клеток (по 4 из 10). 20% составили больные с выявленными от 1 до 3 клеток (2 из 10). Отсутствие циркулирующих опухолевых клеток у больных T1-4N1-2M0 отмечено в 16,7% случаев (у 2 из 12).

У больных основной группы T1-4N1-2M1 клетки опухоли выявлены в 77,8% случаев (у 14 из 18 больных), с разбросом от 1 до 31 ЦОК, среднее количество которых составило $8,6 \pm 2,4$. Отсутствие опухолевых клеток отмечено у 4 из 18 больных (22,2%). Среди выявленных ЦОК преобладали те больные, в крови которых выявлено более 3 ЦОК, на их долю приходилось 64,3% случаев (9 из 14). На долю больных с уровнем ЦОК от 1 до 3 клеток приходилось 7,1% (1 из 14). Единичные клетки опухоли в крови выявлены у 4 из 14 больных (28,6%) всех больных с выявленными ЦОК T1-4N1-2M1 основной группы.

Опухолевые клетки выявлены в 80% случаев (у 4 из 5 больных) основной группы T1N0M1 в количестве от 1 до 4 ЦОК, в среднем составил $1,3 \pm 0,3$. На долю больных с количеством клеток от 1 до 3 приходилось 75% (3 из 4), тогда как доля больных с уровнем ЦОК более 3 клеток составила 25% (1 из 4). В 20% случаев основной группы T1N0M1 (у 1 из 5) опухолевые клетки в периферической крови выявлены не были.

Заключение. Проведенное нами исследование демонстрирует, что частота выявления и количество ЦОК широко варьируют у больных с наличием или отсутствием поражения регионарных лимфатических узлов и отдаленных метастазов. Полученные нами результаты показывают возможность и целесообразность использования уровня ЦОК как фактора прогноза клинического течения опухолевого процесса.

Анализ результатов лечения больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени

М.М. Трандофилов¹, А.Г. Жевелюк¹, М.Н. Рудакова¹, К.Ю. Рябов¹, А.Ю. Попов¹, А.В. Ситников¹, А.В. Прохоров¹, С.В. Костырев¹, А.Н. Сизова¹

Место работы: ¹Городская клиническая больница им. Д.Д. Плетнева

e-mail: mikhailtrandofilov@yandex.ru

В исследование были включены 319 больных с колоректальным раком с метастатическим поражением печени, стадии (по Gennari) I — 127 больных, II — 154, и III — 38 находящихся на лечении за период с 2002 по 2017 год. По нозологическим формам заболевания распределены следующим образом: рак толстой (220) и прямой кишки (99). Все больные получали комбинированное лечение. 107 больным были выполнены резекции печени: правосторонняя гемигепатэктомия — 10, расширенная правосторонняя гемигепатэктомия — 7, левосторонняя гемигепатэктомия — 9, трисигментэктомия — 33, бисегментэктомия — 29, атипичная резекция — в 19 случаях. У 84 больных на фоне проводимой полихимиотерапии, таргетной терапии нерезектабельные метастатические поражения печени были переведены в резектабельные. 121 больному была выполнена радиочастотная абляция метастазов в печени аппаратом ELEKTROTOM HIT 106 и Cool-tip мощностью 200 Ватт. 57 больным была выполнена микроволновая деструкция опухоли печени аппаратом AveCure MWG881 мощностью 34 Ватт.

В 16 случаях при локализации опухоли в толстой или прямой кишке и наличии синхронных метастазов в печени радиочастотная деструкция проводилась интраоперационно в сочетании с удалением первичного очага. В 13 случаях при синхронных метастазах в контралатеральной доле печени при выполнении резекции печени выполнялась интраоперационная термоабляция опухоли в оставшейся доли печени Термическому разрушению подвергались метастатические узлы от 0,5 до 3,5 см в диаметре.

У 89 больных с ранее удаленным первичным очагом с синхронными или метасинхронными метастазами в печени проводилась радиочастотная абляция чрескожно чреспеченочно под контролем ультразвука при этом было выполнено 285 операций, в 16 случаях под контролем видеолaparоскопии. 57 больным была выполнена микроволновая деструкция опухоли печени чрескожно чреспеченочно. Было выполнено 78 операций. У 34 больных была выполнена трансартериальная химиоэмболизация опухолей печени препаратом доксирубицин, с гепосферами 150—250 нг.

Заключение. Мультидисциплинарный подход к лечению метастатического поражения печени колоректального рака позволяет нам увеличить резектабельность больных до 35—40%. Применение локальных методов термодеструкции у соматически ослабленных больных позволяет уменьшить риск операционных осложнений за счет малотравматичности и миниинвазивности, тем самым улучшить эффективность лечения. Продолжительность жизни однолетняя составила — 73,5%, двухлетняя — 53,3%, трехлетняя — 32,1%, пятилетняя 24,6%.

Тромбозластография в оценке системы гемостаза больных колоректальным раком

М.В. Полуэктова¹, Д.В. Ерыгин¹, А.А. Карпов¹, Т.Ю. Михальская¹, Т.А. Панферова¹

Место работы: ¹Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России

e-mail: marina48_58@mail.ru

Цель. Провести анализ параметров тромбозластограммы у больных колоректальным раком до начала лечения и определить наиболее значимые из них для оценки системы гемостаза.

Материалы и методы. Обследовано 32 пациента, больных колоректальным раком (КРР). Из них: стадия T1–T2 у 4 больных, у остальных — T3–T4. Возраст больных колебался от 32 до 79 лет (Медиана 57 лет). Группу контроля (К) составили 12 пациентов, имеющих сердечно — сосудистую патологию. Возраст больных сопоставим с исследуемой группой. Для проведения тромбозластографии (ТЭГ) использовали стабилизированную цитратную кровь в день до начала лечения в обеих группах. Исследование проводили на аппарате ТЭГ-5000 («Haemoscope Corporation», США). Основные параметры ТЭГ включали в себя показатели, отражающие динамику свертывания крови, вязко-эластические свойства образовавшегося тромба и скорость его лизиса. Всего более 20 параметров. Одновременно исследовали уровень фибриногена (ФГ) и тромбоцитов (ТРЦ) в крови на автоматических анализаторах («Elite Pro», «Beckman Coulter», США).

Результаты. Анализ полученных результатов показал, что у больных К и больных КРР большинство параметров ТЭГ укладываются в референтные интервалы, однако более 80% значений приближаются к его верхней границе и от 7 до 16% превышают ее. Уровень ФГ и ТРЦ в группе К был в пределах референтных значений. Однако у больных КРР эти показатели выходили за его пределы в 20% и 80% случаев соответственно. При сравнении значений исследуемых показателей между группами в группе КРР наблюдается укорочение времени образования сгустка (k) на 5%, увеличение максимальной скорости образования тромба (MRTG) на 7%, увеличение времени максимального тромбообразования (TMRTG) на 9%. Данные различия статистически не значимы. В то время, как увеличение максимальной амплитуды (МА) на 7% ($p \leq 0,05$), увеличение прочности сгустка (G) на 30% ($p \leq 0,05$), увеличение общего тромбообразования (TG) на 8% ($p \leq 0,05$), снижение лизиса (LY30) на 80% ($p \leq 0,01$), снижение расчетного процента лизиса (EPL) на 13% ($p \leq 0,01$) статистически значимы. У больных КРР уровень ТРЦ и ФГ превышал контрольные на 20% и 40% соответственно ($p \leq 0,05$). Величина индекса тромбодинамического потенциала (ТPI) у больных КРР превышала на 40% контрольные значения. Динамика данных показателей свидетельствует о повышении тромбообразования, прочности тромба, о снижении лизиса тромба, об увеличении вклада тромбоцитов и фибриногена в процессы гемостатического гомеостаза больных КРР. Значения исследуемых показателей не зависели от стадии заболевания.

Заключение. Использование ТЭГ в оценке системы гемостаза позволяет расширить наши представления о свойствах тромба и особенностях тромбообразования у больных колоректальным раком, оценить риски возникновения и необходимость проведения профилактических мероприятий тромботических осложнений, независимо от вида и этапа проводимого лечения.

Актуальные вопросы комбинированного лечения рака средне- и нижнеампулярного отделов прямой кишки

С.В. Васильев¹, А.В. Седнев¹, Е.Ю. Ломтева¹, Д.Е. Попов¹, Н.Г. Журавковский¹, А.Н. Клименко¹, А.В. Семенов¹

Место работы: ¹Городской центр колопроктологии, Областная клиническая больница, Санкт-Петербург, Россия
e-mail: artem.sednev@gmail.com

Актуальность. Хирургическая тактика в отношении больных, с полным клиническим регрессом опухоли после неоадьювантного химиолучевого лечения дистальных раков прямой кишки остается предметом дискуссии.

Цель. Определение места активно-выжидательной тактики

в комбинированном лечении рака дистальных отделов прямой кишки у больных с полным клиническим регрессом после химиолучевой терапии.

Материалы и методы. С 2014 г. в Санкт-Петербургском городском центре колопроктологии неоадьювантная химиолучевая терапия проведена 117 больным раком средне- и нижнеампулярного отдела cT2-4N0-2M0. В исследование включены пациенты с локализацией нижнего края аденокарциномы в пределах 3–11 см от анального края, без отдаленных метастазов. Предоперационное стадирование производилось на основании пальцевого исследования, ректоскопии и фиброколоноскопии с биопсией, МСКТ брюшной полости и грудной клетки, МРТ малого таза. Лучевая терапия осуществлялась на линейном ускорителе SL-75-5 пролонгированным курсом стандартным фракционированием (РОД=1,8-2,0 Гр, 5 раз в неделю, СОД=45-50 ГР). В качестве химиотерапевтического компонента использовался Капексидин 1 250 мг/м²/сут. Результаты лечения оценивались через 4 и 8 недель на основании пальцевого исследования, ректоскопии и МРТ малого таза.

Результаты. У абсолютного большинства больных (79%) отмечался частичный регресс опухоли или стабилизация, им было поведено стандартное хирургическое лечение в объеме низкой передней резекции, брюшно-анальной резекции или брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки. При этом у 22 (19%) больных уменьшение размеров и рестадирирование опухоли обусловило выполнение сфинктерсохраняющей операции, взамен планировавшейся брюшно-промежностной экстирпации. Полный клинический регресс опухоли был достигнут у 15 (18%) больных. У данной категории пациентов хирургическое лечение в установленные сроки не выполнялось, а проводилось активное регулярное наблюдение. Ежемесячно пациенты осматривались ректально, каждые два месяца исследовался РЭА и каждые 6 месяцев проводилось МРТ малого таза. При подозрения на рецидив опухоли выполнялась полнослойная операционная биопсия. В процессе динамического наблюдения в течение первого года у 3 (20%) больных, имевших полный клинический регресс, был диагностирован местный рецидив опухоли и проведено стандартное хирургическое лечение в объеме брюшно-промежностной экстирпации.

Выводы. Наш первый клинический опыт свидетельствует об удовлетворительных онкологических результатах динамического наблюдения и своевременной адекватной хирургической тактики у больных с полным клиническим регрессом после химиолучевой терапии резектабельных дистальных опухолей прямой кишки.

Редкий случай наблюдения мультиочаговой саркомы Капоши 12-перстной кишки у больного с ВИЧ-инфекцией

Е.Ю. Стручкова¹, И.В. Бархатова¹, В.В. Варясин¹, А.В. Воронцов¹, И.Е. Могильницкий¹

Место работы: ¹ГБУЗ г. Москвы «ГКБ №52 Департамента здравоохранения» г. Москвы
e-mail: alenka1959@mail.ru

Цель. Продемонстрировать редкий случай наблюдения саркомы Капоши 12-перстной кишки, осложненной кишечным кровотечением. У 30% больных ВИЧ-инфекцией наблюдаются клинические признаки саркомы Капоши. Поражение желудочно-кишечного тракта без кожных проявлений, как правило, бессимптомное и составляет около 5% наблю-

дений. Эндоскопическая картина поражения ЖКТ достаточно типична и представляет собой плоские пятнистые очаги темного цвета либо узлы темного цвета с втяжением небольших размеров, типично поражение верхних отделов ЖКТ, в частности желудка. Поражение 12-перстной кишки встречается по данным литературы 1:500000 случаев.

Материалы и методы. Больной 36 лет поступил в ГКБ №52 с диагнозом ЖКК. При поступлении скрыл информацию о носительстве ВИЧ-инфекции. Из анамнеза известно, что около 1 месяца назад при ЭГДС обнаружена язва желудка, энтеропатия, ассоциированная с болезнью Уиппла, при гистологии НР-ассоциированный гастрит. При поступлении жалобы на стул с примесью крови и слабость, похудение на 10 кг за последний месяц. Объективно при поступлении состояние средней степени тяжести, гипертермия до 37,4°C, подмышечная лимфаденопатия, снижение гемоглобина до 91 г/л, лейкоциты $6,1 \times 10^9$. При КТ органов брюшной и грудной полостей: множественная лимфаденопатия бронхо-пульмональных л/у, интерстициальные изменения в легких, гепатоспленомегалия. При ЭГДС рубцующаяся язва антрального отдела желудка и множественные опухолевидные блюдцеобразные образования 12-перстной кишки (от 6–7 мм до 1,8 см) с признаками состоявшегося кровотечения, выполнен комбинированный эндоскопический гемостаз (инъекционный и АПК), взята биопсия. По результатам планового гистологического исследования высказано подозрение о GIST высок риск повторного кровотечения.

Результаты. Назначена антибактериальная, гемостатическая, заместительная, антисекреторная терапия. Рассматривался вопрос об эндоскопическом удалении GIST, однако решено провести ИГХ-исследование, по результатам которого установлен диагноз саркомы Капоши В течение 9–11 дней получен положительный результат анти-HIV-AT из Московского центра по борьбе со СПИДОМ о нахождении на учете и лечении указанного пациента. На 10 сутки госпитализации больной по собственной просьбе выписан, по телефону рекомендовано назначение специфической терапии в Московском центре по борьбе со СПИДОМ.

Заключение. Данное наблюдение показывает редкость проявления поражения саркомой Капоши локально 12-перстной кишки с развитием кишечного кровотечения.

FOLFOXIRI (иринотекан, оксалиплатин, фторурацил и фолинат) в третьей и последующих линиях терапии метастатического колоректального рака

Е.В. Ледин¹, А.С. Мочалова¹

Место работы: ¹ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава РФ, Москва.

e-mail: denisovaas@mail.ru

Цель. Количество противоопухолевых препаратов, используемых в лечении метастатического колоректального рака (мКРР) ограничено, что существенно лимитирует терапевтические возможности. Мы оценили эффективность и безопасность реиндукции оксалиплатина, иринотекана и фторурацила (режим FOLFOXIRI) у пациентов в третьей и последующих линиях химиотерапии (ХТ) мКРР.

Материалы и методы. 21 пациент (возраст 49–68 лет) с морфологически подтвержденным мКРР получал ХТ в режиме FOLFOXIRI (иринотекан 165 мг/м² в 1-й день, оксалиплатин 85 мг/м² в 1-й день, лейковорин 400 мг/м² в 1-й день, 46-часовая инфузия фторурацила 2400 мг/м² с повторением каждые 14 дней). На предыдущем этапе лечения пациенты

получили не менее двух линий ХТ с включением оксалиплатина, иринотекана и фторпиримидинов. Оценка эффективности противоопухолевого лечения проводилась каждые 2 месяца на основании критериев RECIST, редакция 1.1. Первичной целью являлась выживаемость без прогрессирования, вторичными — частота объективного ответа и безопасность.

Результаты. Всего проведено 157 курсов ХТ, в среднем каждому пациенту 7,5 курсов. На момент среза данных четверо пациентов продолжало лечение. У 85,7% (n=18) достигнут контроль над опухолью, включающий в себя частичный ответ в 23,8% случаев (n=5) и стабилизацию процесса в 61,9% (n=13). Полного регресса опухоли не отмечалось. Прогрессирование заболевания при первом контрольном обследовании зарегистрировано в 14,3% случаев (n=3). Медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,6 месяцев (2–17 месяцев). Причинами завершения лечения во всех случаях являлось прогрессирование заболевания при отсутствии прекращения лечения в связи с непереносимой токсичностью. Наиболее частыми побочными эффектами являлись нейтропения III–IV степени (47,8%), включая 5 случаев (3,1%) фебрильной нейтропении, диарея (19,7%), периферическая сенсорная нейропатия (9,6%), тошнота (19,1%).

Выводы. Реиндукция оксалиплатина, иринотекана и фторурацила (FOLFOXIRI) в третьей и последующих линиях лечения мКРР обеспечивала значимый противоопухолевый эффект в отношении ВБП и безопасности. Подобный подход существенно расширяет терапевтические возможности при мКРР и способствует увеличению продолжительности жизни пациентов.

Экспрессия рецепторов тиреоидного гормона в опухолевой ткани колоректального рака

И.В. Соболев¹, А.К. Иванова², Р.И. Глушаков³, Б.Н. Котив³, Н.И. Тапильская⁴

Место работы: ¹Санкт-Петербургский КНПЦ СВМТ (онкологический), Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский ГКОД, Санкт-Петербург; ³Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург; ⁴Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет МЗ РФ

e-mail: tapnatalia@yandex.ru

По данным ранее выполненного популяционного исследования по типу «случай контроль» длительно протекающий гипертиреоз в анамнезе, в том числе субклинический, увеличивает риск возникновения колоректального рака в несколько раз (ОР=5,7; 95% ДИ 2,98–6,95). Однако в настоящее время появляются данные, что нарушение соотношения изоформ рецепторов тиреоидных гормонов (TR) является предиктором опухолевой прогрессии.

Задача исследования. Изучить корреляционные взаимоотношения между экспрессией рецепторов тиреоидных гормонов в опухолевой ткани колоректального рака (КРР) и продолжительностью безрецидивного периода (БРП) у больных КРР.

Материалы и методы. В исследование включено 67 больных КРР (36 женщин, 31 мужчина) С стадии по Дюку (T1–4N1–3M0) стадии заболевания, получивших первичное хирургическое лечение и 9–12 циклов адъювантной химиотерапии по схеме FolFox, у всех пациентов эффект от лечения расценен как полный ответ. Контроль рецидива заболевания начинал проводиться 1 раз в 3 месяца или в случае обращения пациента за медицинской помощью. По продолжительности БРП все больные КРР были разделены на 2 группы: БРП — от 12-х до 18-ти месяцев (n=30, медиана — 16,6 месяцев), I группа,

и БРП — от 24 до 48 месяцев ($n=37$, медиана — 38,2 месяца), II группа. Проводилось изучение экспрессии альфа- (TRa) и бета-изоформ (TRb) рецепторов тиреоидных гормонов в материалах первичной опухоли, полученной при первичном хирургическом лечении. Проводку гистологического материала осуществляли по стандартной методике, экспрессия определялась с использованием соответствующих антител anti-TRa и anti-TRb (производитель Abcam). Определение уровней экспрессии выполнялось по методу McCarthy. Статистический анализ включал в себя оценку среднего значения признака со стандартной ошибкой среднего, для оценки межгрупповых различий использовали парный U_d — критерий (Вилкоксона).

Результаты. Уровни экспрессии маркера TRa и TRb у пациентов I и II группы составили $96,7 \pm 20,7$ и $56,1 \pm 24,2$ Hscore ($p < 0,05$), $38,7 \pm 27,4$ и $78,6 \pm 16,4$ Hscore ($p < 0,05$), при этом негативная экспрессия TRb имела место в 56,7% и 29,7% случаев у пациентов I и II групп соответственно.

Выводы. Таким образом, снижение экспрессии TRb и увеличение экспрессии TRa коррелировало с неблагоприятным исходом заболевания.

Органосохранное ведение больных раком прямой кишки при достижении полного клинического ответа на проведенную химиолучевую терапию: концепция «смотри и жди»

А.В. Кочатков¹, В.К. Лядов^{1,3}, А.З. Негардинов¹, Е.В. Ледин², Г.Р. Семидикова⁴

Место работы: ¹Отделение общей онкологии и колопроктологии КБ№1 ГК МЕДСИ; ²Отделение клинических исследований и химиотерапии с дневным стационаром ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России ³ФГБОУ ДПО РМАПО, кафедра онкологии *e-mail:* 7510803@gmail.com

Цель. Проанализировать результаты лечения больных с полным клиническим и/или морфологическим ответом рака прямой кишки на проведенную предоперационную химиолучевую терапию (ХЛТ).

Материалы и методы. В отделение хирургической онкологии ФГАУ «ЛРЦ» с 01.01.2014 по 31.12.2016 радикальное оперативное лечение проведено 205 пациентам с опухолевыми заболеваниями прямой кишки. При M0 статусе показаниями к проведению неoadьювантной терапии являлись T3-T4 опухоли, N1—2 статус, а также рак нижнеампулярного отдела прямой кишки (за исключением T1). Использовался «классический» курс. Критерии полного ответа: отсутствие определяемой опухолевой ткани как при пальцевом исследовании, при МРТ малого таза и проктоскопии (колоноскопии), отсутствие отдаленного метастазирования.

Результаты. Включено 30 пациентов, достигших полного клинического и/или морфологического опухолевого ответа. 17 пациентов (группа 1), у которых достигнут полный клинический ответ на проведенную ХЛТ. У 13 оперированных пациентов (группа 2) с частичным опухолевым ответом диагностирован полный морфологический опухолевый ответ. В группе 1, двое пациентов поменяли свое решение и оперированы. У обоих пациентов верифицирован полный морфологический ответ. Другие 2 пациентов приняли решение оперироваться в других лечебных учреждениях. У одного пациента отмечен частичный морфологический ответ; у другой — с осложненным течением послеоперационного периода диагностирован

полный морфологический ответ. Продолжительность наблюдения за этими больными составила $16,5 \pm 8,1$ мес. У 2 пациентов в отдаленном периоде развились тяжелые осложнения сопутствующих заболеваний. Прогрессирование (солитарный метастаз печени) выявлен у 1 пациента (оперирован). У 13 больных, оперированных после ХЛТ, при окончательном гистологическом исследовании выявлен полный морфологический ответ. Средняя продолжительность наблюдения — $12,6 \pm 6,5$ месяцев. Признаков локального рецидива заболевания не выявлено. У 1 пациентки диагностированы метастазы легких. У 1 пациента через 8 месяцев развился острый инфаркт миокарда. Таким образом, прогрессирование заболевания отмечалось как среди оперированных больных, так и в группе «смотри и жди».

Заключение. Назрела необходимость переоценки критериев выбора «рациональной тактики» ведения пациентов раком прямой кишки. Концепция «смотри и жди» должна быть одной из допустимых опций при достижении полного клинического опухолевого ответа.

Муцинозный подтип колоректального рака и его клиничко-морфологические особенности

Н.П. Беляк¹, С.И. Кутукова¹, Г.М. Манихас¹, Н.В. Жукова¹, Н.В. Попова¹, С.П. Эрднеев¹

Место работы: ¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург *e-mail:* dr.s.kutukova@gmail.com

Цель. Муцинозный рак представляет собой редкую и особую форму колоректального рака (КРР), обнаруженного у 10—15% пациентов с КРР. Муцинозный рак отличается от аденокарциномы клиническими и гистопатологическими характеристиками. Дискуссия о прогностических последствиях муцинозной опухоли у пациентов с КРР продолжается, исследуются предсказательные последствия муцинозного гистотипа опухоли в отношении ответов на общепринятые методы лечения КРР, такие как химиотерапия, лучевая терапия и химиолучевая терапия, а также вероятность, локализацию и тяжесть метастазирования. Изучение этих важных вопросов может повлиять на возможность адаптировать стратегии лечения, которые наилучшим образом отвечают потребностям этих отдельных пациентов.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ данных 40 пациентов с верифицированным диагнозом: Муцинозный рак ободочной кишки, 12 мужчин (30%) и 28 женщин (70%). У 11 пациентов (27,5%) первичная опухоль локализовалась в правом фланге ободочной кишки, у 29 пациентов (72,5%) — в ее левом фланге. 24 пациента из 40—60% — при первичной постановке диагноза имели метастатический процесс, причем у 16 пациентов (66,7%) — было зарегистрировано метастатическое поражение брюшины. 24 пациента (60%) на этапе исходной оценки имели сыровоточный уровень таково-эмбрионального антигена (РЭА) в пределах референсных значения, у 16 пациентов (40%) уровень РЭА был повышен уже на этапе до начала лечения. 9 пациентов из 40 (22,5%) не получали циторедуктивного хирургического вмешательства, 12 пациентам (30%) было произведено одно, а 19 (47,5%) — два и более циторедуктивных хирургических вмешательств. Перитонэктомия в рамках циторедуктивного хирургического вмешательства была проведена 9 пациентам (56,25%) из 16 с поражением брюшины.

Результаты. Медиана ОВ составила 60 месяцев (95% ДИ от 29 до 109 месяцев). При построении модели Кокса зависимости общей выживаемости от возраста пациентов, локализации опухолевого процесса, критерия Т по TNM-стадированию, наличию или отсутствию метастатического поражения висцеральных органов или брюшины, уровня сывороточного РЭА на этапе исходной оценки и проведения циторедуктивного хирургического вмешательства, выявлена статистическая достоверность всей модели — $p=0,0067$. Достоверное влияние на общую выживаемость пациентов с муцинозным раком толстой кишки оказали наличие метастатического поражения брюшины ($p=0,0173$) и проведенное циторедуктивное хирургическое вмешательство ($p=0,0133$).

Медиана общей выживаемости пациентов, которым циторедуктивное хирургическое вмешательство не проводилось, составила 24 месяца (95% ДИ от 13 до 28 месяцев); медиана общей выживаемости в группе пациентов, которым было проведено только 1 циторедуктивное хирургическое вмешательство составила 109 месяцев (95% ДИ от 24 месяцев); а медиана общей выживаемости пациентов, которым проводилось 2 и более циторедуктивных хирургических вмешательств в настоящий момент еще не достигнута, при общем времени наблюдения 109 месяцев. Разница между сравниваемыми группами достоверна, $p=0,0105$. Медиана общей выживаемости пациентов без метастатического поражения брюшины составила 109 месяцев (95% ДИ —), и достоверно ($p=0,0206$) отличалась от медианы общей выживаемости, у которых поражение брюшины было зарегистрировано: медиана составила 41 месяц (95% ДИ от 28 до 52 месяцев).

Локализация первичной опухоли в правом или левом фланге ободочной кишки значимого влияния на выживаемость не оказала ($p=0,6502$). Однако медиана общей выживаемости у пациентов, первичная опухоль которых локализовалась в правом фланге кишки еще не достигнута, а медиана общей выживаемости пациентов с локализацией первичной опухоли в левом фланге ободочной кишки составила 52 месяца (95% ДИ от 29 до 109 месяцев), что позволяет говорить о наличии уверенной тенденции лучшей выживаемости у пациентов с локализацией первичной опухоли в правом фланге кишки. Уровень РЭА на этапе исходной оценки также не оказал значимого влияния на выживаемость пациентов ($p=0,1268$), однако имеется уверенная тенденция в лучшей выживаемости пациентов, которые имели первоначальный нормальный уровень данного сывороточного маркера: медиана общей выживаемости у них составила 109 месяцев (95% ДИ от 41 месяца). Медиана общей выживаемости у пациентов с повышенным уровнем РЭА на этапе исходной оценки составила 52 месяца (95% ДИ от 24 до 60 месяцев). Пациенты с отсутствием метастатического висцерального поражения также имели тренд к более высоким показателям общей выживаемости ($p=0,3961$): медиана общей выживаемости у этой группы пациентов еще не достигнута. А медиана общей выживаемости пациентов с метастатическим поражением внутренних органов составила 52 месяца (95% ДИ от 29 до 109 месяцев). Проведенный поданализ у пациентов с поражением брюшины, также не позволил выявить достоверного влияния проведенной перитонэктомии на общую выживаемость ($p=0,5487$). Медиана общей выживаемости у пациентов с поражением брюшины, которым была произведена перитонэктомия составила 60 месяцев (95% ДИ от 41 до 60 месяцев), а медиана общей выживаемости пациентов с поражением брюшины без перитонэктомии в анам-

незе — 52 месяца (95% ДИ от 29 до 109 месяцев). Данные показатели позволяют говорить только о малозначительном тренде в улучшении выживаемости у тех пациентов с поражением брюшины, которым была проведена перитонэктомия. Не было получено и достоверных данных о влиянии основных демографических показателей: возраста и пола пациентов, на их общую выживаемость. Анализ влияния пола пациентов позволил выявить уверенный тренд в лучшей выживаемости пациентов мужчин с муцинозным раком ободочной кишки по сравнению с пациентками-женщинами, однако полученные данные статистически недостоверны — $p=0,4817$.

Медиана общей выживаемости мужчин составила 109 месяцев (95% ДИ от 28 месяцев), а женщин — 52 месяца (95% ДИ от 28 до 60 месяцев). Анализ возрастных подгрупп показал, что пациенты более молодого возраста имеют более высокие показатели выживаемости по сравнению с пациентами старших возрастных групп, однако данные различия статистически недостоверны — $p=0,3341$. Медиана общей выживаемости пациентов молодого возраста (подгруппа 1) в настоящий момент еще не достигнута, однако данная подгруппа была крайне малочисленная — критериям молодого возраста соответствовали только 4 пациентов из общей когорты. Медиана общей выживаемости пациентов среднего возраста (подгруппа 2) составила 109 месяцев (95% ДИ от 52 месяцев), а пациентов старших возрастных групп (подгруппа 3) — всего 41 месяц (95% ДИ от 24 до 47 месяцев).

Заключение. Таким образом, можно уверенно сказать, что гистологический муцинозный подтип КРР, является уникальным прогностическим фактором в течении злокачественных аденокарцином толстой кишки.

Сравнение эффективности анти-EGFR терапии у пациентов с метастатическим колоректальным раком (мКРР) при правосторонней и левосторонней локализации опухоли

Л.В. Болотина¹, А.А. Пайчадзе¹, А.Л. Корниецкая¹, Е.Ю. Карпенко¹

Место работы: ¹МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, г. Москва, Россия
e-mail: karpenko.elena@inbox.ru

Цель. Оценить непосредственную эффективность анти-EGFR терапии у пациентов с мКРР в зависимости от локализации первичного опухолевого очага.

Материалы и методы. С 2005 по 2016 г. в нашем отделении проведено комбинированное лечение 70 больным мКРР; у 20 (28,6%) из них опухоль определялась в правых отделах толстой кишки, у 50 (71,4%) — локализовалась в левых отделах. Наличие «дикого» типа гена семейства RAS, позволило добавить к стандартной химиотерапии анти-EGFR антитела 28 пациентам: 6 пациентам с правосторонней локализацией опухоли (группа 1) и 22 пациентам — с левосторонней локализацией (группа 2). Распределение по полу и возрасту в группе 1: 5 женщин, 1 мужчина в возрасте 52–68 лет (медиана 58 лет). В группе 2: мужчины — 14 человек, женщины — 8, в возрасте от 33 до 73 лет (медиана 55 лет). Гистологический вариант опухоли в группе 2 был представлен G2 аденокарциномой у 14 пациентов, G1 — у 2, G3 — у 3. Муцинозный тип строения — у 3 пациентов. В группе 1 у 3 пациентов диагностирована G2 аденокарцинома, у 2 — муцинозная аденокарцинома, у 1 — аденокарцинома G3.

Результаты. Проведение анти-EGFR терапии в комбинации с FOLFOX6/FOLFIRI позволило 13 (59,1%) пациентам группы 2 выполнить циторедуктивное оперативное вмешательство на печени в радикальном объеме. Следует отметить, что у 12 (92,3%) больных данной группы опухолевый процесс носил синхронный характер. В группе с правосторонней локализацией опухоли и изолированным метастатическим поражением печени R0 резекции удалось реализовать лишь у 2 (33,3%) пациентов, также с синхронным поражением. У большинства пациентов, которым удалось реализовать комбинированное лечение, гистологическая структура опухоли была представлена аденокарциномой G2 (66,7% в группе 1 и 72,7% в группе 2).

Выводы. Опираясь на данные литературы и полученные результаты лечения, можно предположить, что локализацию первичной опухоли следует рассматривать как один из предиктивных факторов эффективности терапии мКРР. С учетом доказанной эффективности современных лечебных режимов представляется перспективным и оправданным использование комбинации цитостатиков с анти-EGFR антителами у больных мКРР с левосторонней локализацией первичного опухолевого очага, и дает возможность повысить радикализм последующего хирургического вмешательства. Однако, небольшое число наблюдений позволяет сделать только предварительное заключение и требует проведения дальнейших исследований.

Результаты комплексного лечения метастазов колоректального рака в печени

А.В. Важенин¹, Н.В. Кузьянина¹, А.В. Привалов¹, А.А. Антонов¹, А.Н. Устинов¹, Е.С. Павленко¹

Место работы: ¹ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины»

e-mail: natakuzialara1990@mail.ru

За последние 20 лет заболеваемость колоректальным раком (КРР) увеличилась более чем на 15% и составила 535 тыс. новых случаев за 2014 г. В России КРР занимает 3-е место в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями. Поэтому так актуальны новые методы и подходы в лечении данной группы пациентов.

Цель работы. Оценить результаты комплексного подхода в лечении метастазов колоректального рака в печень.

Материалы и методы. В исследование включены 103 пациента больные КРР с метастазами в печень. Из них 57 мужчин (55,3%) и 46 женщин (44,6%). Возраст от 32 до 76 лет. Средний возраст 54 года. С I стадией — 9 пациентов (8,73%). II стадия — 27 пациентов (26,2%). III стадия — 18 пациентов (17,5%). IV стадия — 49 пациентов (47,5%). Синхронные метастазы у 47,57% (n=49), метохронные метастазы у 52,4% (n=57). Билобарное поражение — 19,5% (n=20), монолобарное — 80,6% (n=83). В условиях нашего лечебного учреждения были выполнены различные варианты хирургического лечения метастазов в печени: Split in situ — 6,7% (n=7), атипичные резекции — 33,9% (n=35), анатомические резекции печени — 59,2% (n=61): правосторонняя гемигепатэктомия — 14,5% (n=15), левосторонняя гемигепатэктомия — 10,6% (n=11), — би-, три-, сегментэктомии — 33,9% (n=35). В послеоперационном периоде 72,8% (n=75) пациентам проводилась адъювантная химиотерапия. Общую наблюдаемую выживаемость рассчитывали по методу Каплан-Майера.

Результаты. Анализ 3-летней выживаемости выявил четкую зависимость эффективности лечения от метода и объема

хирургического лечения, что позволило разделить больных на 2 группы: тем кому выполняли экономные резекции печени и те, кому расширенные резекции.

По количеству очагов в печени выделено три группы: солитарные, единичные и множественные метастазы. 3-летний показатель выживаемости при выполнении расширенных резекций печени, солитарных метастазов 62,5+/-4,1%. При экономных резекциях солитарных метастазов, выживаемость составила 32,4+/-13,7%. Экономные резекции единичных метастазов 28,1+/-11,3%. При расширенных резекциях единичных метастазов печени, 37,5+/-5,3%. При расширенных резекциях множественных метастазов 16,6+/-3,4%. Послеоперационные осложнения составили 19,4% (n=20). Послеоперационная летальность — 9,7% (n=10). При расширенных резекциях печени, общее число осложнений составило 51,9%. При экономных резекциях 48,1%. Медиана выживаемости, при использовании расширенных резекций множественных метастазов в печень, составила 15,8 мес., тогда как расширенные резекции солитарных метастазов 37,2 мес. При I стадии заболевания безрецидивная выживаемость — 25,8 мес. При II стадии — 24 мес, III стадии — 19,1 мес, при IV стадии — 14,1 мес. Общая 3-летняя выживаемость при I стадии составила — 68,2%; II стадии — 51,8%; III стадии — 32,8%; IV стадии — 22,4%.

Выводы.

1. Применение хирургического удаления метастазов в печени при КРР, на одном из этапов лечения, статистически значимо повышает его эффективность, как при солитарном, так и множественном метастатическом поражении печени по сравнению только с консервативными методами.
2. Допустимый уровень послеоперационных осложнений.
3. Наиболее высокий 3-летний показатель выживаемости, получен после расширенных резекций печени, при солитарном поражении 62,5+/-4,1%. Низкий показатель при расширенных резекциях с множественными метастазами в печень 16,6+/-3,4%, а также экономные резекции единичных метастазов 28,1+/-11,3%.
4. Высокие показатели отдаленной выживаемости.
5. Высокая безрецидивная выживаемость.

Системный подход изучения иммунитета пациентов с колоректальным раком, основанный на многофакторном моделировании

С.В. Зацаренко, Е.Г. Кузьмина, Т.Ю. Мушкарина, Т.В. Константинова, В.Г. Курасова, О.Е. Ватин, Г.С. Неприна, Н.П. Сироткина

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

e-mail: vesper04@mail.ru

Цель. Систематизировать сложный многокомпонентный комплекс взаимодействующих клеточных структур иммунной системы, для выявления скрытых связей взаимодействующих компонентов, используя методы многофакторного моделирования.

Материалы и методы. Для структурирования иммунного статуса 128 больных колоректальным раком, КРР, применен метод главных компонент, МГК. Метод последовательно выделяет главные компоненты, ГК, с учетом их вклада в общую картину иммунного ответа. Каждая ГК представляет собой комплекс наиболее значимых иммунологических пока-

зателей с учетом связи и силы их взаимодействия. Иммуный статус охарактеризован 42 показателями крови, характеризующими состояние Т-, В-, NK-клеточного иммунитета, фагоцитоза и их функциональной активности. Статистическая обработка выполнена в «Statistica 8.0».

Результаты В анализ включены восемь ГК, описывающие 88% информации об основных взаимодействиях между 42 показателями иммунитета. 1ГК выделяет высокую значимость состояния Т-клеточного иммунитета, взаимосвязи между Т-хелперами, Т-киллерами (CD3, CD4, CD8) уровнем их активации, в том числе через домен апоптоза (CD3 HLA-DR, CD3 CD95, CD4 CD95) и уровнем регуляторных Т-клеток, Т-reg (CD45 CD4 CD25 CD127-). Ее вклад в общее состояние иммунитета составляет 20%. 2ГК отражает снижение количества Лф путем их гибели и апоптоза Т-клеток с участием цитокинов IL-10 и IL-6, что приводит к преобладанию относительного и абсолютного числа В-лимфоцитов (вклад 10%). 3ГК отражает баланс и гибель Т-хелперов и Т-киллеров с участием Т-reg (вклад 12%). В 4ГК выявляется обратная взаимосвязь Т- и NK-клеток. При высоком уровне Т-клеток (CD3, CD4) наблюдается повышение их гибели (за счет индукции апоптоза) и рост NK-клеток (вклад 12%). 5ГК характеризует состояние фагоцитоза при КРР (вклад 8%). 6ГК отражает значимость активации Т-клеток через комплекс HLA-DR (CD3 HLA-DR) (вклад 10%). 7ГК отражает участие Т-reg в преобладании клеточного (РБТЛ) или гуморального (Ig M, A, G классов) иммунного ответа с участием цитокинов (IF γ , TNF α) (вклад 5%). 8ГК выделяет прямые и обратные связи цитокинов (IL-6, TNF α , IF γ , IF α) между собой, с количеством В-клеток и уровнем IgG и IgA классов (вклад 5%).

Заключение. Выполненные исследования подтвердили известные закономерности и выявили новые ключевые обобщающие характеристики взаимодействия клеток и цитокинов при КРР. Показана целесообразность применения этого метода для расширения исследовательских подходов в практической медицине

Колоректальный рак: совершенствование диагностики и лечения

Р.А. Мурашко¹, Л.Г. Тесленко¹, Л.Л. Степанова¹

Место работы: ¹ФГБУ «Клинический онкологический диспансер №1», г. Краснодар, Россия
e-mail: tsokur@kkod.ru

Цель. Анализ динамики показателей, отражающих качество онкологической помощи (КОП) больным с колоректальным раком (КРР) в Краснодарском крае (КК) за период 2006—2015 гг.

Материалы и методы. Проведен расчет основных статистических показателей, изучены данные о 24 265 пациентах с впервые выявленным КРР (база данных Популяционного ракового регистра КК) за 2006—2015 гг. Интегративным показателем КОП является выживаемость пациентов со злокачественными новообразованиями (ЗНО): наблюдаемая выживаемость (НВ) показывает долю пациентов из впервые выявленных за временной интервал, переживших контрольный срок, скорректированная выживаемость (СВ) — долю больных, умерших только от изучаемой онкопатологии. Проведен расчет показателей однолетней и пятилетней НВ и СВ.

Результаты. Показатель заболеваемости (на 100 тыс. населения) достоверно ($p < 0,05$) повысился за 10 лет: по раку ободочной кишки на 27,4%, по раку прямой кишки — на 18,3%, показатель смертности существенно не изменился. Увеличилась доля пациентов, выявленных активно:

в 6 раз при ЗНО ободочной, в 5,4 раза — прямой кишки. Доля пациентов с I—II стадией выросла при ЗНО прямой кишки на 2,3%. Доля морфологической верификации увеличилась на 6,2% при ЗНО ободочной и на 10,2% — при ЗНО прямой кишки. Одногодичная летальность (ОЛ) снизилась при ЗНО прямой кишки на 14,3%. Доля охвата радикальным лечением (от подлежащих) при ЗНО ободочной кишки увеличилась на 11,3%. Пятилетняя НВ и СВ при КРР достоверно увеличилась на 7,8% и 12,6%. Отмечается достоверное повышение одногодичной НВ и СВ при I стадии (на 8,5% и 8,1%), СВ при II и III стадиях (на 4,7% и 6,7%). Пятилетняя НВ при I стадии увеличилась на 14,7%, СВ — на 8,8%, при II стадии — НВ повысилась на 7,6%, СВ — на 13,4%. При III стадии отмечается достоверное повышение пятилетней СВ (на 14,7%). При IV стадии показатели как НВ, так и СВ одно- и пятилетний интервал наблюдения без достоверных изменений. Пятилетний период переживают не более 10% пациентов с КРР IV стадии.

Заключение. За 10 лет в КК на фоне прироста заболеваемости идет улучшение активной выявляемости и морфологической диагностики КРР. Внедрение новых технологий и комбинированного подхода к лечению КРР в онкоучреждениях КК способствовало улучшению ОЛ и выживаемости. Прогноз выживаемости при IV стадии КРР остается неблагоприятным. Для повышения уровня ранней диагностики КРР требуется внедрение эффективных скрининговых методов.

Мутационный статус гена KRAS и прогрессирование колоректального рака

Д.И. Водолажский¹, Я.С. Енин¹, Ю.А. Геворкян¹, Н.В. Солдаткина¹, П. Шуликов¹, С.Б. Панина¹

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

e-mail: molcancer@yandex.ru

Колоректальный рак (КРР) является наиболее распространенным злокачественным заболеванием желудочно-кишечного тракта, которое занимает четвертое место среди мужчин и третье место среди женщин по всему миру, что составляет более 1,2 миллиона зарегистрированных новых случаев и 0,6 миллиона смертей в год [Li Z-Z., Wang F. et al., 2016]. У половины пациентов с КРР развиваются метастатические поражения, и, несмотря на существующие варианты лечения, прогноз для таких пациентов по-прежнему неблагоприятен. В настоящее время мутации гена KRAS идентифицируются при клиническом лечении метастатического КРР как часть рутинного тестирования перед терапией ингибиторами EGFR. **Цель.** Анализ частоты проявлений соматических мутаций в гене KRAS в опухолевых образцах пациентов с колоректальным раком, а также оценка потенциальной взаимосвязи между мутациями KRAS и риском развития метастазов.

Материалы и методы. В данное исследование были включены 1153 пациента с диагнозом колоректальный рак (аденокарцинома), получавших плановое лечение в ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ. Большинство пациентов (78,2%) характеризовались поздними стадиями колоректального рака (III—IV) и наличием метастазов (81,5%). Медиана возраста пациентов составила 60 лет, размах — от 30 до 89 лет. Все образцы ДНК были выделены фенол — хлороформной экстракцией из FFPE-блоков. Тестирование образцов на наличие/отсутствие 7 активирующих SNP-мутаций во втором экзоне гена KRAS проводили методом Real-Time PCR с использованием набора реактивов «Real-time-PCR-KRAS-7M» (Биолинк, Новосибирск), согласно

инструкции производителя (уровень чувствительности набора — 5%). Различия в частотах встречаемости мутаций гена KRAS в группах пациентов, разделенных по полу и возрасту, сравнивались с использованием непараметрического χ^2 -критерия. Для оценки потенциального влияния мутационного статуса гена KRAS на риск развития метастазов был использован метод бинарной логистической множественной регрессии. Значения $p < 0,05$ рассматривались как статистически значимые. Все статистические анализы проводились в пакете IBM SPSS Statistics v. 23,0.

Результаты. SNP-мутации в гене KRAS были обнаружены у 33,5% больных, при этом наиболее распространенной мутацией была замена G12D (12%). Менее распространенными обнаруженными мутациями KRAS были: G13D (6,7%), G12V (5,1%), G12A (3,9%), G12C (2,5%), G12S (2,0%), G12R (1,3%). Частоты проявления мутаций в гене KRAS у пациентов с колоректальным раком без деления на гендерные группы и у мужчин в разных возрастных группах не отличались между собой. Наоборот, у женщин старше 55 лет частота мутаций гена KRAS была значимо выше по сравнению с пациентами более молодого возраста, т. е. менее 55 лет ($\chi^2=6,11$, $p=0,0135$). Регрессионная модель только с мутациями гена KRAS в качестве потенциальных предикторов прогрессирования колоректального рака не показала достоверного влияния ни одного из вариантов мутаций на риск развития метастазов ($p > 0,05$). Однако, после включения в модель клинико-патологических характеристик пациента (пол, возраст, стадия и степень дифференцировки), была обнаружена очень близкая к достоверной связи с прогрессированием (метастазированием) тенденция, а именно связь мутации G12D KRAS, наличие которой потенциально снижает риск метастазирования KPP (OR=0,625, 95%CI 0,389—1,006, $p=0,053$). Наоборот, предсказуемо, с повышенным риском прогрессирования колоректального рака связаны более поздняя стадия заболевания (OR=2,061, 95% CI 1,790-2,373, $p < 0,0001$), а также пожилой возраст пациента (на уровне тенденции, OR=1,010, 95%CI 0,999—1,022, $p=0,080$).

Заключение. Различные аллели гена KRAS могут проявлять перекрывающиеся и не идентичные виды биологической активности, и, таким образом, могут давать дифференциальные прогностические эффекты. Эти различия могут влиять на выбор вида терапии в каждом конкретном случае [Janakiraman M. et al., 2010]. В нашем исследовании удалось выявить связь мутации G12D с потенциально более низким риском метастазирования KPP. Вследствие этого, требуются дальнейшие мультиплексные исследования с включением большого количества пациентов для идентификации прогностически значимых вариантов гена KRAS.

Экспрессия галектинов и белков регуляторов клеточного цикла при раке толстой кишки с тканевой эозинофилией

К.И. Янкович¹, А.И. Дмитриева^{1,2}, Ю.В. Колобовникова², О.И. Уразова², И.Л. Пурлик^{1,2}, Л.А. Кудяков¹, В.В. Новицкий²
Место работы: ¹ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», г. Томск; ²ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск

e-mail: yankovich-kristina@mail.ru

Эозинофильные гранулоциты могут инфильтрировать опухолевую ткань, однако нет единого мнения относительно значения этой реакции организма в опухолевом процессе. Вызывает интерес влияние присутствия эозинофилов в составе опухо-

левого микроокружения на экспрессионные характеристики новообразования.

Цель. Оценить уровень экспрессии галектина-1, галектина-3, а также белков p53 и p27 в опухолевой ткани у больных раком толстой кишки, сопровождающимся тканевой эозинофилией.

Материалы и методы. В исследование были включены 30 больных раком толстой кишки, прооперированные до начала проведения специфической лучевой и цитостатической терапии. Группы исследования были сформированы в зависимости от наличия (14 пациентов) или отсутствия (16 пациентов) эозинофильной инфильтрации ткани опухоли. Экспрессию изучаемых белков в послеоперационных образцах тканей рака толстой кишки проводили методом иммуногистохимии с использованием автоматического иммуногистостейнера Bond-maX (Leica Biosystems). В исследовании применяли поликлональные антитела фирмы «GeneTex» к галектину-1, моноклональные антитела фирмы Cell Marque к галектину-3 (клон 9C4) и фирмы «Leica Biosystems» к p53 (клон DO-7) и p21 (клон 4D10). Оценку экспрессии исследуемых белков в опухолевой ткани осуществляли полуквантитативным способом в участках максимальной экспрессии маркера.

Результаты. Уровень экспрессии изучаемых белков был сопоставлен с явлением тканевой эозинофилии при раке толстой кишки. В группе пациентов с эозинофильной инфильтрацией опухолевой ткани высокая экспрессия галектина-1 была выявлена в 28,6% случаев, в то время как в группе без эозинофилии этот показатель составил 56,3%. Также у пациентов с раком толстой кишки, сопровождающимся эозинофильной инфильтрацией, отмечается достоверное снижение экспрессии белка p53, по сравнению с аналогичным параметром у пациентов без эозинофилии. Различия в уровне экспрессии галектина-3 и белка p27 не достигли статистически значимого уровня.

Заключение. Тканевая эозинофилия при раке толстой кишки ассоциирована с низкой экспрессией галектина-1 и белка p53 в опухолевых клетках. Таким образом, эозинофильная инфильтрация сопровождает опухоли с более благоприятными экспрессионными характеристиками.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых (соглашение № 14. W01.17.842-МД) и ведущих научных школ Российской Федерации (соглашение № 14. W02.16.7906-НШ).

Особенности диагностики и выживаемость пациентов с меланомой кожи в краснодарском крае

С.В. Шаров¹, С.А. Яргунин¹, Л.Г. Тесленко¹

Место работы: ¹Государственное бюджетное учреждение здравоохранения министерства здравоохранения Краснодарского края «Клинический онкологический диспансер № 1»
e-mail: dr_sch@mail.ru

Цель. Проанализировать особенности диагностики и показатели выживаемости пациентов с меланомой кожи (МК) в Краснодарском крае (КК) за период 2012—2016 гг.

Материалы и методы. С использованием автоматизированной информационно-аналитической системы Популяционного ракового регистра КК (ПРР КК) проведен анализ 2365 случаев меланомы кожи, впервые выявленных с 2012 по 2016 гг.

Результаты и Заключение. В КК в 2012—2016 гг. наблюдается увеличение численности заболевших и показателей заболеваемости населения меланомой кожи на 6,2% (с 8,1 до 8,6 на 100 тыс.).

За 5-летний период отмечается достоверное ($p < 0,05$) увеличение среднего возраста заболевших мужчин (с $56,8 \pm 0,7$ до $60,5 \pm 0,7$ лет) и женщин (с $57,5 \pm 0,5$ до $61,3 \pm 0,6$ лет). В КК ежемесячно проводятся регулярные профилактические акции «Кубань против рака», на которых любой желающий может показаться дерматологу.

При подозрении на меланому пациент проходит обследование в КОД № 1 (физикальный осмотр, дерматоскопия, РГ- органов грудной клетки, УЗИ всех групп лимфоузлов, морфологическая верификация). Исследуются все пигментные новообразования кожи по одной из общепринятых систем. За 5 лет доля больных с МК, выявленной в III–IV стадиях снизилась до 15,6%, годовичная летальность с 14,0% до 8,9%.

По данным ПРР КК показатель 5-летней наблюдаемой выживаемости (НВ) больных с МК в 2016 г. составил $61,6 \pm 2,6\%$, при I стадии заболевания — $85,9 \pm 3,8\%$, при II — $74,4 \pm 4,2\%$, при III — $37,2 \pm 6,8\%$, а при IV стадии — $16,4 \pm 7,0\%$. Отмечена положительная динамика однолетней НВ за 5 лет на все стадии, а при I–III стадиях отдельно. Скорректированная выживаемость за 5 лет выше, чем НВ (при I–III стадиях), что связано с влиянием неонкологических причин на уровень НВ.

Благодаря уникальной профилактической программе «Кубань против рака» снизилась доля пациентов с запущенными стадиями, пациенты вовремя получают весь спектр помощи, возможной в России на сегодняшний день. Снижается годовичная летальность, отмечена положительная динамика годовичной НВ за 5 лет на все стадии заболевания. С учетом повсеместного увеличения заболеваемости и смертности от МК в России, считаем правильным тиражирование опыта профилактической программы КК.

Соотношение компонентов фибринолитической системы определяет агрессивность меланомы

В.А. Бандовкина¹, Е.М. Франциянц¹, Ю.А. Погорелова¹, Н.Д. Черярна¹

Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации
e-mail: super.gormon@ya.ru

Актуальность. Ранние стадии меланомы, имеющие фазу горизонтального роста способны маскироваться под меланоцитарный невус или другие доброкачественные образования кожи. Активация системы плазмин/плазминоген характерна как для физиологических, так и для патологических процессов. Инвазия и метастазирование меланомы осуществляется за счет ремоделирования клеток и неоангиогенеза.

Цель. Изучить в сравнительном аспекте показатели системы плазмин/плазминоген в ткани невусов и меланомы разной степени распространенности.

Материалы и методы. ИФА методами определяли активность плазмينا, плазминогена, концентрацию антигена и активность активатора плазминогена урокиназного типа (uPA), концентрацию антигена и активность активатора плазминогена тканевого типа (tPA), концентрацию антигена и активность ингибитора активатора плазминогена (PAI-1) в ткани невусов ($n=30$), меланомы pT1-2N0M0 ($n=17$), pT3-4N0-1M0 — ($n=23$). В качестве контроля использовали интактную кожу ($n=15$), полученную при оперативном лечении больных без онкопатологии.

Результаты. В ткани невусов и меланомы pT1-2N0M0 был снижен в 2 раза уровень плазминогена, без повышения плазмينا. Значимым отличием ткани меланомы pT1-2N0M0

от невусов явилась выраженная активация uPA, без повышения PAI-1, то есть экспрессия урокиназы не сопровождалась накоплением плазмينا. Главным отличием ткани невусов от меланомы pT1-2N0M0 было снижение более чем в 40 раз соотношения uPA/PAI-1. В меланоме pT3-4N0-1M0 уровень плазмينا возрастал более чем в 19 раз на фоне увеличивающейся в среднем в 2,5 раза, относительно pT1-2N0M0 активности и содержания uPA без увеличения активности PAI-1. Соотношение uPA/PAI-1 возрастало почти в 2 раза.

Заключение. В невусах и при горизонтальном росте меланомы нормальный уровень плазмينا, вероятно, обусловлен активностью его ингибиторов. При переходе меланомы в вертикальную фазу роста повышенная активность фибринолитической системы с накоплением плазмينا и увеличением uPA/PAI-1 обуславливает пролиферативный, инвазивный и метастатический потенциал опухоли.

Ключевые слова: невусы, меланома, плазмин, плазминоген, урокиназный активатор

Содержание молекул MICA, ULBP1 и ULBP2 в сыворотке крови больных меланомой на фоне адоптивной иммунотерапии

Ю.В. Гельм, Е.В. Абакушина, И.А. Пасова, Д.В. Кудрявцев, Ю.В. Гуменецкая, А.Д. Каприн¹

Место работы: МРНЦ им. А.Ф. Цыба — филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Обнинск, Россия; ¹ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, Обнинск, Россия
e-mail: julia_marizina@mail.ru

В настоящее время все более актуальными становятся диагностические подходы с использованием опухоле-ассоциированных молекул. Стресс-индуцированные молекулы MICA/B (MHC class I-related molecules class A/B) и ULBP1-6 (ULBP-UL16-binding proteins) появляются на поверхности опухолевых клеток при трансформации. Обнаружение их в сыворотке крови больных может свидетельствовать о наличии онкологического заболевания. Данные молекулы являются лигандами одного из значимых активирующих рецепторов NK-клеток и CD8+-лимфоцитов — NKG2D (CD314). Эти белки родственны с молекулами главного комплекса гистосовместимости класса I (MHC I), но в отличие от них не способны связывать пептид или взаимодействовать с бета2-микроглобулином. Злокачественные клетки, ускользая от иммунного надзора, т.е. распознавания эффекторными лимфоцитами, способны сбрасывать лиганды рецептора NKG2D со своей поверхности. Растворимые формы лигандов могут взаимодействовать со своим рецептором NKG2D на поверхности лимфоцитов и блокировать их. Поэтому обнаружение данных молекул в сыворотке крови может служить одним из диагностических маркеров злокачественного роста и супрессивного фактора для противоопухолевого иммунного ответа. Вероятно, что проведение противоопухолевой иммунотерапии может влиять на количество данных молекул в сыворотке крови. Анализ циркулирующих молекул MICA и ULBP1, ULBP2 в сыворотке крови онкологических больных до и после клеточной иммунотерапии поможет при решении этого вопроса.

Цель. Определить содержание стресс-индуцированных молекул MICA, ULBP1, ULBP2 в сыворотке крови больных меланомой до и после проведения адоптивной иммунотерапии. Оценить уровень данных молекул при различном исходе заболевания.

Материалы и методы. В исследовании принимали участие 32 больных диссеминированной меланомой, из них 20 женщин

и 12 мужчин в возрасте от 26 до 75 лет (сред. 52 ± 13 лет) со стадиями заболевания: II (a-c) — 7 чел., III (a-c) — 23 чел., IV (a) — 2 чел. Контрольную группу составляли 30 условно здоровых доноров. Уровень молекул MICA, ULBP-1 и ULBP-2 в сыворотке крови определяли с помощью иммуноферментного анализа (ИФА) с использованием наборов реагентов: MICA human ELISA Kit (Abcam, США) и DuoSet ELISA human ULBP — 1 и —2 (R&D Systems, США) по инструкции производителя.

Оптическую плотность образцов измеряли при длине волны 450 нм на фотометре ChroMate 4300 (AwarenessTechnology, США). Адоптивную иммунотерапию (АИТ) проводили активированными *in vitro* (ИЛ-2, ИЛ-15) аутологичными лимфоцитами периферической крови и клеточным продуктом каждые 3–7 дней на протяжении 1–2 месяцев внутривенно паравerteбрально в количестве 20–100 млн.

Сывороточное содержание стресс-индуцированных молекул MICA, ULBP-1 и ULBP-2 оценивали до и после окончания курса клеточной иммунотерапии.

Результаты обрабатывали при помощи программ Microsoft Excel 2003 и StatsoftStatistica 6.0. (StatSoft, USA). Данные представляли как среднее $\pm$ стандартное отклонение. Использовали *t*-критерий Стьюдента. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Перед началом АИТ у больных меланомой среднее содержание молекул MICA составило $2793,04 \pm 2672,18$ пг/мл. Содержание MICA более четырех средних нормальных значений наблюдалось у 26,9% больных. В сыворотках крови здоровых доноров белок MICA обнаруживался в минимальных количествах (менее 1000 пг/мл). После проведения АИТ у больных меланомой в среднем данный показатель практически не изменился.

Оценивая уровень молекул sMICA у больных с различным исходом заболевания, было показано, что перед АИТ различия между концентрацией MICA в сыворотке крови при прогрессировании заболевания и со стабилизацией процесса не значимы и составили $3267,2 \pm 1137,8$ пг/мл и $3547,3 \pm 1246,7$ пг/мл, соответственно.

Однако после проведения курса АИТ наблюдалась тенденция к снижению уровня sMICA у больных со стабилизацией процесса в 1,4 раза. Противоположные изменения наблюдались у больных из группы с прогрессированием заболевания. Концентрация sMICA увеличилась в 1,3 раза и значимо отличалась от исходных показателей в группе со стабилизацией процесса ($p < 0,05$).

Оценивая уровень молекул ULBP-1 у больных меланомой, было показано, что он в 2,3 раза выше по сравнению с контрольной группой ($p < 0,001$). Также у больных меланомой не было выявлено случаев отсутствия данных циркулирующих лигандов в сыворотке крови. Большинство пациентов имели концентрацию ULBP-1 превышающую среднее значение в контрольной группе в 93,8% случаев. Концентрация ULBP-1 у пациентов с наличием большой опухолевой массы была несколько выше.

До и после проведения АИТ среднее содержание молекул ULBP-1 в сыворотке крови достоверно не изменялось. Однако при анализе индивидуальных показателей уровня ULBP-1 у различных больных было показано, что существует прямая зависимость между клиническим статусом и изменением концентрации лиганда NKG2D, что диктует необходимость в персонализированном подходе к оценке данных молекул в сыворотке крови.

Было отмечено, что при уменьшении данного параметра наблюдалась стабилизация процесса или регрессия метастатических образований, при увеличении ULBP-1 зафиксировано

прогрессирование заболевания. Во многих случаях изменение концентрации лигандов NKG2D выявлялись раньше, чем была обнаружена прогрессия заболевания или выявлены метастазы инструментальными методами диагностики.

Таким образом, данный лиганд может служить не только маркером наличия злокачественного новообразования, но и предиктивным фактором у больных со злокачественными новообразованиями, который появляется в сыворотке крови раньше, чем объективно можно оценить развитие заболевания инструментальными методами исследований.

Можно заключить, что обнаружение данного лиганда в больших концентрациях, как и молекул MICA в сыворотке крови, с большой вероятностью может свидетельствовать о наличии опухолевых клеток и развитии меланомы. Данное утверждение нельзя применить к другому лиганду NKG2D белку ULBP-2. В сыворотке крови, как здоровых добровольцев, так и онкологических больных не были обнаружены молекулы ULBP-2 данной аллельной формы. Концентрация молекул ULBP-2 в сыворотке крови всех пациентов кроме одного была равна фоновым значениям. У одного больного меланомой лиганды обнаруживались в следовых количествах (291 пг/мл). У больных с высоким содержанием MICA, отмечался средний и высокий показатель ULBP-1 (более 4 000 пг/мл), однако, когда уровень содержания MICA в сыворотках крови был минимальным (в 38,5% случаев), уровень ULBP-1 достигал высоких значений, в среднем — $6 100,0 \pm 2 143,7$ пг/мл (при максимальном значении в 9558,3 пг/мл). Установить четкую корреляционную зависимость между уровнем молекул MICA и ULBP-1 на данном этапе не представилось возможным, для этого необходимо проведение дальнейших исследований.

Заключение. Обнаружение в больших концентрациях молекул MICA и ULBP-1 в сыворотке крови больных меланомой, может служить одним из диагностических маркеров наличия онкологического заболевания, и возможно являться показателем прогрессии заболевания. Так как у данных больных прослеживается одинаковая тенденция в увеличении концентрации лигандов NKG2D в сыворотке крови при наличии большой опухолевой массы и прогрессировании болезни.

Молекулы MICA и ULBP-1 могут дополнить спектр имеющихся опухоль-ассоциированных маркеров при диагностике больных меланомой. Данные показатели могут быть использованы для мониторинга прогноза развития заболевания и контроля над увеличением опухолевой массы при иммунотерапевтических воздействиях.

Сравнительный анализ экспрессии матричных металлопротеиназ в тканях меланоцитарных новообразований кожи

И.А. Новикова¹, Е.Ф. Комарова¹, В.В. Позднякова¹, М.И. Максимова¹, М.Г. Ильченко¹, Е.П. Ульянова¹, А.О. Гранкина¹, И.Р. Дашкова¹, Л.Н. Ващенко¹

Место работы: ¹ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, г. Ростов-на-Дону

e-mail: katitako@gmail.com

Цель. Исследовать тканевую экспрессию металлопротеиназ 2 и 9 типа (MMP-2 и MMP-9) в тканях доброкачественных (ДМНК) — невусы, диспластические невусы и злокачественных меланоцитарных новообразований кожи (ЗМНК).

Материалы и методы. В исследование были включены 55 пациентов в возрасте от 21 до 49 лет с меланоцитарными

новообразованиями кожи, из которых 25 больных меланомой (T1-3N0-1M0) и 30 — с невусами, включая 15 человек с диспластическими невусами. Иммуногистохимическое исследование проводили с помощью моноклональных антител ММР-2 и ММР-9. Оценка экспрессии маркеров изучали как минимум на 10 случайно выбранных полях зрения. Интенсивность окрашивания оценивали по критериям: 10—25% позитивно окрашенных клеток — слабо позитивная реакция; 26—50% — умеренно позитивная; > 50% — сильно позитивная реакция.

Результаты исследования и их обсуждение. Обнаружена повышенная экспрессия ММР-2 как в группе с ДМНК (30%), так и в группе с ЗМНК (31%). Среди образцов доброкачественных новообразований экспрессия составила: в клетках диспластических невусов — 66,7%, невусов — 14,3%. Разница между группами «диспластический невус — меланома» и «невус — меланома» была статистически не достоверна ($p \leq 0,05$). Увеличенное накопление ММР-9 выявлено в группе с ДМНК (36,7%), основная доля которых (77,8%) принадлежала диспластическим невусам. Наибольшая экспрессия ММР-9 наблюдалась в клетках ЗМНК — $31,7 \pm 3,0\%$ по сравнению с клетками диспластических невусов — $11 \pm 1,1\%$ и клетками невусов — $5,3 \pm 0,5\%$ ($p \leq 0,05$). Сильно позитивная интенсивность окрашивания ММР-2 в группе ЗМНК по сравнению с ДМНК выше в 2,5 раза.

Преобладание умеренно позитивной реакции и слабо позитивной наблюдалось в группе с ДМНК в 1,1 раз и 2,6 раз соответственно. Сильно позитивная реакция ММР-9 отсутствовала во всех группах. Умеренно позитивное окрашивание ММР-9 при ЗМНК превышала данный при ДМНК в 1,7 раз. Обнаружено, что в 1,8 раз чаще слабо позитивная интенсивность окрашивания к ММР-9 была характерна для группы с ДМНК.

Заключение. Показаны достоверные отличия по уровню экспрессии ММР-9 с динамикой усиления показателя в ряду «невус-диспластический невус-меланома». Более выраженная интенсивность окрашивания обоих ММР (с преобладанием сильно- и умеренно позитивных реакций) была характерна для тканей злокачественных новообразований кожи в сравнении с доброкачественными.

Опыт применения ипилимумаба для лечения пациентов с диссеминированной меланомой кожи в амбулаторной практике

Н.В. Жукова¹, Н.Ю. Антимоник¹, С.И. Кутукова¹, Н.П. Беляк¹, С.П. Эрдиев¹, Н.В. Попова¹

Место работы: ¹Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург, e-mail: natalia-zhukova@yandex.ru

Актуальность. Ипилимумаб — первый препарат показавший увеличение общей выживаемости при терапии метастатической меланомы, который уже сейчас стал стандартом лечения. Его применение в клинических исследованиях у тщательно отобранных пациентов показало возможность достижения длительных эффектов, с одной стороны, и возможность развития серьезных отсроченных осложнений с другой. Оценка возможности применения данного препарата в условиях реальной амбулаторной клинической практики требует дополнительного анализа.

Цель. Провести анализ безопасности и эффективности применения ипилимумаба у больных диссеминированной меланомой кожи, получавших амбулаторное лечение в рамках программы расширенного доступа к препарату.

Материалы и методы. В программу расширенного доступа включен 31 больной диссеминированной меланомой (12 мужчин и 19 женщин), в возрасте от 39 до 81 года (средний возраст 57 лет), получавших лечение и наблюдение в СПб ГБУЗ ГКОД в период с февраля 2014 по июль 2017 г. Все пациенты до лечения ипилимумабом получили от 1 до 4 (в среднем, 2) линии системной терапии, после которых было зарегистрировано прогрессирование заболевания. Допускалось лечение пациентов с метастатическим поражением головного мозга, их доля составила 26% (8 пациентов). У большинства пациентов на момент начала лечения был ECOG статус 1—28 пациентов (90%), у 3 пациентов (10%) — ECOG 2. Оценка нежелательных явлений проводилась по шкале CTC AE v4.

Результаты. Медиана наблюдения за больными составила 12 (3—38) мес. Медиана времени до прогрессирования заболевания (ВДП) составила 6,0 месяцев (95% ДИ от 5,0 до 7,4). На момент анализа у 6 из 31 пациентов (19%) признаков прогрессирования не выявлено. Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 12,0 месяцев (95% ДИ от 10,0 до 17,2). Девять пациентов (29%) живы на момент проведения анализа. На терапии ипилимумабом 6-месячная ОВ составила 87%, годовичная ОВ — 52%, 18-месячная ОВ — 32%. Осложнения лечения (НЯ) зарегистрированы у 16 пациентов (52%). Наиболее частыми НЯ были: зуд — 23%, слабость 10%, диарея — 10%, гепатит — 6%. Частота развития НЯ 3—4 степени составила около 10%. НЯ, развившихся непосредственно на введении ипилимумаба, зарегистрировано не было.

Заключение. Амбулаторное применение данного препарата безопасно и позволяет достичь результатов, сходных с данными клинических исследований. Терапия ипилимумабом не ассоциируется с непосредственными НЯ и не требует наблюдения пациента в условиях круглосуточного стационара.

Анализ герминальных мутаций и полиморфизмов в образцах меланомы и доброкачественных новообразований кожи

И.С. Абрамов^{1,2}, Д.О. Фесенко¹, Л.Г. Гукасян¹, О.О. Рябая², М.А. Емельянова¹, Т.В. Наседкина¹

Место работы: ¹Институт молекулярной биологии имени В.А. Энгельгардта РАН, Москва, Россия ²ФГБУ «РОИЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Москва, Россия e-mail: abriv@bk.ru

Актуальность. Наследственно-обусловленная меланома кожи по данным литературных источников составляет от 5% до 14% всех случаев данного заболевания. Основным геном, мутации в котором обуславливают возникновение наследственной меланомы, является CDKN2A. Также мутации в данном гене могут приводить к возникновению атипичных невусов. Помимо этого, ряд исследований показывают влияние на возникновение меланомы полиморфизмов в гене MC1R. Данный ген принимает участие в синтезе меланина под влиянием УФ-излучения. В настоящем исследовании были выбраны 5 полиморфизмов данного гена, для которых показана наиболее сильная ассоциация с меланомой в других мировых популяциях.

Цель. Анализ мутаций и полиморфизмов генов CDKN2A и MC1R в образцах меланомы кожи и меланоцитарных невусов методами таргетного секвенирования и биологических микрочипов.

Материалы и методы. В настоящем исследовании мы анализировали мутации 6 меланоцитарных невусов и 29 клинических образцов меланомы. Геномную ДНК выделяли из свежемороженой ткани опухоли или парафиновых срезов. Анализ мутаций и полиморфизмов в гене CDKN2A проводили с помощью секвенирования на платформе GS Junior (454/Roche). Анализ полиморфизмов rs1805006 (D84E), rs11547464 (R142H), rs1805007 (R151C), rs1805008 (R160W) и rs1805009 (D294H) в гене MC1R проводили с помощью технологии биологических микрочипов.

Результаты. В меланоцитарных невусах были обнаружены герминальные мутации в CDKN2A A148T, G63R. В образцах меланомы мутации и полиморфизмы в гене CDKN2A обнаружены не были. В двух образцах меланомы были обнаружены полиморфизмы rs1805006 (D84E), rs1805007 (R151C), что согласуется с литературными статистическими данными.

Заключение. Дальнейшие исследования с использованием секвенирования могут помочь в поиске новых патогенных мутаций на разных стадиях развития опухоли и новых мишеней для терапии. Также, планируется расширить панель диагностических маркеров для анализа нарушений в генах метаболизма меланина за счет новых полиморфизмов. Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (Грант № 14-35-00107).

Современные показания к первичному эндовитреальному удалению меланомы хориоидеи

А.А. Яровой¹, И.М. Горшков¹, Е.Н. Коробов¹, В.А. Яровая¹
Место работы: ¹ФГБУ МНТК «Микрохирургия глаза им. С.Н. Федорова» МЗ РФ
e-mail: egorkorobov1991@mail.ru

Цель. Представить современный подход к первичному эндовитреальному удалению МХ на основе метаанализа литературных данных и собственных результатов.

Материалы и методы. Поиск публикаций по первичной эндорезекции МХ был осуществлен в базе данных PubMed, SCOPUS, Umedp до мая 2017 г. Для включения статей в анализ были разработаны критерии включения и исключения. Из 96 статей, выявленных при первоначальном поиске, 9 соответствовали критериям и были включены в метаанализ. Количество наблюдений в статьях варьировало от 13 до 71 пациента и составило суммарно в 9 статьях 302 пациента. Наши собственные данные получены на основании 22 пациентов с МХ, которым проведено первичное эндовитреальное удаление опухоли в МНТК МГ в промежуток времени с 2011 по 2017 гг. Из них 12 (54,5%) мужчины и 10 (45,5%) женщин. Возраст больных по данным литературы был от 21 до 87 лет (в среднем 55,5±5,1), 56% пациентов, включенных в исследования, составили мужчины. Возраст наших больных был от 25 до 84 лет (в среднем 55,36±14,05 лет). Высота и максимальный диаметр основания опухоли (МДО) опухоли по данным метаанализа варьировали от 3,9 до 9,8 мм (в среднем 6,9±1,9) и от 8 до 13 мм (в среднем 10,4±1,6) соответственно, по нашим данным — средняя высота опухоли — 8,28 мм (диапазон от 6,0 до 10,3 мм, стандартное отклонение 1,4 мм), МДО — 10,9 мм (диапазон от 6,4 до 16,8 мм, стандартное отклонение 2,9 мм). Максимальная корригируемая острота зрения в дооперационном периоде по данным литературы и нашим собственным данным составила: ≥0,5—47,5% и 54% пациентов, ≤0,1<0,5—29,7% и 23% пациентов, <0,1—22,8% и 23% пациентов соответственно.

Дексаметазон снижает чувствительность клеток меланомы к цисплатину путем увеличения уровня экспрессии гена PRAME

В.А. Мисюрин¹, М.А. Барышникова¹, Д.В. Калениченко², А.Е. Мисюрина³, Л.А. Кесаева¹, Ю.П. Финашутин¹, О.С. Бурова¹, А.А. Рудакова¹, А.В. Мисюрин¹
Место работы: ¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; ²ФГБОУ ВО МГБВМиБ-МБА им К.И. Скрябина, Москва; ³ФГБУ ГНЦ Минздрава России, Москва
e-mail: vsevolod.misyurin@gmail.com

Белок PRAME является одним из антигенов, экспрессирующихся в меланоме человека. При нокауте экспрессии PRAME клетки меланомы теряют резистентность к цисплатину и некоторым другим цитостатическим препаратам. Согласно данным, полученным Wadelin et al., экспрессия гена PRAME может быть активирована воспалительными сигнальными путями. Мы предположили, что при блокировании данных сигнальных путей уровень экспрессии гена PRAME может быть снижен, благодаря чему чувствительность клеток меланомы к цисплатину увеличится.

Цель. Изучить воздействие дексаметазона и его комбинации с цисплатином на уровень экспрессии гена PRAME.

Материалы и методы. Исследование проводили на клеточной линии меланомы A875, обладающей высоким уровнем экспрессии гена PRAME. В МТТ-тесте определили IC50 цисплатина и концентрацию дексаметазона, не оказывающую цитотоксических эффектов на клетки меланомы, а также IC50 комбинации дексаметазон-цисплатин. Оценивали изменение уровня экспрессии гена PRAME методом количественной ПЦР в реальном времени в клетках меланомы A875 после инкубации с дексаметазоном, цисплатином (IC50) и дексаметазоном-цисплатином (IC50). Для статистического анализа парных измерений использовался критерий Уилкоксона.

Результаты. IC50 цисплатина для клеток A875 составила 25 мкг/мл. Дексаметазон в исследованных концентрациях не оказывал цитостатического действия на клетки A875. Для дальнейших экспериментов была выбрана концентрация дексаметазона, составляющая 100 мкг/мл. При данной концентрации скорость деления клеток меланомы значительно не изменилась. После инкубирования в течение суток клеток A875 с цисплатином (25 мкг/мл) или дексаметазоном (100 мкг/мл) уровень экспрессии гена PRAME увеличился в 6 и в 1,6 раз, соответственно ($p<0,01$). После инкубирования A875 с комбинацией цисплатин-дексаметазон (25 мкг/мл и 100 мкг/мл) уровень экспрессии PRAME увеличился в 9 раз ($p<0,001$). Согласно данным МТТ-теста, дозировка цисплатина для достижения IC50 должны быть увеличена на 5% при одновременном применении дексаметазона ($p=0,0117$).

Заключение. Уровень экспрессии PRAME при воздействии цисплатина значительно увеличился. Несмотря на возможную зависимость гена PRAME от стресс-индуцированных сигнальных путей, дексаметазон не снижал активность этого гена в клетках меланомы, а даже несколько увеличивал. Возможно, применение дексаметазона при терапии PRAME-позитивных больных онкологическими заболеваниями будет приводить к уменьшению эффективности цисплатина.

Биологические и морфологические параллели увеальных меланом

А.В. Балмуханова, Т.С. Телеуова, А.М. Балмуханова
Место работы: ¹КазНМУ им. С.Д. Асфендиярова, КазМУНО
e-mail: bav_med@mail.ru

Диагностика и лечение злокачественных новообразований — одна из сложных проблем современной медицины. Большое внимание привлекают внутриглазные опухоли, т. к. рост количества новообразований органа зрения в последние годы подтвержден результатами канцеррегистра РК. Независимо от характера роста они приводят к необратимой потере зрительных функций, а такие опухоли, как увеальная меланома (УМ), представляют собой непосредственную угрозу жизни больного. Все это делает актуальной проблему диагностики, лечения, а также поиска прогностических факторов ее течения.

Цель. Определение взаимосвязи между биологическими признаками: пигментацией, васкуляризацией и гистотипом увеальной меланомы.

Материал и методы. 73 больных с УМ, находившихся на лечении в КазНИИГБ и КазНИИОиР. Были выделены 3 степени пигментации и васкуляризации: ослабленная, умеренная и усиленная, определяемые офтальмоскопически и циклоскопически.

Результаты. Ослабленная степень пигментации отмечалась у 34,6% больных с веретенноклеточным типом, у 18,5% смешанноклеточного и 20% эпителиоидноклеточного типа опухоли. Умеренная пигментация отмечается у 57,7% веретенноклеточного, у 44,4% смешанноклеточного и 30% эпителиоидноклеточного типа. Усиленная степень пигментации — у 7,7% веретенноклеточного, 37% смешанноклеточного и 50% эпителиоидноклеточного типа. Связь между пигментацией и типом опухоли, статистически значима, $p < 0,05$ ($\chi^2 10,948$). Для определения взаимосвязи между васкуляризацией и гистотипом, были изучены варианты кровоснабжения, в зависимости от клеточного типа опухоли. Ослабленная васкуляризация отмечалась у 34,6% веретенноклеточного типа, у 18,5% — смешанноклеточного и 15% эпителиоидноклеточного типа меланомы. Умеренная васкуляризация — у 26,9% больных с веретенноклеточным типом, у 44,4% — со смешанноклеточным типом и у 60% эпителиоидноклеточного типа УМ. Усиленная степень васкуляризации отмечается у 38,5% веретенноклеточного, у 37% — смешанноклеточного и 20% эпителиоидноклеточного типа УМ. Начало формы Связь между васкуляризацией и типом опухоли статистически значима, $p > 0,05$ ($\chi^2 11,934$).

Заключение. Анализируя связь биологических признаков УМ с ее гистологическим вариантом, получены следующие данные: наиболее агрессивному типу меланомы — эпителиоидноклеточной опухоли более характерны усиленная пигментация 50%, умеренная васкуляризация 60%. В связи с чем, данные биологические признаки могут рассматриваться как прогностические критерии для определения тактики ведения и лечения данных больных.

Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия злокачественной меланомы кожи

С.В. Козлов, О.И. Каганов, А.А. Морятков, А.Е. Орлов, А.В. Копылов, А.А. Андреева

Место работы: ¹ФГОУ ВПО СамГМУ Минздрава России; ²ГБУЗ СОКОД

e-mail: ama78@mail.ru

Меланома кожи является одной из наиболее агрессивных опухолей при этом в большинстве стран мира и в России отмечается устойчивый рост заболеваемости ежегодно на 4—7%. Ранняя диагностика меланомы в горизонтальной фазе роста, увеличивает показатели 5-летней выживаемости до 95—98%. Учитывая ограниченные возможности инвазив-

ной верификации меланомы кожи, существует вероятность гипо- или гипердиагностики новообразования с последующим выбором неадекватного объема хирургического лечения. Кроме того, отсутствие альтернативных видов локального паллиативного лечения существенно ухудшает прогноз и качество жизни больных местно-распространенной злокачественной меланомой.

Цель. Изучить возможности методов флуоресцентной диагностики (ФД) и паллиативной фотодинамической терапии (ФДТ) злокачественной меланомы кожи.

Материалы и методы. Для дифференциальной диагностики пигментных новообразований кожи использовали методики флуоресцентной дерматоскопии и локальной спектрометрии. Применялись современные отечественные фотосенсибилизаторы (ФС), ФД и локальная спектрометрия выполнены у 32 больных с диагнозом «меланома кожи» и у 16 пациентов с меланоцитарными невусами. Индекс накопления ФС окружающей коже составил $0,6 \pm 0,07$ ОЕ, а при меланоцитарных невусах — $0,8 \pm 0,06$, в опухоли индекс накопления составил $2,4 \pm 0,10$ относительных единиц, что достоверно выше ($p < 0,05$). Показатель чувствительности составил 96,88%, точность исследования — 97,83%. Дополнительную характеристику новообразования кожи можно получить при визуальном анализе флуоресцентной картины, что позволяет уточнить местное распространение меланомы, определить истинные границы опухоли. Высокий уровень накопления ФС в опухоли может служить основанием для проведения ФДТ. Критериями отбора были: невозможность выполнения радикального хирургического лечения, размер очагов — не более 3 см, пролечено 7 пациентов. У всех больных получен локальный ответ в виде стабилизации роста новообразования, частичного или полного лизиса очагов злокачественной меланомы. Максимальное время наблюдения составляет более 24 месяцев, у 3 больных наблюдали раннюю системную прогрессию процесса.

Выводы. Проводимое исследование определяет значимость и необходимость применения новых уточняющих методов диагностики. Полученные результаты демонстрируют высокую специфичность, точность и эффективность флуоресцентной диагностики и фотодинамической терапии.

Новые технологии дифференциальной неинвазивной диагностики новообразований кожи

С.В. Козлов, В.П. Захаров, О.И. Каганов, А.А. Морятков, А.Е. Орлов, И.А. Братченко, Д.Н. Артемьев, А.В. Копылов, А.А. Андреева

Место работы: ¹ФГОУ ВПО СамГМУ Минздрава России; ²ФГОУ ВПО Самарский университет; ГБУЗ СОКОД

e-mail: ama78@mail.ru

Злокачественные новообразования кожи остаются лидерами в структуре и динамике роста онкологической заболеваемости, при этом от меланомы кожи, погибает более 90% всех заболевших опухолями кожи.

Цель. Снизить смертность от меланомы кожи за счет повышения показатели ранней диагностики и новых подходов уточняющей диагностики.

После изучения существующих методов диагностики было решено изучить диагностические возможности гиперспектрального анализа изображения (ГВ) и спектроскопии комбинационного рассеяния (СКР). Для разработки собственной методики был проведен экспериментальный этап — анализ образцов тканей опухолей человека, полученных после хирургического лечения, далее исследование новообразований у пациентов непосредственно перед хирургическим

лечением. Работу выполняли путем регистрации отраженного от изучаемой поверхности кожи пучка мало интенсивно лазерного излучения видимого диапазона (СКР) и регистрации изображения камерой ГВ. Анализ изображения проходит автоматически по заранее разработанному алгоритму. Таким образом, был разработан и предложен новый способ неинвазивной дифференциальной диагностики новообразований кожи. После анализа результатов исследования в котором приняли участие 212 пациентов с различными опухолями (меланома и рак кожи, доброкачественные новообразования) получены показатели чувствительности и специфичности метода СКР до 95% и 92%; ГВ с компьютерным анализом изображения также показала потенциальные возможности в активной и дифференциальной диагностики в том числе пигментных новообразований. Предложенные методы диагностики отличаются безопасностью, не требуют инвазивных вмешательств, лишены субъективных критериев и показывают высокие разрешающие способности.

Особенности диагностики и выживаемость пациентов с меланомой кожи в краснодарском крае

С.В. Шаров¹, С.А. Яргунин¹, Л.Г. Тесленко¹

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

e-mail: tsokur@kkod.ru

Цель. Проанализировать особенности диагностики и показатели выживаемости пациентов с меланомой кожи в Краснодарском крае (КК) за период 2012—2016 гг.

Материалы и методы. С использованием автоматизированной информационно-аналитической системы Популяционного ракового регистра КК (ПРР КК) проведен анализ 2365 случаев меланомы кожи, впервые выявленных с 2012 по 2016 гг.

Результаты и Заключение. В КК в 2012—2016 гг. наблюдается увеличение численности заболевших и показателей заболеваемости населения меланомой кожи на 6,2% (с 8,1 до 8,6 на 100 тыс.). За 5-летний период отмечается достоверное ($p < 0,05$) увеличение среднего возраста заболевших мужчин (с $56,8 \pm 0,7$ до $60,5 \pm 0,7$ лет) и женщин (с $57,5 \pm 0,5$ до $61,3 \pm 0,6$ лет). В КК при подозрении на меланому пациент с направлением из первичного онкокабинета проходит обследование в онкодиспансере. Обязательными методами для диагностики меланомы кожи являются: физикальный осмотр, дерматоскопия, рентгенография органов грудной клетки, УЗИ всех групп лимфоузлов, морфологическая верификация. При осмотре все пигментные новообразования кожи осматриваются по одной из общепринятых систем (правила АБЦД, ФИГАРО и др.). При ранних формах меланомы, когда кожный рисунок над опухолью не изменен, волосяной покров сохранен, опухоль симметрична и не всегда разнородна по окраске и характеризуется неправильностью границ или при наличии на поверхности кожи множественных диспластических невусов применяется эпидемиологическая дерматоскопия в Клиническом онкодиспансере. Доля больных с меланомой кожи, выявленной в III—IV стадиях, за 5 лет снизилась до 15,6%, снизилась и однолетняя летальность с 14,0% в 2012 г. до 8,9% в 2016 г. По данным ПРР КК показатель 5-летней наблюдаемой выживаемости (НВ) больных с меланомой кожи в 2016 г. составил $61,6 \pm 2,6\%$, при I стадии заболевания — $85,9 \pm 3,8\%$, при II — $74,4 \pm 4,2\%$, при III — $37,2 \pm 6,8\%$, а при IV стадии — $16,4 \pm 7,0\%$. Отмечена положительная динамика однолетней НВ за 5 лет с учетом всех стадий и при I-III стадиях отдельно, что говорит о значимости онкопрофилактической направ-

ленности диагностической программы «Кубань против рака» и правильной тактике проводимого специального противоопухолевого лечения в КК. Скорректированная выживаемость за 5 лет выше, чем НВ (при I—III стадиях), что связано с влиянием неонкологических причин на уровень НВ. Таким образом, показатель выживаемости при меланоме кожи достоверно зависит от стадии заболевания: чем выше стадия, тем показатель выживаемости ниже.

К вопросу о частоте и спектре мутаций гена BRAF при меланоме кожи у пациентов Алтайского края

А.А. Иванов¹, А.М. Авдалян¹, С.Ю. Бахарева², Д.В. Ракуть², А.Ф. Лазарев¹

Место работы: ¹ФГБУ Алтайский филиал «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, Барнаул; ²КГБУЗ «Алтайский онкологический диспансер», Барнаул

e-mail: Anatolij0199@yandex.ru

Встречаемость мутаций в гене BRAF при меланоме кожи достаточно вариабельна и по данным литературы достигает от 40 до 70%. Наиболее частым генетическим повреждением данного гена среди всех типов BRAF-мутаций, по данным разных авторов, является замена с. 1799T>A (V600E) с частотой 80—90%. Второй по частоте является мутация с. 1798_1799GT>AA (V600K) с долей до 30%, другие поломки данного гена встречаются еще реже. Большинство лабораторий довольно успешно используют полимеразную цепную реакцию (ПЦР) в реальном времени для выявления генетических повреждений, но данный метод не обнаруживает весь известный спектр соматических мутаций данного гена. В связи с этим возникает потребность в секвенировании 15-го экзона гена BRAF для покрытия недостающего спектра анализируемых мутаций.

Цель. Определение частоты и спектра мутаций в гене BRAF при меланоме кожи в Алтайском крае.

Материалы и методы. В исследовании участвовали 47 больных с меланомой кожи запущенных стадий (IIIБ—IV), проживающих в Алтайском крае. Материалом для исследования послужила операционная ткань, фиксированная в 10% нейтральном забуференном формалине от 6 до 24 часов и заключенная в парафин. Ткань, из которой выделялась ДНК, верифицировалась патоморфологом, проводилась оценка характера опухоли, количества опухолевой ткани в материале. Выделение ДНК из ткани производили с помощью набора FFPE QIAGEN по протоколу производителя на автоматической станции для выделения нуклеиновых кислот и белков QIAcube (QIAGEN). Мутация V600E гена BRAF определялась набором Real-time — PCR-BRAF — V600E «Биолинк» (Россия). 25 образцов, которые по результатам ПЦР были отрицательны на наличие BRAF V600E, подвергались секвенированию. Секвенирование по Сэнгеру 15 экзона гена BRAF проводилось на генетическом анализаторе Applied Biosystems 3500 (США). **Результаты.** В нашей группе пациентов мутации гена BRAF выявлены в 26 случаях (55,3%). Замена с. 1799T>A (V600E) составляла подавляющее большинство мутаций и была обнаружена в 22 случаях, что составило 46,8% от всей выборки. Мутация с. 1789_1790CT>TC (L597S) гена BRAF выявлена в 2 случаях (4,25%), с. 1803A>T (K601N) в 2 образцах (4,25%). **Заключение.** Таким образом, мутантный статус гена BRAF выявлен у 55,3% больных. Мутация V600E обнаружена у 46,8% пациентов, L597S и K601N встречались с одинаковой частотой 4,25%. Полученные данные показывают, что спектр и частота встречаемости относительно редких аллелей гена BRAF при меланоме кожи в Алтайском крае несколько отличается от других регионов России.

Возможности современных оптических методов диагностики новообразований

С.В. Козлов, В.П. Захаров, О.И. Каганов, А.А. Морятов, А.Е. Орлов, А.П. Борисов, И.А. Братченко, Д.Н. Артемьев, А.А. Андреева

Место работы: ¹ФГОУ ВПО СамГМУ Минздрава России; ²ФГОУ ВПО Самарский университет, ГБУЗ СОКОД

e-mail: ama78@mail.ru

Новообразования кожи остаются одной из самых актуальных проблем в онкологии, высокая заболеваемость, трудности дифференциальной диагностики по-прежнему определяют существенные показатели смертности от меланомы кожи. Существующие методы неинвазивной диагностики связаны с использованием сложной аппаратуры или субъективного опыта врачей-специалистов и делают их недоступными для массового применения.

Цель. Изучение эффективности анализа флуоресценции биологической ткани (АФ) в ближнем инфракрасном диапазоне при проведении спектроскопии комбинационного рассеяния (СКР). Учитывая, что интенсивность АФ определяется индивидуальным фенотипом кожи проанализированы нормализованные спектры АФ полученные путем регистрации АФ в области новообразования и участка здоровой кожи, в исследовании приняли участие 88 пациентов. В диапазоне 870–920 нм спектральная плотность интенсивности АФ линейно спадает с ростом длины волны, а наибольшие изменения в спектре АФ наблюдались в диапазоне 810–870 нм. Для анализа экспериментальных данных в указанном диапазоне была проведена аппроксимация спектральной интенсивности АФ экспоненциальной функцией.

Результаты. полученные в ходе проведенного экспериментального исследования, показывают возможность использования формы спектра АФ в ближней инфракрасной области для диагностики. Важным достоинством данного метода является его инвариантность относительно размеров опухоли и высокая скорость анализа информации.

Наилучшие результаты диагностики меланомы достигаются при использовании комплексных критериев формы, выделенных при аппроксимации спектра автофлуоресценции экспоненциальной функцией. Точность диагностики меланомы достигает 88,4% для ex vivo исследований, 86,2% для in vivo исследований.

Выбор техники гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии для лечения перитонеального канцероматоза: есть ли разница? (экспериментальное исследование)

Г.С. Киреева¹, Г.И. Гафтон¹, К.Ю. Сенчик¹, В.Г. Беспалов¹, О.А. Беляева¹, К.Д. Гусейнов¹, М.А. Майдин¹, А.М. Беляев¹

Место работы: ¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

e-mail: galinakireyeva@mail.ru

Актуальность. Установлено, что основным фактором, определяющим долгосрочную выживаемость пациентов с перитонеальным канцероматозом после циторедуктивной операции и гипертермической интраперитонеальной химиоперфузии (ГИПХ), является полнота циторедукции. Однако, существует целый ряд факторов, связанных непосредственно с самой процедурой ГИПХ, которые также определяют безопасность и эффективность проводимого лечения. Одним из таких факторов, споры о котором продолжаются до сих пор,

является техника выполнения ГИПХ. Ни в одном из опубликованных исследований не было проведено непосредственного сравнения закрытой и открытой техник химиоперфузии. Причем, в условиях эксперимента с использованием адекватной модели это можно сделать относительно быстро, и на основании полученных результатов можно сформулировать некоторые рекомендации для составления дизайна и проведения клинического исследования.

Цель. Сравнить безопасность и эффективность ГИПХ, выполняемой по закрытой и оригинальной открытой методике, на модели перитонеального канцероматоза при раке яичников у крыс.

Материалы и методы. Исследование проведено на 60 крысах самках Вистар массой 210–280 г. Для моделирования перитонеального канцероматоза использован штамм опухоли яичника (РОНЦ им. Н.Н. Блохина). Опухоль перевивалась внутрибрюшинно. Все животные после перевивки опухоли рандомизировались на 4 группы: 1 — контроль, внутрибрюшинное введение 0,5 мл физиологического раствора (n=19); 2 — ГИПХ с цисплатином по закрытой методике, 20 мг/кг (n=15); 3 — ГИПХ с цисплатином по открытой методике, 16 мг/кг (n=16); 4 — ГИПХ с митомицином С по открытой методике, 20 мг/м² (n=10). Все манипуляции выполнялись однократно через 48 часов после перевивки ОЯ. Этого времени было достаточно для формирования в брюшной полости микроскопических опухолевых узлов, т. е. моделировалось состояние после оптимальной циторедукции, когда размер остаточных опухолевых узлов не превышает 2,5 мм. Для химиоперфузии использовалась оригинальная техническая установка, включавшая следующее оборудование: центробежный перфузионный насос, универсальный кибернетический комплекс регистрации и анализа параметров витальных функций «Телец» (оба — ЦНИИ РТК, Санкт-Петербург), термостатирующее устройство (LOIP, Санкт-Петербург), комплект перфузионных магистралей (Maquet, Германия). Закрытая методика ГИПХ: у животного под общей анестезией делается два разреза через кожу и брюшную стенку: один в области правого подреберья, куда помещается катетер для притока перфузата и термометр, а второй в левой подвздошной области, куда помещается катетер для оттока перфузата. Катетеры и термометр фиксируются в брюшной полости, после чего катетеры подсоединяются к замкнутому перфузионному контуру. День перевивки был принят за нулевой. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость. Вторичные конечные точки — это осложнения химиоперфузионного лечения, сроки восстановления массы тела животных после операции, характер прогрессии опухолевого процесса (в пределах брюшной полости и/или с распространением в грудную полость).

Результаты. Предложенная авторами техника открытой химиоперфузии: у животного выполняется срединная лапаротомия, в место разреза устанавливается специальный эспандер, который герметично подшивается к краям лапаротомной раны. По бокам от места установки эспандера делается 2 разреза через кожу и брюшную стенку, через которые в брюшной полости устанавливаются дренажи для притока перфузата. Дренажи располагаются по боковым флангам живота по направлению в поддиафрагмальное пространство. Отток перфузата осуществлялся через дренаж, подсоединенный к эспандеру. Также к эспандеру крепится специальный держатель, который устанавливается в такое положение, что эспандер поднимается и фиксируется на высоте 1,5–2,0 см от тела животного. Таким образом,

во время перфузии в брюшной полости создается небольшой столб жидкости, что позволяет перфузату равномерно распределяться по всей полости, избегая повышенного внутрибрюшного давления. Длительность перфузии была такая же, как и при закрытой методике — 45 минут. Интраоперационных осложнений во всех трех группах, где выполнялись химиоперфузии, отмечено не было. От послеоперационных осложнений погибли 5 животных: 2 — в группе 2 (перитонит, пневмония), 1 — в группе 3 (пневмония), 2 — в группе 4 (эвентерация кишечника, неустановленная причина). Указанные животные не учитывались при анализе выживаемости после химиоперфузий. После закрытой ГИПХ с цисплатином относительная масса тела крыс снижалась до $89 \pm 4\%$ на третий послеоперационный день, а полное восстановление массы тела до первоначальных значений произошло на девятый день после перфузии. В группах с открытой ГИПХ, как с цисплатином, так и с митомицином С, снижение относительной массы тела крыс было более выраженным, и процесс ее восстановления до 100% был более продолжительным по сравнению с закрытой химиоперфузией. Медиана выживаемости крыс в группах 1, 2, 3 и 4 составила 9, 25 ($p=0,002$), 53 ($p<0,001$) и 30 ($p=0,012$) дней соответственно. При этом открытая техника ГИПХ с цисплатином оказалась достоверно более эффективной, чем закрытая техника ГИПХ с цисплатином ($p=0,044$). Более того, в группе 3 две крысы оставались живы после 90 дня от момента перевивки опухоли яичника без признаков опухолевого процесса, что может рассматриваться, как полное излечение животных. Причиной гибели крыс в исследуемых группах после проведенного лечения было распространение опухолевого процесса в брюшной и/или в грудной полости. Так, 2/14 (14,2%), 2/14 (14,2%) и 1/8 (12,5%) крыс в группах 2, 3 и 4 соответственно погибли от дыхательной недостаточности на фоне геморрагического гидроторакса и с метастазами в паратрахеальных лимфатических узлах без признаков опухолевого поражения брюшной полости. Кроме того, у 3/14 (21,4%) и 2/14 (14,2%) крыс в группах 2 и 3 соответственно на вскрытии обнаружено распространение опухолевого процесса в брюшной и грудной полостях.

Заключение. В ходе экспериментального исследования впервые проведено прямое сравнение непосредственных и отдаленных результатов закрытой и открытой методики внутрибрюшинной химиоперфузии с оригинальным устройством для ее проведения. Показано, что частота послеоперационных осложнений, а также токсичность лечения, которая оценивалась по изменению относительной массы тела после химиоперфузии, достоверно не отличались для закрытой и открытой ГИПХ с цисплатином. При этом, выживаемость крыс с перитонеальным канцероматозом при раке яичника после открытой ГИПХ с цисплатином статистически значимо превышала выживаемость животных в группе, где выполнялись закрытые ГИПХ, несмотря на то, что доза цисплатина для открытой ГИПХ была меньше, чем для закрытой.

Открытая ГИПХ с митомицином С была менее эффективна, чем открытая ГИПХ с цисплатином, однако для валидности этого результата необходимо набрать в группу с митомицином больше крыс с открытой ГИПХ. Данное исследование не может рассматриваться как однозначная рекомендация к повсеместному использованию только открытой методики ГИПХ, однако его результаты стоит учитывать при планировании дальнейших доклинических и клинических исследований, посвященных данному вопросу.

Оптимизация брахитерапии опухолей влагалища путем применения многоканального вагинального цилиндра

Н.Г. Семикоз, О.А. Грабовский, М.Л. Тараненко, А.В. Бондарь, Ю.Н. Селивра

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

e-mail: yulia.selivra@gmail.com

Цель. Оценить эффективность и преимущества многоканального вагинального аппликатора.

Материалы и методы. В рандомизированное клиническое исследование было включено 52 больных с первичным и метастатическим раком влагалища. В зависимости от применяемого типа аппликатора больные распределены на две группы. I-я группа (18 больных) пролечена одноканальным вагинальным аппликатором с планированием на рентгенаппарате с С-аркой КМС-950 фирмы COMED Medical Systems, II-я группа (34 больных) многоканальным аппликатором «portio» с планированием на 16-срезовом компьютерном томографе Light Speed фирмы General Electric. Всем пациентам проводили сочетанную лучевую терапию по радикальной программе. Дистанционное облучение проводили на телегамматерапевтическом аппарате ТЕРАТРОН, брахитерапия проводилось на аппарате MultiSource фирмы Bebig с радиоисточником кобальт-60 высокой активности (HDR). Схема и режим облучения: внутривлагалищное облучение РОД 5-6 Гр до СОД 30-36 Гр и дистанционное облучение РОД 2 Гр до СОД 40 Гр на опухоль и до СОД 40-45 Гр на зоны лимфооттока.

Результаты. Непосредственные результаты лечения оценивали сразу после лучевой терапии и через 1 месяц, оценку проводили по степени регрессии опухоли, наличию/отсутствию осложнений в критических органах (мочевой пузырь и прямая кишка). Положительный ответ (полная и частичная регрессия опухоли) отмечен в I-й группе у 12 (67%) больных, во II-й группе у 27 (79%). Лучевые реакции в виде цистита и/или колита умеренной степени развились в I-й группе в 3-х случаях (18%), во II-й в 4-х (12%).

Заключение. Использование многоканального аппликатора позволяет создавать оптимальное дозовое распределение с акцентом на опухолевую ткань. Это обеспечивает подведение более высокой тумороцидной дозы на объем мишени и уменьшение лучевой нагрузки на окружающие здоровые ткани и критические органы, что в свою очередь повышает эффективность лечения и снижает частоту развития осложнений.

Особенности функционирования редокс-регуляторной системы при первичном и рецидивном раке вульвы

Е.И. Сурикова¹, И.А. Горошинская¹, Е.М. Франциянц¹, Е.В. Шалашная¹, Г.А. Неродо¹, И.В. Нескубина¹, Л.А. Немашкалова¹, П.С. Качесова¹, А.В. Чудилова¹

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

e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Изучить работу системы ферментов СОД, каталаза и глутатионзависимых ферментов в ткани первичной и рецидивной опухоли у больных раком вульвы для понимания особенностей развития этой патологии, механизмов ее устойчивости к химио- и лучевой терапии.

Материалы и методы. Исследованы активность супероксиддисмутазы (СОД), каталазы, глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР), глутатионтрансферазы (ГТ), содержание восстановленного глутатиона (ВГ) и малонового диальдегида (МДА) в ткани опухоли, перитуморальной зоны и условно интактной ткани, взятой по линии резекции, у 14 больных первичным плоскоклеточным раком вульвы и 13 больных с локальным рецидивом, возникшим в сроки от 6 месяцев до 7 лет. Для всех больных T1-2N0M0, G1-G2 степень дифференцировки. Больным с рецидивом своевременно было проведено комплексное лечение, соответствующее стадированию процесса.

Результаты. В ткани первичной и рецидивной опухоли выявлено усиление активности СОД, ГПО, ГР и повышение содержания ВГ по сравнению с условно интактной тканью ($p < 0,05$, $p < 0,01$). При этом в первичной опухоли снижен уровень МДА на 43% по сравнению с условно интактной тканью ($p < 0,05$). По сравнению с первичной тканью рецидивной опухоли характеризовалась значительно более низким содержанием ВГ в 2,2 раза, активностью ГПО в 1,7 раза и ГТ в 4,5 раза ниже, при этом МДА было выше, чем в первичной опухоли ($p < 0,05$, $p < 0,01$). В перитуморальной зоне первичной опухоли были увеличены СОД на 71%, ГТ в 2,5 раза и ВГ на 72% по сравнению с условно интактной тканью ($p < 0,05$). В перитуморальной зоне рецидивной опухоли отсутствовали статистически значимые различия в активности СОД, ГТ и в содержании ВГ по сравнению с уровнем в условно интактной ткани, при этом значительно ниже была активность СОД в 2,1 раза и ГТ в 3,0 раза по сравнению с уровнем в перитуморальной зоне первичной опухоли ($p < 0,05$).

Заключение. Выявлены различия в работе системы ферментов в перитуморальной зоне первичной и рецидивной опухоли. В целом в рецидивных опухолях выявлены более низкие активность ферментов и содержание ВГ по сравнению с первичными, что может быть результатом адаптации к изменениям биохимического статуса здоровой ткани вульвы (длительно подвергавшейся воздействию в процессах терапии первичной опухоли, восстановлению после лечения и в процессе развития рецидивной опухоли) и отражать метаболические особенности рецидивной опухоли.

Ключевые слова: рак вульвы, рецидив, редокс-баланс, глутатион-зависимая система, антиоксидантные ферменты.

Эндогенный ДНК-сенсор STING: анализ изменений экспрессии в популяциях циркулирующих Т-лимфоцитов и опухолевой ткани при раннем раке шейки матки

О.В. Курмышкина¹, П.И. Ковчур¹, Т.О. Волкова¹

Место работы: ¹Институт высоких биомедицинских технологий, ФГБОУ ВО «Петрозаводский государственный университет», г. Петрозаводск
e-mail: studioza@mail.ru

Цель. STING (Stimulator of Interferon Genes) — ключевой компонент врожденной системы противoinфекционной защиты, выполняющий функцию цитозольного сенсора патогенной ДНК. Вовлеченность STING в процессы канцерогенеза представляет собой один из наиболее дискуссионных вопросов ввиду появления новых данных о его роли в важнейших механизмах регуляции пролиферации, выживания и гибели как опухолевых, так и иммунокомпетентных клеток. Вклад STING в регуляцию противоопухолевого иммунитета

рассматривается преимущественно в контексте активации антиген-презентирующих клеток при распознавании ими эндогенной ДНК опухолевых клеток, однако о значении экспрессии STING Т-лимфоцитами при прогрессии опухоли фактически ничего не известно; кроме того, для многих типов рака еще не охарактеризован профиль изменения экспрессии STING в опухолевой ткани. Особенность функционирования STING при развитии вирус-ассоциированного рака связана с тем, что в ходе реализации иммунного ответа STING может получать сигналы как от вирусной ДНК, так и ДНК опухолевых клеток. Цель данного исследования — анализ уровня экспрессии STING в лимфоцитах периферической крови и образцах патологического эпителия пациенток с ранними, доклиническими формами ВПЧ-ассоциированного рака шейки матки (РШМ).

Материалы и методы. С помощью проточной цитофлуориметрии и моноклональных анти-STING антител (Clone #723505, R&D Systems) был проведен анализ относительного содержания STING в общей популяции лимфоцитов, фракции Т-лимфоцитов и основных ее субпопуляциях (CD3+CD4+, CD3+CD8+, а также в CD4+CD25+ клетках) в крови пациенток с преинвазивным и микроинвазивным РШМ и здоровых женщин (группа контроля). Для количественной оценки уровня STING использовали показатель относительного прироста интенсивности флуоресценции (Mean Fluorescence Intensity, DMFI) с учетом уровня связывания изотипического контроля и автофлуоресценции указанных Т-клеточных популяций. Уровень мРНК STING в образцах неоплазии и морфологически нормального эпителия, а также мононуклеарной фракции крови (PBMC) определяли с помощью ПЦР «в реальном времени» относительно панели нескольких референсных генов.

Результаты. Содержание STING (DMFI) в CD3+CD4+ и CD3+CD8+ лимфоцитах было сопоставимо (как в группе контроля, так и в группе больных), то есть экспрессия STING ассоциирована как с CD4, так и с CD8 Т-клеточным звеном. Однако в группе пациенток с РШМ наблюдалось достоверное ($p < 0,05$) увеличение соотношения DMFI (CD4+CD25+)/DMFI (CD3+CD8+): если в группе контроля, в среднем, это отношение было < 1 , то в группе РШМ > 1 , то есть при РШМ экспрессия STING была более выражена в CD4+CD25+ лимфоцитах, которые могут составлять популяцию регуляторных клеток или активированных Т-хелперов. При этом для общей популяции лимфоцитов обнаружена тенденция к незначительному снижению ($p > 0,05$) доли STING-позитивных клеток (в %) в группе больных, по сравнению с группой контроля; различий в уровне мРНК в PBMC между сравниваемыми группами не зафиксировано. В значительной доле (50%) образцов пре-/микроинвазивного РШМ выявлено увеличение уровня экспрессии STING относительно нормального цервикального эпителия; в остальных образцах РШМ уровень мРНК STING соответствовал контролю.

Заключение. Таким образом, на начальных этапах развития инвазивного РШМ наблюдаются разнонаправленные (в зависимости от исследуемого компартмента) изменения экспрессии STING, что может быть связано с множественностью его функций. Перераспределение профиля экспрессии STING в различных группах Т-лимфоцитов может указывать на его участие в процессах Т-клеточной активации/супрессии на фоне хронической вирусной инфекции и развития онкопатологии. Работа выполнена при поддержке Российского Научного Фонда (проект № 17-15-01024).

Виментин как предиктивный маркер эффективности I линии химиотерапии рака яичников с включением препаратов платины и таксанов

Т.А. Богуш¹, С.А. Калужный¹, Е.А. Богуш¹, А.А. Арефьева¹, А.Н. Гришанина¹, А.С. Тюляндина¹, С.А. Тюляндин¹, М.М. Давыдов¹

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

Цель. Количественная характеристика эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) в ткани рака яичников по уровню экспрессии в эпителиальных опухолевых клетках мезенхимального белка виментина и оценка корреляции этого показателя метастатического потенциала клеток с продолжительностью безрецидивного течения болезни после завершения I линии химиотерапии препаратами платины и таксанов.

Материалы и методы. Оценка экспрессии ЭМП проведена в 58 хирургических образцах серозного рака яичников III стадии с использованием разработанного авторами метода последовательного (двойного) иммунофлуоресцентного окрашивания и проточной цитофлуориметрии. Показателем уровня экспрессии ЭМП явилось количество клеток, коэкспрессирующих цитокератины и мезенхимальный маркер виментин, относительно опухолевых клеток с экспрессией цитокератинов (%). Использованы первичные антитела к цитокератинам (MNFI16) и к виментину (SP20), а также вторичные — конъюгированные с DyLight488 и DyLight650. Точечные диаграммы распределения клеток в зависимости от интенсивности флуоресценции в разных каналах проточного цитофлуориметра получены с помощью программы WinMDI 2.9.

Результаты. 1. Разный уровень коэкспрессии цитокератинов и виментина (от 18% до 71% клеток в исследованных образцах опухолей) выявлен в 100% случаев при среднем значении показателя $45,2 \pm 15,2\%$. Средний уровень коэкспрессии цитокератинов и виментина в подгруппах с высоким и низким уровнем показателя (выше и ниже медианы, равной 41%), различался значительно и составил соответственно $28,5 \pm 7,5\%$ и $56,3 \pm 11,8\%$ ($p=0,02$). 2. Проспективный анализ методом Каплана-Майера корреляции индивидуальных значений уровня коэкспрессии цитокератинов и виментина с продолжительностью безрецидивного периода к 40 нед. после завершения I линии химиотерапии с включением препаратов платины и таксанов выявил существенные различия между группами с низким и высоким уровнем экспрессии виментина, соответственно: число рецидивов болезни — 35% vs. 81%; медиана времени до прогрессирования — 6 мес. vs. не достигнута ($p=0,0003$).

Заключение. Серозный рак яичников III стадии представляет молекулярно неоднородную группу злокачественных новообразований, с принципиальными отличиями в уровне экспрессии фенотипа эпителиально-мезенхимального перехода в опухолях разных больных. Выявление клеток, коэкспрессирующих цитокератины и виментин, во всех исследованных образцах опухолей, указывает на значимость этой молекулярной характеристики в патогенезе рака яичников. Более того, высокий (более 40%) показатель уровня экспрессии виментина в клетках серозного рака яичников является высоко значимым неблагоприятным предиктивным маркером эффективности I линии химиотерапии с включением препаратов платины и таксанов. Поддержано грантами РФФИ (15-04-06991-а и 16-34-01049-мол-а) и Президента РФ МК-7709.2016.7.

К вопросу о метастазировании злокачественных опухолей женских половых органов в головной мозг

Г.А. Неродов¹, Л.Ю. Владимировна¹, Е.А. Калабанова¹, И.С. Миташок¹, Э.Е. Росторгуев¹

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

e-mail: alenakalabanova@mail.ru

Цель. Анализ группы больных с церебральными метастазами при онкогенитальной патологии.

Материалы и методы. С 2002 по 2016 год наблюдалось 26 больных в возрасте от 25 до 74 лет (средний возраст $49,8 \pm 12,7$ лет) с онкогенитальной патологией, имевших метастатическое поражение головного мозга.

Результаты. Из 26 больных у 11 (42,3%) первичной опухолью являлись злокачественные опухоли яичников, у 8 — злокачественные новообразования тела матки (30,8%), у 5 — рак шейки матки (19,2%), у одной — хорионкарцинома (3,8%), у одной — рак влагалища (3,8%). У 25 больных (96%) метастазы в головной мозг выявлены при магнитно-резонансной томографии, у одной (4%) — при аутопсии. У 8 (30,8%) больных головной мозг был единственным очагом метастатического поражения, у остальных 18 (69,2%) появление церебральных метастазов сопровождалось метастатическим поражением других органов: большого сальника у 11 (42,3%), легких у 4 (15,4%), лимфатических узлов малого таза и надключичных у 3 (11,5%), костей у 1 (3,8%), влагалища у 1 (3,8%) пациентки. Сроки от выявления первичной опухоли до момента выявления церебральных метастазов от 1 месяца до 60 месяцев (в среднем 28 месяцев).

У больных злокачественными опухолями яичников метастазы в головном мозге диагностированы в сроки от 17 до 44 месяцев (в среднем 27,5 месяцев), у больных злокачественными новообразованиями тела матки — от 6 до 54 месяцев (в среднем 34,2 месяцев), раком шейки матки — от 21 до 60 месяцев (в среднем 41 месяц). У пациентки с хорионкарциномой церебральный метастаз выявлен через 1 месяц, у больной раком влагалища — через 24 месяца после выявления и начала лечения первичной опухоли. У одной больной (3,8%) выявлено множественное поражение головного мозга (15 очагов), у 6 больных (23%) определялось по 2—4 метастатических очага, у остальных 19 (73%) — по одному метастазу. После выявления церебральных метастазов практически всем пациенткам проводилось специальное лечение. Исключением стала больная раком влагалища, у которой метастаз в головной мозг был обнаружен при аутопсии.

Заключение. Из 26 больных с церебральными метастазами наибольшей по численности была группа больных злокачественными новообразованиями яичников (11 человек). Несмотря на редкую встречаемость метастазов в головной мозг при онкогенитальной патологии, необходимо обращать внимание на неврологическую симптоматику у данной группы больных с целью раннего выявления церебральных метастазов и своевременного лечения.

Роль рутинных показателей коагуляционного гемостаза в стадировании рака шейки матки

Т.В. Сушинская^{1,2}, Н.И. Стуков^{1,3}, Ю.Э. Доброхотова²

Место работы: ¹МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» МЗ РФ, Москва; ²ГБОУ ВПО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, Россия; ³ФГАУ ВПО «Российский университет дружбы народов» МО РФ, Москва
e-mail: talgi65@yandex.ru

В последние годы отмечено увеличение количества больных раком шейки матки (РШМ), особенно в молодом возрасте. Несмотря на доступность локализации 38,5% случаев РШМ диагностируется в III–IV стадиях. Злокачественная опухоль способствует активации процесса свертывания крови с появлением состояния гиперкоагуляции (повышение концентрации фибриногена, РФМК и Д-димера, укорочение тромбинового времени (ТВ). Аномалии в одном или нескольких тестах коагуляции являются общими для онкологических больных даже без явных тромботических и/или геморрагических проявлений. Процесс образования фибрина и фибринолиза параллелен развитию злокачественной опухоли, причем чаще у больных с метастазами. С повышением стадии заболевания происходит активация факторов риска развития тромботических осложнений. Высокая частота венозной тромбоэмболии (ВТЭ), которая при РШМ составляет 8–12%, требует создания нового диагностического подхода для прогнозирования тромботических осложнений, позволяющего на этапе первичного обращения достоверно установить степень распространенности опухолевого процесса и определить группу больных с высокой предрасположенностью к тромбообразованию.

Цель. Определить закономерности изменения коагуляционного гемостаза с использованием рутинных лабораторных методов у больных РШМ в зависимости от степени распространенности опухолевого процесса.

Материалы и методы. Проведено сравнение показателей коагулограммы [тромбиновое время (ТВ), фибриноген, растворимые фибрин-мономерные комплексы (РФМК)] у 130 больных, поделенных на группы в зависимости от стадии заболевания и гистологического подтипа, в возрасте от 24 до 82 лет (средний возраст 45,72±11,13 лет) с диагнозом РШМ на этапе первичного обследования и после проведения хирургического этапа лечения и хирургического стадирования.

Результаты. Установлено, что гиперкоагуляция, проявляющаяся биохимическими аномалиями в параметрах гемостаза, характерна для больных РШМ. У каждой второй больной с первично выявленным опухолевым процессом повышены маркеры тромбообразования — РФМК и фибриноген. Средние значения фибриногена и РФМК достоверно возрастают с повышением стадии заболевания (2,45±1,62 г/л и 4,9±3,27 мг/мкл при I стадии до 4,47±1,24 г/л и 10,38±5,20 мг/мкл при IV стадии соответственно, ($p \leq 0,05$)). Гистологический подтип опухоли определяет ее влияние на гемостаз. При аденокарциноме и железисто-плоскоклеточном раке определяются более высокие значения фибриногена и РФМК (3,67±1,59 г/л, 12,75±9,06 мг/мкл и 3,09±1,02 г/л, 11,0±5,07 мг/мкл соответственно) в сравнении с плоскоклеточным раком шейки матки (2,76±0,71 г/л, 10,79±2,45 мг/мкл), ($p \leq 0,05$). Статистически достоверным ($p < 0,01$) оказалось и уменьшение ТВ в группе больных железисто-плоскоклеточным раком шейки матки (16,56±2,32 сек) при сравнении с плоскоклеточным (19,04±2,94 сек). 74% обследованных больных ($n=96$) проведено хирургическое лечение и соответствующее хирургическое стадирование. Изменение клинической стадии заболевания после хирургического этапа лечения произошло у 75% больных ($n=72$), причем у 16,7% стадия была изменена в сторону уменьшения ($n=12$), а у 83,3% из них ($n=60$) произошло повышение стадии заболевания, связанное в 30% случаев ($n=18$) с местным, а в 70% ($n=42$) — с метастатическим вариантом распространения опухолевого процесса. Отмечено, что средние значения фибри-

ногена и РФМК у больных РШМ, у которых хирургическая стадия болезни стала ниже клинической или осталась прежней, составили 2,7±0,66 г/л и 6,5±2,04 мг/мкл, а у больных с повышением стадии заболевания после хирургического стадирования (метастатический вариант) — 3,2±1,27 г/л и 11,8±1,12 мг/мкл соответственно, ($p \leq 0,05$).

Выводы. Рутинные лабораторные методы допустимы для прогнозирования тромботических осложнений и оценки степени распространенности опухолевого процесса у больных РШМ. Наиболее важными являются РФМК, фибриноген ($p \leq 0,05$) — для стадии заболевания, РФМК, фибриноген, тромбиновое время ($p \leq 0,05$) — для гистологического подтипа. Процесс образования фибрина и РФМК зависит от степени распространенности опухолевого процесса; одновременное повышение их уровня выше определенных значений (фибриногена выше 3,0 г/л и РФМК выше 11 мг/мкл), возможно, говорит о высокой вероятности метастазов в регионарные лимфоузлы и требует дальнейшего изучения. На всех этапах ведения пациенток с РШМ необходимо проводить контроль показателей гемостаза и дифференцированную профилактику тромботических осложнений.

Хориокарцинома матки — эпидемиология и результаты лечения

И. А. Косенко¹, Т. М. Литвинова¹, П. С. Русакевич¹,
Д. И. Корольчук¹

Место работы: ¹РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова; БГМУ, БелМАПО

e-mail: doctor.litvinova@gmail.com

Основным представителем редкой злокачественной гестационной трофобластической неоплазии является хориокарцинома матки (ХКМ), поскольку она встречается чаще, чем новообразование плацентарного ложа и эпителиоидная опухоль. Стандартные эпидемиологические показатели из-за их небольших величин для ХКМ в литературе не описаны, а результаты проведенного лечения больных оцениваются без учета развития у женщин метастазов. Знание этих данных представляет определенный интерес для клинической практики.

Цель. Изучить эпидемиологические показатели ХКМ за последние 5 лет в Беларуси по данным отечественного канцер-регистра и провести полипозиционную оценку группы больных, лечившихся в течение 45 лет в Минском городском клиническом онкологическом диспансере.

Материалы и методы. В исследование включены данные о 56 пациентках с гистологически верифицированным диагнозом ХКМ, которые были разделены на 2 группы. В 1-ю группу вошло 29 женщин, лечившихся в 2011–2015 гг. в онкологических учреждениях Беларуси, во 2-ю — 27 пациенток из г. Минска, у которых заболевание было выявлено в 1970–2014 гг. и проведена специальная терапия в Минском городском клиническом онкологическом диспансере. Возраст больных обеих групп варьировал от 19 до 54 лет. Для анализа эпидемиологических данных в 1-й группе использовали информацию Белорусского канцер-регистра. По стандартным формулам рассчитывали грубые интенсивные показатели заболеваемости и смертности, а также 5-летнюю кумулятивную скорректированную выживаемость. Во 2-й группе оценивали эффективность проведенной терапии по показателям 5- и 10-летней выживаемости, изучали локализацию появившихся метастазов и развитие после лечения метастазов. Для статистической обработки использовали пакет программ «Statistika 8.0»

Результаты. По данным канцер-регистра в 2011–2015 гг. ХКМ в Беларуси наиболее часто диагностировалась в Минской области (24,1%). В других регионах число выявленных пациенток колебалось от 1 (3,4%) до 5 (17,2%). Максимальное количество заболевших (8 женщин) было зарегистрировано в 2013 г. Наиболее часто опухоль встречалась у больных в возрасте 20–29 лет (31,0%). В 20,7% случаев ХКМ была обнаружена у женщин постменопаузального периода (50–54 года). За указанный срок наблюдения у пациенток старше 55 лет хориокарцинома диагностирована не была. Грубый интенсивный показатель заболеваемости в Беларуси варьировал в 2011–2015 гг. от 0,06 о/оооо до 0,07 о/оооо, достигая максимума (0,11 о/оооо) в 2013 г. Наибольшая повозрастная заболеваемость отмечена у женщин в 25–29 лет (0,38 о/оооо) и 30–34 года (0,28 о/оооо). В постменопаузе (50–54 года) показатель заболеваемости варьировал по годам от 0,13 о/оооо до 0,27 о/оооо. В течение 5 лет наблюдений от прогрессирования ХКМ умерла только одна пациентка (3,4%), что практически не сказалось на величине грубого интенсивного показателя смертности, который в исследуемой группе был равен 0 о/оооо. Кумулятивный показатель 5-летней скорректированной выживаемости составил 95,7%. В течение года после проведенной терапии по поводу хориокарциномы матки в онкологических диспансерах Беларуси наблюдались 190 женщин, в течение 5 лет и более — 164 пациентки.

Из 27 больных 2-ой группы I стадия злокачественного процесса была выявлена у 15 (55,6%) женщин, II — 2 (7,4%), III — 7 (25,9%), IV — 3 (11,1%). До начала лечения у пациенток были обнаружены метастазы в легких (25,9%), в яичниках (7,4%), влагалище (11,1%) и брыжейке тонкой кишки (3,7%). Максимальное число заболевших в г. Минске выявлено в 1981–1990 гг. (29,6%) и в 2001–2010 гг. (33,3%). Специальное лечение получали 26 пациенток (96,2%). В 38,5% случаев проводились курсы химиотерапии, в 50,0% — операция в объеме гистерэктомии I типа с двухсторонней сальпингооофорэктомией и полихимиотерапия, в 11,5% — лучевое лечение и полихимиотерапия. Общая 5- и 10-летняя выживаемость составила 92,6%. После завершения лечения в процессе длительного наблюдения у 5 женщин (20,0%), пролеченных по поводу ХКМ, был обнаружен метастатический рак: через 8 лет — рак желудка (4,0%), 9, 11 и 38 лет — аденокарцинома молочной железы (12,0%), через 24 года — остеосаркома плечевой кости (4,0%).

Заключение. В результате проведенного исследования установлено, что:

- заболеваемость хориокарциномой матки в Беларуси в 2011–2015 гг. у женщин различных возрастных групп варьировала от 0,07 о/оооо до 0,11 о/оооо, достигая максимума в 25–29 лет (0,38 о/оооо), а грубый интенсивный показатель смертности практически был равен 0 о/оооо;
- в 25,2% случаев ХКМ в Беларуси встречается у женщин в возрасте старше 45 лет;
- используемые в Беларуси методы специальной терапии ХКМ приводят к высокому показателю 5-летней выживаемости (95,7%), но не всегда позволяют сохранить детородную функцию;
- через 8–38 лет после лечения у 20,0% больных возникают метастатические злокачественные опухоли в молочной железе, желудке и костях.

Прогностическая модель развития серозной карциномы яичника высокой степени

Злокачественности на основании исследования клеточного состава эпителия слизистой оболочки маточной трубы

А.В. Асатурова¹, Л.В. Адамян¹, Н.И. Кондриков¹

Место работы: ¹ФГБУ «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии им. В.И. Кулакова» Минздрава России (Москва)

e-mail: velikova@yandex.ru

Цель. Исследование возможности диагностики серозной карциномы яичника высокой степени злокачественности (СКЯВСЗ) с помощью оценки количества секреторных клеток (пролиферации секреторных клеток, (secretory cells expansion, SCE) и разрастания секреторных клеток (secretory cells outgrowth SCOUT) в зависимости от возраста пациенток.

Материалы и методы. 287 пациенток с доброкачественной внеяичниковой патологией (n=70), серозными цистаденомами/цистаденофиброми яичника (n=75), серозными пограничными опухолями яичника (n=73) и СКЯВСЗ (n=69). Исследованы 287 маточных труб (3–4 фрагмента фимбриального отдела) морфологическим, иммуногистохимическим (маркеры PAX2 и bcl2) и статистическим (критерии Краскала-Уоллиса, Манна-Уитни, метод парной линейной регрессии с оценкой тесноты корреляционной связи по коэффициенту Пирсона, метод дискриминантного анализа).

Результаты. Для SCE и SCOUT была выявлена утрата экспрессии PAX2 и усиленная экспрессия bcl2. Количество ПСК и РСК, выявленные с помощью световой микроскопии и иммуногистохимического окрашивания достоверно не различались (p>0,05). Увеличение SCE и SCOUT с возрастом было отмечено для всех исследуемых патологий (p<0,001), хотя количество SCE во всех группах было выше, чем количество SCOUT и корреляция между возрастом и количеством для SCE была сильнее, чем для SCOUT (коэффициент Пирсона 0,86 и 0,35 соответственно).

При сравнении групп пациенток с различными патологиями было выявлено, что количество SCE и SCOUT в группе пациенток с СКЯВСЗ было значительно выше, чем в остальных группах (p<0,001). Разработана прогностическая формула $СКЯВСЗ = 0,22 * SCE + 0,055 * SCOUT - 0,068 * ВОЗРАСТ + 0,72$. При значении функции СКЯВСЗ более 1,663 женщина относилась к группе высокого риска серозных карцином яичника, при значении функции менее 1,663 — относилась к группе низкого риска. Для избегания ложноотрицательных результатов возрастной порог для применения данной формулы предложено считать равным 47 годам.

Заключение. В результате полученных данных мы делаем вывод о том, что возраст является важным независимым фактором риска развития СКЯВСЗ. Кроме того, в качестве изолированного маркера SCE обладает большей эффективностью, чем SCOUT, однако, наибольшей эффективностью обладает совместная оценка SCE, SCOUT и возраста пациенток, что и было продемонстрировано в настоящем исследовании с помощью предложенной прогностической формулы. Общий процент верно классифицированных по предложенной формуле исходных наблюдений (диагностическая эффективность) составил 98,2%.

Экспрессия фермента дейодиназы в опухолевой ткани рака яичника

Р.И. Глушаков¹, И.В. Соболев², К.А. Сулин¹, Б.Н. Котив¹, Н.И. Тапильская³

Место работы: ¹Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербург-

ский КНПЦ СВМТ (онкологический), Санкт-Петербург;
³Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет МЗ РФ, Санкт-Петербург;
 e-mail: tapnatalia@yandex.ru

Доказано, что за счет влияния на ангиогенез и пролиферацию системный гипертиреоз является фактором риска возникновения злокачественных образований (ЗО), а также независимым фактором риска неблагоприятного течения ЗО. Данные эффекты развиваются, в основном, за счет высоких концентраций тироксина и/или реверсивного трийодтиронина. Однако локальная гиперпродукция данных метаболитов может развиваться при нарушении соотношения дейодиназ, превращающих тироксин в прямой или реверсивный трийодтиронин.

Цель. Изучить корреляционные взаимоотношения между экспрессией различных типов дейодиназ в опухолевой ткани рака яичника (РЯ) и продолжительностью безрецидивного периода (БРП) у пациенток со ЗО яичника эпителиальной природы.

Материалы и методы. В исследование включено 48 больных РЯ (серозная аденокарцинома) IIIС (Т3СNХM0) стадии заболевания, получивших первичное хирургическое лечение в объеме оптимальной циторедукции и 6 циклов комбинированной химиотерапии по схеме таксол/карбоплатин, у всех пациенток эффект от лечения расценен как полный ответ. Уровень тиреотропного гормона, выполненный до начала хирургического лечения, у всех пациенток был в пределах референсных значений. Контроль рецидива заболевания начинался проводиться через 3 месяца от окончания специального лечения и далее проводился в 1 раз в 28–32 дня с определением уровня опухоль-ассоциированного маркера СА-125 и выполнением трансвагинального УЗИ. Рецидивная болезнь подтверждалась при проведении диагностической лапароскопии с выполнением биопсии опухоли. По продолжительности БРП все пациентки были разделены на 2 группы: I группа — БРП от 3-х до 6-ти месяцев (n=22, медиана 4,5 месяцев), II группа — БРП от 9 до 19 месяцев (n=26, медиана 15,6 месяцев). Проводилось изучение экспрессии дейодиназ 1 (DIO1), 2 (DIO2) и 3 (DIO3) типов в материалах первичной опухоли, полученной при первичном хирургическом лечении. Проводку гистологического материала осуществляли по стандартной методике, экспрессия определялась с использованием соответствующих антител: anti-DIO1 (производитель Thermofisher), anti-DIO2 (производитель Abcam), anti-DIO3 (производитель Abcam). Определение уровней экспрессии искомым антигенам производилось по удельному весу клеток, позитивных в иммуногистохимической реакции. Статистический анализ включал в себя оценку среднего значения признака со стандартной ошибкой среднего, для оценки межгрупповых различий использовали парный Uд — критерий (Вилкоксона).

Результаты. Уровни экспрессии DIO1, DIO2, DIO3 составили $5,7 \pm 4,2\%$ и $16,6 \pm 3,4\%$ ($p < 0,05$), $12,2 \pm 4,0\%$ и $8,6 \pm 3,1\%$, $17,7 \pm 3,7\%$ и $9,6 \pm 2,8\%$ ($p < 0,05$) у пациенток I и II группы соответственно.

Выводы. Таким образом, при раннем рецидиве РЯ отмечалось снижение экспрессии дейодиназы I типа и увеличение экспрессии дейодиназы III типа, что возможно, приводит к увеличению локальной гиперпродукции реверсивного трийодтиронина, реализующего свои проканцерогенные эффекты.

Результаты применения нового режима внутритоплостной брахитерапии при РТМ

Л. Ш. Усманова¹, О. А. Кравец¹, О. В. Козлов¹, А. А. Белова¹

Место работы: ¹РОНЦ им. Н. Н. Блохина МЗ РФ
 e-mail: mila220567@mail.ru

Цель. Оценка ранних лучевых повреждений у пациенток РТМ при брахитерапии после операции.

Материалы и методы. В отделении радиохирургии РОНЦ брахитерапия после операции в самостоятельном варианте выполнена 27 пациентам за период с февраля по июнь 2017 года. Из них Ia стадия наблюдалась у 21, Ib стадия у 6 пациенток. Высокодифференцированная аденокарцинома была у 6, умереннодифференцированная у 17, низкодифференцированная у 1 и разной степени дифференцировки у 3 пациенток. Возраст до 60 лет — 14, от 60 до 70 включительно — 10, старше 70 лет — 3 пациента. Для проведения брахитерапии был использован цилиндрический аппликатор с различными диаметрами 3 см у 9, 3,5 см у 17 и 4 см у 1 пациентки. Длина облучения влагищной трубки у всех пациенток составила 5 см. Задание дозы происходило на точку на расстоянии 0,5 см от поверхности аппликатора. До февраля 2017 года использовался режим 5 фракций по 5,5 Гр, через день, однако затем мы изменили предписанную дозу. Разовая доза нового режима составила 7 Гр за фракцию, 3 фракции с интервалом 3 раза в неделю. Радиобиологические расчеты с использованием линейно-квадратичной модели показали уменьшение контроля опухоли и вероятности поздних лучевых повреждений в случае нового режима.

Результаты. После проведения 3х фракций (СД 21 Гр) все пациентки осмотрены в зеркалах. Ни у одного пациента не наблюдалось лучевой реакции со стороны слизистой влагища, она оставалась розовой, без признаков гиперемии и радиоэпителиита. Со стороны критических органов так же не было субъективных признаков проявления цистита или ректита, несмотря на то, что у 7 пациенток в анамнезе был хронический цистит, а у 10 — хронический геморрой.

Заключение. Результаты исследования показывают, что если брахитерапия пациентам с РТМ проводится в самостоятельном варианте, то увеличение разовой дозы до 7 Гр и уменьшение количества фракций до 3 не ведет к появлению ранних лучевых реакций, но уменьшает время лечения.

Роль различных методов в лечении рака шейки матки I стадии

Н. Н. Пищик¹

Место работы: ¹Гродненская областная клиническая больница

e-mail: pnn77@mail.ru

Цель. Оценить эффективность различных методов лечения пациенток, страдающих раком шейки матки I стадии.

Материалы и методы. 3 158 пациенток, страдающих раком шейки матки I стадии, по данным Белорусского канцер регистра. Оценка выживаемости в зависимости от метода лечения с использованием программы R system.

Результаты. Показатель 5-летней общей наблюдаемой выживаемости (ОНВ) у пациенток, страдающих раком шейки матки (РШМ) I стадии, оказался равен 86,6% (95% [85,3—87,9]) ($p < 0,0001$). Гистерэктомия 2 типа (ГЭ2) применена у 20,8%, комбинация гистерэктомии 2 типа с химиолучевым лечением (ГЭ2) — у 19,2%, комбинация гистерэктомии 3 типа с химиолучевым лечением (ГЭ3) — у 18,3% женщин. Лучевой и химиолучевой методы использовали реже: сочетанная лучевая терапия (СЛТ) — в 18,6%, стационарная лучевая терапия (ДЛТ) — в 6,6% наблюдений. У небольшого числа пациенток имели место органосохранное лечение (ОСО) — 4,2%, гистерэктомия 3 типа (ГЭ3) — 8% и контактная лучевая

терапия (КЛТ) — 9%. При ОСО показатель 5-летней ОНВ был равен 96,4% [95% [92,9—100]].

При проведении ГЭЗ достигнуты подобные значения показателя 5-летней ОНВ, соответствующие 96,9% [95% (92,7—100)]. Схожие значения получены и при выполнении ГЭ2: 5-летняя ОНВ была равна 96,1% [95% (94,5—97,8)]. При комбинированном лечении в объеме ГЭ35-летняя ОНВ составила 92,6% [95% (90,2—95,1)]. Комбинированное лечение в объеме ГЭ2 позволило сформировать значение 5-летней ОНВ 89,2% [95% (86,4—92,1)]. При проведении СЛТ 5-летняя ОНВ равна 83% [95% (79,8—86,3)]. В случае отсутствия специального лечения 5-летняя ОНВ существенно не отличались от таковых после ДЛТ и составила 60,4% [95% (53,7—67,9)].

Заключение. 1. 5-летняя ОНВ пациенток при РШМ I стадии составила 86,6%. 2. 5-летняя ОНВ при РШМ I стадии, в случае применения СЛТ составила 83,0%. Существенные различия ОНВ после СЛТ в регионах (до 19,1% ($p < 0,0001$)) отражают неадекватность реализации названных методик лечения в отдельных специализированных учреждениях в силу отсутствия современного радиотерапевтического оборудования. 3. Отсутствие статистически достоверной разницы ($p = 0,492$) между достигнутыми результатами, в случае применения хирургического лечения, в разных регионах страны свидетельствует об одинаковых подходах к хирургическому лечению в разных онкологических диспансерах. 4. 5-летняя ОНВ у пациенток, страдающих РШМ I стадии, в случае отсутствия, составила 60,4%.

Результаты различных вариантов комплексного лечения диссеминированного серозного рака яичников

С.Е. Шелкович¹, А.Е. Анищенко¹

Место работы: ¹Белорусская государственная медицинская академия последипломного образования, Минский городской клинический онкологический диспансер

e-mail: s.shelkovich@mail.ru

В Беларуси злокачественные новообразования яичников занимают второе место после рака тела матки, составляя 4,2% в структуре всех злокачественных опухолей у женщин. Лечение рака яичников включает хирургический и химиотерапевтический компоненты. Выживаемость коррелирует с размером оставшихся после операции опухолевых отсеков. Стандартные схемы химиотерапевтического лечения, включающие препараты платины и таксаны или циклофосфан, используются как в нео- (НАПХТ), так и в адъювантном (АПХТ) режимах.

Цель. Изучение результатов лечения диссеминированного рака яичников в зависимости от проведения первичной циторедукции с адъювантной полихимиотерапией или промежуточной циторедукции с нео- и адъювантной полихимиотерапией.

Материалы и методы. С 2006 по 2010 гг. 343 жительницы г. Минска получили комплексное лечение серозного рака яичников I—IV стадий. Из них 286 пациенток имели диссеминированный опухолевый процесс IIb—IV стадии FIGO. Комплексная терапия в 88 (30,7%) случаях начиналась с 3—4 курсов неоадъювантной ПХТ с последующей операцией и курсами адъювантной ПХТ. Данная группа представлена IIIС—IV стадиями: IIIС (49, 55,7%) с изначально нерезектабельными опухолями и IV (39, 44,3%) — с наличием отдаленных метастазов. В группе пациенток из 198 человек, лечение начинали с хирургической операции с последующими курсами АПХТ,

доля IV стадии заболевания составила только 15,2% (30 пациенток) (рлинейно-линейный тест $< 0,0001$)

В группе исследуемых, лечение которых начиналось с хирургической операции, первичная циторедукция в полном объеме выполнена в 67 (33,8%) случаях. В группе с применением НАПХТ полная промежуточная циторедукция — в 19 (21,6%). Оценены показатели общей наблюдаемой выживаемости (ОНВ) и безрецидивной выживаемости (ВСР).

Результаты. Последовательность применения различных компонентов комплексного лечения статистически значимо не влияла на безрецидивную выживаемость, и возобновление опухолевого роста на первом году наблюдения практически не отличалось при обоих методах лечения. Пятилетняя ВСР составила 0,285 (95% ДИ ([0,222; 0,366])) при проведении первичной циторедукции и АПХТ и 0,215 (95% ДИ ([0,140; 0,330])) при проведении НАПХТ, промежуточной циторедукции и АПХТ (рлог-ранг=0,119).

Пятилетняя ОНВ пациенток с диссеминированным раком яичников, лечение которых было начато с хирургического этапа, составила 0,450 (95% ДИ [0,371; 0,545]), а пациенток, получавших неоадъювантную ПХТ, затем промежуточную циторедукцию и курсы АПХТ — 0,256 (95% ДИ [0,167; 0,392]) (рлог-ранг $< 0,0001$).

Однако, необходимо отметить, что значительная часть пациенток, оперированных в полном объеме, без применения неоадъювантной полихимиотерапии, исходно еще до операции имела меньшую распространенность опухолевого процесса по сравнению с пациентками, оперированными после проведения индукционных курсов полихимиотерапии.

Возможность выполнения полного объема хирургического вмешательства определяла эффективность лечения.

Заключение. Использование курсов НАПХТ у пациенток с изначально неоперабельным распространенным серозным раком яичников, промежуточной циторедукции и АПХТ позволило выполнить полную промежуточную циторедуктивную операцию в 21,6% случаев с пятилетней ОНВ 0,426 (95% ДИ ([0,206; 0,879])) и в 35,2% — в объеме оптимальной циторедукции с пятилетней ОНВ 0,241 (95% ДИ ([0,126; 0,461]))). Пятилетняя ОНВ составила 0,256 (95% ДИ [0,167; 0,392]).

Таким образом, полное удаление макроскопической опухоли способствует улучшению выживаемости пациенток с IIIС—IV стадиями заболеваниями вне зависимости от стратегии лечения.

Возможности коррекции посткастрационного синдрома у больных раком шейки матки репродуктивного возраста

Н.Н. Попова¹, А.И. Шихлярова¹, А.П. Меньшенина¹, Е.М. Франциянц¹, Т.И. Моисеенко¹, Н.Д. Ушакова¹, Е.В. Вереникина¹, М.Л. Адамян¹, П.А. Крузе¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России

e-mails: rnioi@list.ru; anna.menshenina.00@mail.ru

Цель. Изучение влияния ксенонтерапии и плазмафереза (ПА) на коррекцию посткастрационного синдрома (ПКС) в раннем послеоперационном периоде.

Материалы и методы. Обследованы 40 больных, перенесших расширенную пангистерэктомию по поводу рака шейки матки (РШМ), у которых в раннем послеоперационном периоде развились признаки ПКС. Средний возраст больных — $41,5 \pm 2,3$ лет. 20 больных получали ксенонтерапию. 20 больным проведен лечебный ПА. В качестве контроля

обследованы здоровые женщины репродуктивного возраста, медиана которого составила $39,4 \pm 2,7$ лет. Определяли содержание фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего гормонов (ЛГ), пролактина (ПРЛ), а также эстрадиола (Е2), прогестерона, тестостерона и кортизола.

Результаты. До начала лечения прогестерон был повышен почти в 4 раза, эстрадиол — в 2,1 раза, тестостерон — в 1,8 раза, ФСГ — в 2,4 раза (по сравнению со здоровыми донорами). Через неделю после операции уровень эстрадиола был снижен в 2,1 раза, прогестерона — в 6,7 раза. Отмечено увеличенное содержание в крови тестостерона практически в 3 раза, ЛГ — в 2,4 раза, ФСГ — в 5,9 раза, а также пролактина — на 43,3% и кортизола — на 34,1%. Через 3 дня после проведения ПА не отмечено существенных изменений в уровне эстрадиола на фоне наблюдаемой тенденции к росту уровня гонадотропинов. Содержание тестостерона после ПА снизилось 1,5 раза ($p < 0,05$), в 1,6 раза снизился уровень кортизола ($p < 0,05$). Через 3 дня после окончания ксенонтерапии уровень эстрадиола в крови больных возрос на 57,1% ($p < 0,05$) относительно показателя непосредственно после операции, на фоне снижения содержания ЛГ и ФСГ в 2,1 и 1,5 раза соответственно ($p < 0,05$). Обнаружено достоверное падение уровня тестостерона в 2,1 раза, кортизола — в 2,3 раза и пролактина — в 1,3 раза ($p < 0,05$). Для уточнения механизмов влияния ксенона на системный уровень гормонов нами изучено влияние ксенона на здоровых женщин. Подтверждено гормонрегулирующее действие ксенона на организм женщин. Так, уровень эстрадиола в крови здоровых женщин повышался в 2,2 раза, прогестерона — на 51,9% ($p < 0,05$). При этом регистрировали снижение содержания тестостерона на 20,8%, пролактина — на 17,8% и кортизола — на 43,4%.

Выводы. Т. о., ксенонтерапия обладает выраженным гормонмодулирующим действием и является патогенетически более предпочтительной для лечения острых симптомов ПКС. Выполнение ПА в данном аспекте наиболее обосновано у больных с сопутствующим метаболическим синдромом.

Определение сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении у больных с инвазивным раком шейки матки

А.Л. Чернышова¹, Л.А. Коломиец¹, А.Ю. Ляпунов¹
Место работы: ¹НИИ онкологии Томского НИМЦ,
e-mail: alacher@list.ru

Актуальность. Исследование «сторожевых» лимфатических узлов у больных раком шейки матки способствует точной клинической оценки состояния регионарных лимфатических узлов, уточнению стадии заболевания, индивидуализации объема оперативного вмешательства, в том числе определения показаний к органосохраняющему лечению, а также объективизации целенаправленного применения адъювантной терапии.

Цель. Произвести сравнительную оценку эффективности методов определения «сторожевых» лимфатических узлов с помощью однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) и интраоперационной радиометрической индикации.

Материалы и методы. В исследование включено 49 больных с Ia1—Ib1 стадией рака шейки матки, находившихся на стационарном лечении в НИИ онкологии в 2009—2017 годах. Больным было проведено органосохраняющее лечение в объеме радикальной абдоминальной трахелэктомии (РАТ). Средний возраст больных составил $28,5 \pm 3,9$ лет. Всем пациенткам для визуализации «сторожевых» лимфатических узлов ради-

оактивный лимфотропный нанокolloид, меченный ^{99m}Tc , вводился за сутки до операции во время процедуры в дозе 80 MBq. Инъекции РФП выполнялись в 4-х точках (в дозе 20 MBq в каждой инъекции) в подслизистое пространство. Сцинтиграфическое исследование на гамма-камере (Е. САМ 180, Siemens) выполнялось через 20 минут и 3 часа после введения радиоиндикатора в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) области таза. Поиск сторожевых лимфатических узлов интраоперационно осуществлялся при помощи гамма-зонда Gamma Finder II® (США), путем тщательного измерения уровня гамма-излучения во всех лимфатических коллекторах. Зарегистрированный уровень гамма-излучения отображается на дисплее числовыми значениями счетчика в cps (counts per second, отсчеты в секунду).

Результаты. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОЭКТ) брюшной полости позволила выявить сторожевые лимфатические узлы у 18 пациенток, в тоже время интраоперационно (радиометрически) СЛУ выявлены у 23 человек. При сравнительной оценке чувствительности методики определения СЛУ в зависимости от способа, установлено, что при радиографическом исследовании чувствительность составила 72%, при радиометрическом этот показатель равнялся 92%. Таким образом, методика радиометрического определения СЛУ является более эффективной по сравнению с ОЭКТ.

Выводы. Интраоперационная радиометрическая индикация позволяет с чувствительностью 92% и специфичностью 100% определять «сторожевой» лимфатический узел.

Значимость показателей некоторых иммуногистохимических маркеров у больных раком вульвы

Г.А. Неродо¹, И.А. Новикова¹, Е.Ю. Златник¹, Е.М. Непомнящая¹, Е.П. Ульянова¹, Е.А. Неродо¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону, Россия
e-mail: uljanova_elena@lenta.ru

Цель. Оценить экспрессию и прогностическую значимость лимфоцитарно-макрофагальных маркеров, а также маркеров пролиферации, апоптоза и неоангиогенеза в ткани плоскоклеточной карциномы вульвы.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 126 больных раком вульвы в возрасте от 27 до 85 лет, 57 из которых после лечения были с кратковременной ремиссией, а 69 — с длительной. Иммуногистохимическое исследование рака вульвы проводили на срезах с парафиновых блоков. Окрашивание проводилось по стандартной методике. В работе были использованы первичные мышиные моноклональные антитела ki-67 для определения пролиферативной активности; p53 для определения апоптоза, CD31 и CD34 для неоангиогенеза. Для визуализации применялась система детекции Reveal Polyvalent HRP-DAB Detection System. Для ИГХ-исследования иммунокомпетентных клеток, инфильтрирующих опухоль вульвы определяли уровни лимфоцитов с маркерами Т- и В-лимфоцитов (CD3+ и CD20+), макрофагов (CD68+), CD4+, CD8+ клеток. Результаты ИГХ-исследования анализировали ретроспективно с учетом последующей продолжительности жизни больных.

Результаты. В ткани первичной опухоли больных с коротким периодом ремиссии экспрессия ki-67 ($85 \pm 5,0$) и p53

(71,5±5,1) по отношению к больным с длительной ремиссией (ki-67-8,7±4,1 и p53-14,2±2,8) была статистически достоверно выше ($p<0,05$). Среднее количество сосудов микроциркуляторного русла в поле зрения при короткой ремиссии (CD34-5,47±1,31) было выше, чем при длительной (CD34-3,25±0,43), результаты были статистически достоверны ($p<0,05$). Количество CD8+ лимфоцитов было статистически значимо выше, а уровень CD4+ клеток — ниже в опухолях больных, впоследствии продемонстрировавших длительную ремиссию. Показатели этой группы составляли для CD4+ 41,9±4,9%, для CD8+ 52,4±6,1%, тогда как в группе больных с кратковременной ремиссией — 67,5±9,7% и 17,3±3,2% соответственно; в обоих случаях $p<0,05$. Преобладание в опухоли CD8+ клеток, являющихся предшественниками ЦТЛ и способных проявлять цитотоксичность, наблюдалось преимущественно в опухолях с низкой пролиферативной активностью и с менее интенсивными процессами неоваскулогенеза, чем в высокопролиферирующих карциномах вульвы.

Заключение. Таким образом, проведенное исследование выявило ряд значимых особенностей иммуногистохимических маркеров у больных с раком вульвы. При короткой ремиссии экспрессия факторов пролиферации ki-67 и апоптоза p53 в несколько раз превышала показатели больных с длительной ремиссией, а уровень клеток, экспрессирующих фактор неоваскулогенеза CD34, также был статистически достоверно выше. Выявленные различия экспрессии ki-67, p53, CD34, а также количества CD3+, CD4+, CD8+ и CD20+ лимфоцитов в ткани первичной плоскоклеточной карциномы вульвы позволили прогнозировать течение опухолевого процесса и развитие рецидива в ранние или отдаленные сроки.

Состояние гипофиз гипофиз-гонадной системы у больных раком тела матки

В.П. Никитина¹, Г.А. Неродов¹, Е.В. Вереникина¹, О.Е. Кравцова¹, И.С. Никитин¹, П.А. Крузе¹

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

Цель. Изучить состояние гипофизарно-гонадной системы у больных раком тела матки в сопоставлении с овариальной функцией.

Материалы и методы. У 143 больных РТМ в зависимости от состояния овариальной функции, изучали радиометрическими методами концентрацию в крови ЛГ и ФСГ, а также экскрецию с мочой эстрогенов, прегнандиола, андростерона и этиохоланолона. Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета программ Statistica-7, оценка достоверности проведена с использованием t критерия Стьюдента.

Результаты. У больных РТМ репродуктивного возраста установлено снижение продукции половых гормонов всех классов. Сумма эстрогенов была в среднем в 1,7 раза ниже, чем у здоровых в фолликулярную фазу, и в 6,3 раза ниже, чем у здоровых в лютеиновую фазу. Экскреция прегнандиола была ниже в 1,8 раза и меньше уровня, характеризующего лютеиновую фазу, в 4,7 раза. Коэффициент отношения эстрадиола к андростерону составил 1,13±0,1, у здоровых — 0,73±0,06. Сумма женских половых гормонов у них была в среднем в 1,7 раза ниже, чем у здоровых в фолликулярную фазу, и в 6,3 раза ниже, чем у здоровых женщин в лютеиновую фазу менструального цикла. Количество эстриола соответствовало средним величинам фолликулиновой фазы и было в 6 раз ниже, чем в лютеиновую фазу нормального менстру-

ального цикла. Экскреция этиохоланолона у 28% больных была в пределах колебаний, свойственных практически здоровым женщинам, в 4% случаев содержание его превысило нормальные показатели. Экскреция прегнандиола была ниже соответствующего показателя, характерного для фолликулиновой фазы цикла, в среднем в 1,8 раза и меньше уровня, характеризующего лютеиновую фазу, в 4,7 раза.

Коэффициент отношения эстрадиола к андростерону у молодых составил 1,13±0,1, у здоровых — 0,73±0,06 ($p<0,5$). В основе относительной гиперэстрогенизации у менопаузальных больных лежит сдвиг равновесия между прогестинами и эстрогенами в сторону последних, коэффициент эстрадиол/прегнандиол у больных 3,3±0,21, у здоровых — 1,75±0,14 ($p<0,001$).

Вывод. У больных РТМ репродуктивного периода, несмотря на снижение абсолютного уровня эстрогенов, нельзя полностью отрицать состояние эстрогенизации организма. Явление относительной эстрогенизации у них проявляется благодаря наиболее выраженному, в сравнении со всеми стероидами, снижению уровня андрогенных гормонов, сдвигу андрогенно-эстрагенного равновесия в сторону эстрадиола, а также в нарушении эстрогенно-прогестинового баланса.

Морфологические изменения в ткани опухоли яичников подвергшихся разным схемам неоадьювантной химиотерапии

Г.А. Неродов¹, О.Е. Кравцова¹, Е.М. Непомнящая¹, В.П. Никитина¹, Е.В. Вереникина¹, П.А. Крузе¹, Н.В. Черникова¹

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

Цель. Изучить степень выраженности патоморфологических изменений в ткани, пораженных опухолью яичников, подвергшихся различным вариантам неоадьювантной полихимиотерапии (НАПХТ).

Материалы и методы. Проведено сравнительное исследование морфоструктуры злокачественных опухолей яичников, удаленных во время операции, после применения неоадьювантной химиотерапии по схеме паклитаксел препараты платины (ТР) (47 больных) и циклофосфан цисплатин доксорубин (САР) (52 больных). Полученные данные сопоставлялись с показателями «спонтанной» регрессии и результатами лечения в группе без воздействия химиотерапии (35 больных). Больные в группах были с III—IV стадией заболевания, идентичны по возрасту, общему состоянию и гистологической структуре.

Результаты. В показателях общего положительного ответа (количество полных и частичных регрессий) между группой больных, получавших лечение по схеме ТР, и группой больных, лечившихся по схеме САР, разница составила 24,3%. Пятилетняя выживаемость больных после НАПХТ по схеме ТР составила 68%, а по схеме САР — 36%. Митотический индекс под влиянием таксанов с препаратами платины снижался в среднем до 4,3±1,4%, т.е. более чем в 6 раз по сравнению с контролем (26,3±1,0%, $p<0,01$), и более, чем вдвое ниже, чем у больных в САР — группе (10,2±1,3, $p<0,01$). На фоне снижения митотической активности злокачественных клеток увеличивается процент патологических форм митоза: до 88,1% в группе леченных по схеме САР и до 99% — в группе с химиопрепаратами ТР, против 75,7% в контроле. Морфологическое исследование серозных цистаденокарцином яичников, удаленных после предоперационной хими-

отерапии (ПХТ), выявило полиморфизм и дистрофические изменения опухолевых клеток, выраженные в значительно большей степени после ТР — схемы. После ПХТ по схеме ТР в изученных опухолях яичников четко выявлено изменение общей структуры и уменьшение площади паренхимы более, чем на 30%, что свидетельствовало о выраженном повреждении опухоли — III степени.

Выводы. Проведение неоадьювантной химиотерапии рака яичников по схеме ТР по сравнению со схемой САР приводит к значительному улучшению непосредственных и отдаленных результатов лечения, что подтверждается морфологическими изменениями: глубокими дистрофическими изменениями опухолевых клеток и их активному лизированию с замещением волокнистой соединительной тканью, снижением митотической активности, изменением общей структуры опухоли за счет гибели опухолевой паренхимы и разрастания волокнистой соединительной ткани.

Влияние дистресса на качество жизни у больных раком яичников

Г.П. Генс¹, Н.А. Сирота¹, И.Н. Олейникова¹

Место работы: ¹ФГБОУ ВО МГМСУ им. А.И. Евдокимова
e-mail: i.n.oleynikova@yandex.ru

Введение. Большинство пациенток с диагнозом рака яичников, имеют неблагоприятный прогноз и подвергаются агрессивному противоопухолевому лечению. Это вызывает психологический дистресс различной степени выраженности. Дистресс — это мультифакториальное, неприятное, эмоциональное переживание в психосоциальной, социальной и/или духовной сферах, которое мешает справляться с болезнью, ее симптомами и лечением (Holland J. C., Yesne A., 2010).

Цель. Изучить влияние дистресса на качество жизни пациенток, страдающих раком яичников.

Материалы и методы. В исследование включено 70 пациенток с верифицированным диагнозом рака яичников I—IV стадии. Медиана возраста больных составила 54,0±9,3 года. На момент включения в исследование 22,9% пациенток находилось на этапе хирургического лечения (анкетирование проводилось перед проведением оперативного вмешательства); 55,7% получали химиотерапию, 21,4% проходили контрольное обследование. Высшее образование имели 58,6% пациенток; 52,9% — состояли в браке. Для выявления дистресса применяли «Скрининговый опросник дистресса», разработанный Национальной противораковой сетью США. Разрешение на перевод на русский язык и адаптацию данной методики для использования в России у женщин, страдающих злокачественными новообразованиями, было получено в письменном виде у председателя Коллегии Национальной противораковой сети по лечению дистресса — профессора Jimmie C. Holland. Для оценки качества жизни использовался опросник качества жизни EORTC QLQ C-30 (Aaronson NK, Ahmedzai S, Bergman B., 1993). Для статистического анализа полученных данных был применен метод множественной регрессии.

Результаты. Средний уровень дистресса среди опрошенных пациенток составил 4,28±2,67 баллов, что соответствует клинически значимому дистрессу. Это состояние диагностировано у 57,1% пациенток. Для оценки влияния стадии опухолевого процесса, типа получаемого лечения, возраста, семейного положения, образования, дистресса на качество жизни больных был применен регрессионный анализ. Только дистресс достоверно снижал качество жизни пациенток, $p < 0,0001$.

Заключение. Дистресс является независимым фактором, снижающим качество жизни больных раком яичников. Таким образом, своевременная диагностика и коррекция дистресса позволит улучшить качество жизни в данной группе пациенток.

Лапароскопическая радикальная абдоминальная трахелэктомия

Д.Л. Оводенко¹, Г.Н. Хабас¹, А.С. Макарова¹, П.Л. Шешко¹, Ю.С. Голицына¹, Ш.Я. Мамедов¹, А.А. Коршунов¹

Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ

e-mail: ovoidenko_d@mail.ru

Цель. Оценить непосредственные результаты радикальной абдоминальной лапароскопической трахелэктомии у больных раком шейки матки стадий Ia2 — Ib1.

Материалы и методы. В исследование включены 18 больных раком шейки матки (гистологически — плоскоклеточный рак, стадии Ia2 — Ib1 FIGO 2009), возрастом от 24 до 36 лет, которым произведена лапароскопическая радикальная трахелэктомия River III. Кроме того, операция в указанном объеме была произведена двум пациенткам с местнораспространенным раком шейки матки стадии после неоадьювантной химиотерапии (стадия IB2). Был отмечен полный регресс опухоли, что позволило при наличии информированного согласия пациентки выполнить органосохраняющее оперативное вмешательство с соблюдением принципов онкологической радикальности.

Результаты. Во всех случаях препарат был отсечен в пределах здоровых тканей (R0). Число удаленных тазовых лимфатических узлов составляло от 9 до 14 с каждой стороны. Метастазов в лимфоузлы выявлено не было. Длина удаленных параметриев, а также влагалищной «манжеты» составляла от 4 до 6 см.

Продолжительность операции составляла 247,0±29,3 мин. Атония мочевого пузыря в послеоперационном периоде отмечалась у 6 пациенток (33,3%). Части пациенток была выполнена нервосберегающая радикальная трахелэктомия (C1), нарушений функции мочевого пузыря у них не отмечалось. Медиана наблюдения составила 15,4 месяца. Рецидивов заболевания не отмечено. Спонтанная беременность наступила у 1 больной через 1 год после операции, в сроке 12 недель беременности пациентке проведен лапароскопический церкляж матки, в сроке 37 недель — своевременные роды путем операции кесарево сечение.

Заключение. Лапароскопическая радикальная трахелэктомия является воспроизводимым, безопасным методом хирургического лечения больных раком шейки матки стадий Ia2—Ib1, гистопатологические показатели радикальности операции не уступают таковым при органосохраняющих хирургических вмешательствах. Возможность органосохраняющего лечения при раке шейки матки стадии IB2 после неоадьювантной химиотерапии требует дальнейшего исследования.

Лапароскопическая расширенная экстирпация матки при местнораспространенном раке шейки матки

Д.Л. Оводенко¹, Г.Н. Хабас¹, А.С. Макарова¹, П.Л. Шешко¹, Ю.С. Голицына¹, Ш.Я. Мамедов¹, А.А. Коршунов¹

Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр акушерства, гинекологии

и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава РФ

e-mail: ovodenco_d@mail.ru

Цель. Оценить непосредственные результаты лапароскопической радикальной гистерэктомии при местнораспространенном раке шейки матки после неoadъювантной химиотерапии.

Материалы и методы. Радикальное хирургическое лечение матки произведено 41 пациентке с местнораспространенным раком шейки матки (гистологически — плоскоклеточный рак, стадии заболевания от IB2 до IIB). Операцию выполняли после неoadъювантной химиотерапии по схеме паклитаксел и карбоплатин при достаточном уменьшении размеров опухоли и параметральных инфильтратов. Объем операции — лапароскопическая расширенная экстирпация матки River III (тип C2). После получения гистологического заключения пациенткам при необходимости (в соответствии с критериями риска прогрессирования RUSSCO) проводили адъювантную химиолучевую терапию.

Результаты. Во всех случаях достигнут показатель свободных от опухолевых клеток границ резекции (R0). Число удаленных тазовых лимфатических узлов составляло от 9 до 14 с каждой стороны. Уровень отсечения параметриев (4–6 см), а также влагалищной «манжеты» (3–6 см) соответствовал типу проведенной операции (III, C2). Продолжительность операции у больных местнораспространенным раком шейки матки составляла $284,0 \pm 29,3$ мин. Данный показатель оказался выше, чем при операциях у пациенток с начальными стадиями заболевания ($266,8 \pm 29,4$ мин), что связано, по-видимому, с замещением параметральных инфильтратов фиброзными тканями, что затрудняло этапы диссекции клетчаточных пространств таза. Необходимость катетеризации мочевого пузыря в послеоперационном периоде отмечалась у всех больных в среднем до $14,2 \pm 2,9$ дней. Данный показатель оказался выше, чем у пациенток, перенесших расширенную гистерэктомию по поводу ранних стадий рака шейки матки, так как в ряде случаев при этом выполняли нервосберегающую операцию (тип C1).

Заключение. Лапароскопическая радикальная гистерэктомия является воспроизводимым методом хирургического лечения больных местнораспространенным раком шейки матки после неoadъювантной химиотерапии. Сложность подобных хирургических вмешательств обусловлена замещением опухолевой ткани фиброзом, что затрудняет диссекцию и требует наличия подготовленной бригады и хорошего оснащения учреждения. Гистопатологические показатели радикальности данных операций, выполненных с применением лапароскопического доступа, не уступают таковым при начальных формах заболевания, сохраняя преимущества, предоставляемые малоинвазивными технологиями.

Клинико-диагностическое значение функциональных свойств альбумина сыворотки крови для лабораторной диагностики рака яичников и прогноза послеоперационных осложнений

Т.В. Давыдова¹, И.И. Матвеева¹, Н.Р. Погосян¹

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

Задачи исследования. Оценить возможность использования конформационного показателя альбумина (DR) сыворотки

крови как дополнительного теста в лабораторной диагностике рака яичников (РЯ), а также оценить значение детоксикационной активности сывороточного альбумина (DTE) для прогноза послеоперационных осложнений (ГСО).

Материалы и методы. Обследовано 109 женщин в возрасте от 19 до 80 лет, из них 59 больных РЯ I–III стадии (медиана возраста 52 года) и 50 здоровых женщин (медиана возраста 48 лет). Функциональные свойства альбумина исследовали при поступлении больных в клинику до начала лечения методом спектроскопии спинового зонда с применением электронного парамагнитного резонанса (ЭПР-спектроскопии).

Результаты. Установлено, что в сыворотке крови больных РЯ показатель специфической конформации альбумина DR на 49% ниже такового у практически здоровых женщин ($p < 0,05$). Это свидетельствует о выраженном изменении конформации альбумина в сыворотке крови у больных РЯ и позволяет рекомендовать к использованию показатель DR в ранней диагностике активно растущих злокачественных опухолей.

Для оценки эффективности использования значений DTE, больные РЯ были разделены на две группы: группа 1 — с уровнем DTE выше 40% (группа низкого риска возникновения ГСО) — 42 пациентки, группа 2 — с уровнем DTE ниже 40% (группа с высоким риском возникновения ГСО после операции, в том числе пациентки, у которых интраоперационно отмечался распад опухоли яичников) — 17 больных. Анализ данных показал, что в 1-й группе частота послеоперационных осложнений составила 9,5%, а во 2-й группе 23,5%. Таким образом, у больных РЯ с исходно низкой детоксикационной эффективностью альбумина сыворотки крови частота ГСО в 2,5 раза выше, чем у больных с исходно высоким уровнем DTE.

Выводы. Сравнительное исследование функциональных свойств альбумина сыворотки крови выявило значительные нарушения конформационных и детоксикационных характеристик альбумина у больных раком яичников относительно здоровых женщин. Показано, что параметр конформации альбумина DR может использоваться для ранней диагностики активно растущих опухолей яичников, а определение показателя DTE может служить перспективным фактором прогноза послеоперационных осложнений при хирургическом лечении больных РЯ.

ARIEL4: Международное, рандомизированное исследование 3 фазы ингибитор ПОЛИ(АДФ-РИБОЗЫ)-ПОЛИМЕРАЗЫ (POLY[ADP-RIBOSE] POLYMERASE, PARP) Рукапарита в сравнении с химиотерапией при рецидивирующей карциноме яичника с герминальной/соматической мутацией BRCA1 или BRCA2

В. Моисеенко¹, М. Дворкин², А. Феденко³, А. Лисянская⁴, С. Орлов⁵, И. Рахматуллина⁶, П. Скопин⁷, В. Владимиров⁸, К. Тенкерсли⁹, Л. Малоуни⁹, С. Гобл⁹, А. Доусон⁹, Х. Джордано⁹, А. М Оза¹⁰, Р. С Кристеллейт¹¹

Место работы: ¹Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи, Санкт-Петербург, Россия; ²ГБУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер», Омск, Россия; ³«Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», Москва, Россия; ⁴Городской клинический онкологический центр Санкт-Петербург, Санкт-Петербург, Россия; ⁵Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Пе-

тербург, Россия; ⁶Республиканский клинический онкологический диспансер министерства здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа, Россия; ⁷Республиканский онкологический диспансер Республики Мордовия, Саранск, Россия; ⁸ГБУЗ Ставропольского края «Пятигорский онкологический диспансер», Пятигорск, Россия; ⁹«Кловис Онкологич Инк.», Боулдер, Колорадо, США; ¹⁰Центр рака принцессы Маргарет, Университетская сеть здравоохранения, Торонто, Онтарио, Канада; ¹¹Университетский колледж Лондона, Институт рака, Лондон, Великобритания

Актуальность. При низкодифференцированной эпителиальной карциноме яичника (КЯ) $\approx 18\%$ пациентов имеют опухоль с герминальной и $\approx 7\%$ с соматической мутацией BRCA1 или BRCA2 (Pennington et al. Clin Cancer Res. 2014;20:764-75). Рукапариб зарегистрирован в США для лечения пациентов раком яичников с мутацией BRCA (герминальной и/или соматической), прогрессирующем, после ≥ 2 линий химиотерапии. Сравнение ингибиторов PARP со стандартным лечением (СЛ) проводилось только в режиме поддерживающей терапии.

Цель. В рамках исследования ARIEL4 (NCT02855944) проводится оценка рукапарива в сравнении со стандартной химиотерапией у пациентов с рецидивирующей, низкодифференцированной КЯ (независимо от гистологической формы) с герминальной/соматической мутацией BRCA1 или BRCA2, которые ранее получали ≥ 2 линий химиотерапии.

Материалы и методы. Пациенты ($n \approx 345$), стратифицированные по интервалу без прогрессирования после последней схемы лечения препаратами платины, будут рандомизированы в соотношении 2:1 для получения рукапарива, 600 мг два раза в сутки ($n \approx 230$) или химиотерапии ($n \approx 115$). Пациенты с резистентным к препаратам платины заболеванием (прогрессирование заболевания [ПЗ] от ≥ 1 до < 6 месяцев после последнего применения препаратов платины) или частично платиночувствительным рецидивом (ПЗ от ≥ 6 до < 12 месяцев после последнего применения препаратов платины) будут рандомизированы в группу рукапарива или паклитаксела еженедельно; пациенты с чувствительным к платине рецидивом заболевания (ПЗ ≥ 12 месяцев после последнего применения препаратов платины) будут рандомизированы в группу рукапарива или группу препаратов платины на выбор исследователя (один препарат или комбинация двух). Пациенты, получающие химиотерапию, могут перейти на рукапарив на основании рентгенологически подтвержденного прогрессирования заболевания. Основной целью исследования является оценка выживаемости без ПЗ (RECIST v1.1). Вторичными конечными точками являются оцениваемая исследователем частота объективного ответа (ЧОО) по критериям RECIST и ЧОО по критериям RECIST/CA-125, длительность ответа, общая выживаемость и результаты лечения по оценке пациента. Безопасность будет анализирована с использованием стандартной шкалы НЯ.

Результаты. Проведение исследования ARIEL4 продолжается, и в настоящий момент происходит набор пациентов.

Заключение. Рандомизированные исследования 3 ФАЗЫ, такие как ARIEL4, необходимы для оценки соотношения польза/риск ингибиторов PARP в сравнении со СЛ низкодифференцированной КЯ.

Некоторые медико-статистические показатели распространенности ВИЧ-инфекции среди онкологических больных

Т.А. Зыкова¹, А.А. Маслов¹, М.М. Дурицкий¹, Л.А. Великородная¹, Е.А. Шевякова¹, Е.В. Тутова¹

Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации
e-mail: tatiana2904@yandex.ru

Введение. У больных с ВИЧ-инфекцией ЗНО развиваются в 9—40% случаев., а по некоторым данным, у 40% больных. Такая распространенность онкологических заболеваний обусловлена рядом причин: поражение Т-клеточного звена, нарушение противоопухолевого иммунитета, повышенная продукция провоспалительных цитокинов со снижением защитных функций цитокинового каскада, влияние оппортунистических заболеваний и коинфекций (герпесвирусы, папилломавирусы, вирусы гепатитов). В эпоху широкого применения ВААРТ в странах Европы и США наблюдается снижение частоты ВИЧ-ассоциированных неоплазий и рост удельного веса ВИЧ-неассоциированных опухолевых заболеваний.

Цель. Выявить особенности и тенденции распространения ВИЧ-инфекции среди онкологических больных.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт 56 ВИЧ-инфицированных пациентов, обратившихся за медицинской помощью в клинко-диагностическое отделение ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России в период 2013—2016 гг.

Результаты исследования. Из общего числа ВИЧ-инфицированных больных 57,1% составляли женщины, 42,9% мужчины. Возраст больных был от 27 до 66 лет. 42,9% проживали на территории Ростовской области, 21,4% Чеченской республики, 8,9% Дагестана, 7,1% Северной Осетии, 3,6% Ингушетии, по 1,8% на территории Кабардино-Балкарской республики, Краснодарского и Ставропольского края, 10,7% за пределами Южного и Северо-Кавказского округов Российской Федерации. У 51,8% больных состояние ВИЧ-инфицирования было установлено ранее, у 48,2% выявлено впервые. Из общего количества ВИЧ-инфицированных ЗНО были установлены только у 57,1% больных, в том числе у 65,5% из числа ранее инфицированных ВИЧ и у 48,1% из числа впервые выявленных.

Среди больных с установленным ЗНО 28,1% приходилось на гемобластозы, по 12,5% на опухоли ЖКТ, РМЖ и ЦНС, 9,3% опухоли женской репродуктивной системы, по 6,3% опухоли забрюшинного пространства, рак легкого, рак губы, по 3,1% саркому Капоши и ЗНО печени. К ВИЧ-ассоциированным опухолям чаще всего относят саркому Капоши, злокачественные лимфомы, первичные лимфомы головного мозга, рак шейки матки. По этому признаку только 37,5% выявленных в данном исследовании заболеваний можно отнести к ВИЧ-ассоциированным. У больных без установленного ЗНО преобладала патология ЖКТ (29,2%), генерализованная лимфоаденопатия (16,7%) и поражения печени (12,5%).

Заключение. В период 2013-2016гг среди ВИЧ-инфицированных диагноз ЗНО был установлен 57,1% больных. Большая часть из них не относилась к ВИЧ-ассоциированным.

Этиологическая структура сепсиса в отделениях онкологического профиля

О.Ю. Куцевалова¹, Д.А. Розенко¹, Ю.А. Геворкян¹, Е.Н. Колесников¹, И.С. Миташок¹, В.В. Дмитриева¹, И.Б. Лысенко¹, С.А. Кузнецов¹, Т.Ф. Пушкарева¹

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

Цель. Изучить этиологическую структуру сепсиса у пациентов с онкологическими заболеваниями.

Материалы и методы. Представлены данные лаборатории клинической микробиологии ФГБУ «Ростовского научно-исследовательского онкологического института» Министерства здравоохранения Российской Федерации. В анализ включены 440 пациентов с онкологическими заболеваниями из лечебно-профилактических учреждений г. Ростова-на-Дону. Исследования проводили с помощью гематологического анализатора Bact/Alert (BioMerieux, Франция) и автоматического анализатора Vitek 2 (BioMerieux, Франция). Для определения этиологической структуры сепсиса была проведена интерпретация положительного посева крови и сопоставление полученных данных микробиологического исследования с клиническими проявлениями.

Результаты. По нашим данным, наиболее часто сепсис возникал у пациентов в отделениях реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля (68,8%) и онкогематологии (23,0%). В терапевтических отделениях частота встречаемости сепсиса составила 2,3%. В остальных отделениях случаи сепсиса диагностировались крайне редко, были объединены в прочие и составили в общей сложности 5,9%.

В результате проведенных микробиологических исследований положительная гемокультура выявлена у 82 больных, что составило 19,0%. Среди возбудителей преобладали грамположительные бактерии и составили 44,0% всех выделенных штаммов: *E. faecalis* и *E. faecium*, реже стафилококками. Грамотрицательные микроорганизмы в общей структуре сепсиса составили 33,0%. Наиболее часто возбудителями являлись: *K. pneumoniae*, *E. coli*, *E. cloacae*, *P. aeruginosa* и *A. baumannii*. Частота выделения дрожжевых грибов была значительно ниже — 22,0% и были представлены видами *C. albicans* — 31,5% и *Candida non albicans* — 68,5%. В единичных случаях к сепсису были причастны анаэробные бактерии *B. fragilis* (1,0%).

Возбудители сепсиса выделяли из крови в основном в монокультуре (92,7%). Соответственно у 7,3% пациентов в исследуемом материале присутствовала полифлора, представленная ассоциациями различных патогенов, что утяжеляло клинику и пролонгировало течение заболевания.

Заключение. Наиболее высокий риск возникновения сепсиса в отделениях реанимации и интенсивной терапии хирургического профиля и гематологии. Следует помнить о риске развития септических состояний у пациентов, получающих противоопухолевую лекарственную и лучевую терапию.

Необходимо включение микробиологического мониторинга в алгоритм обследования онкологических больных для успешной терапии сепсиса в связи с многообразием возбудителей и их антибиотикорезистентностью.

Психологический аспект отношения к лечению у онкологических больных

Т.М. Попов¹, В.А. Чулкова¹, Е.В. Пестерева¹

Место работы: ¹Санкт-Петербургский государственный университет, НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова
e-mail: vi-lena1@mail.ru

Проблема отношения больного к лечению является актуальной в онкологии. Обследовано 103 пациента с различ-

ной локализацией злокачественного процесса (меланома, саркома мягких тканей, рак молочной железы), критерием объединения которых являлось прохождение ими системной терапии. Использовались клиническая беседа, методика изучения типа реагирования на заболевание (ТОБОЛ) и тест жизнестойкости Мадди.

Результаты. Клиническая беседа позволил выделить интегральный показатель, характеризующий отношение к лечению: значимость лечения. Для большинства пациентов значимость отношения к лечению имела средний уровень выраженности: больные считали значимым источником информации о заболевании лечащего врача, признавали свою ответственность в процессе лечения, их переживания в связи с лечением были адекватными ситуации. У 20,7% больных меланомой, 12,5% больных саркомой мягких тканей, 3,3% пациенток раком молочной железы обнаружено высоко значимое отношение к лечению: они хорошо осведомлены о заболевании, отмечали потребность общения с лечащим врачом, искали дополнительную информацию о болезни и методах лечения, выражали сильные эмоциональные реакции в связи с лечением.

Анализ взаимосвязи результатов показал, что высоко значимое отношение к лечению не способствует формированию у больного адекватного отношения к болезни. У пациентов меланомой и саркомой показатель значимости лечения имел взаимосвязь с дисфорической и апатической реакциями ($p < 0,01$): сверхактивная деятельность по преодолению болезни истощала больного, что проявлялось либо в повышенной раздражительности и недовольстве, что лечение не приносит мгновенного результата, либо в пассивном подчинении лечебным процедурам.

У пациенток раком молочной железы высокая значимость отношения к лечению взаимосвязана с выраженностью негативных переживаний в связи с лечением ($p < 0,01$), что также снижало качество их жизни и не позволяло жить в условиях болезни, в той мере, в которой это возможно. Обнаружена взаимосвязь ($p < 0,03$) между отношением больного к лечению и его убежденностью, что борьба влияет на происходящее, пусть даже это влияние не абсолютно и успех не гарантирован: чем выше была значимость отношения к лечению у пациента, тем меньше он ощущал контроль за происходящим. Таким образом, при оказании психологической помощи необходимо учитывать, что пациент, для которого лечение становится свехзначимой ценностью, является очень уязвимым.

Коморбидность в онкологии: результаты предоперационного обследования пациентов в специализированной онкологической клинике

Е.А. Коломиец¹, И.А. Курмуков¹, А.П. Сандомирская¹, Ш.Р. Кашия¹

Место работы: ¹ФГБУ «РОНЦ им НН Блохина» МЗ РФ
e-mail: Dr.khichina@mail.ru

Введение. Общее влияние конкурирующих заболеваний на прогноз жизни проводится на основании шкал коморбидности. Одной из таких шкал является модифицированный индекс коморбидности Carlson (Age-Adjusted Charlson Comorbidity index (ACCI)). Шкала ACCI оценивает 19 хронических заболеваний (состояний), оказывающих наибольшее влияние на прогноз жизни, и возраст. ACCI хорошо валидирована в том числе в субпопуляциях онкологических пациентов и пациентов хирургического профиля. Кроме высоко достоверного прогноза длительности жизни и частоты послеоперационных осложнений, ACCI позволяет оценить дополнительные (не свя-

занные непосредственно с лечением «основной» патологии) экономические и трудозатраты по лечению [1, 2].

Цель. Оценка коморбидности пациентов перед плановым онкохирургическим лечением.

Материалы и методы. Пациенты перед плановым хирургическим лечением по поводу солидных новообразований, направленные для осмотра и консультации к терапевту в период с 07.2016 по 06.2017 г. Расчет АССИ проведен у всех пациентов.

Статистические методы: Описательные данные представлены в виде Медиана (2,5-й: 97,5-й процентиля). Нормальность распределения и гомоскедастичность дисперсий определяли критерием Пирсона (кси-квадрат), различия в выборках — двухвыборочным t-критерием Стьюдента (для независимых выборок); при уровне значимости $\alpha=0,05$ различия считали статистически достоверными при $p<0,05$.

Результаты. Проведено обследование 341 пациента (мужчин 142, женщин 199), медиана возраста составила 61 (33:80) год. Оценка по АССИ по всей популяции хирургических больных составила 6 (2:12) баллов. Индекс коморбидности был статистически значимо выше у пациентов, ранее получавших противоопухолевое лечение, либо имевших выраженную сердечно-сосудистую патологию, но не при других заболеваниях (состояниях).

Заключение. Полученные результаты высокого значения АССИ предполагают, что значительная часть материальных и трудозатрат при онкохирургическом лечении связана не с онкологической, а с сопутствующей хронической патологией.

Состояние острофазовых белков плазмы крови при местном применении бисфосфонатов у пациентов с остеолитическими метастазами

Е. М. Франциянц¹, Л. С. Козлова¹, Л. Н. Ващенко¹, А. А. Барашев¹

Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации

e-mail: super.gormon@yandex.ru

Цель. Изучение острофазовых компонентов калликреин-кининовой системы (ККС), кининразрушающего фермента карбоксипептидазы N (КПН), активности трипсиноподобных протеиназ (АТП) и универсальных ингибиторов плазмы крови у онкологических больных при местном лечении бисфосфонатом солитарных остеолитических метастазов с различной локализацией первичного очага.

Материалы. Исследована плазма крови 70 больных 38—72 лет с солитарными остеолитическими метастазами (pT3-4NxM1) и 32 доноров. У 30 больных контрольной группы (КГ) стандартное комплексное лечение, 40 больных основной группы (ОГ) комплексная терапия дополнена локальным воздействием золедроновой кислоты. Всем пациентам КГ и ОГ выполняли интрамедуллярный остеосинтез либо чрескожные вертебро- и остеопластику по общепринятым методикам.

Методы. Спектрофотометрия и ИФА. Статистика: программа Statistica 10.0.

Результаты. До лечения в плазме крови всех больных установлена повышенная АТП и сниженная активность $\alpha 2$ макроглобулина ($\alpha 2$ М) и $\alpha 1$ протеиназного ингибитора ($\alpha 1$ ПИ) ($p<0,01$). У всех больных наблюдалось истощение прекалликреина (ПК) и КПН при высокой активности калликреина (К). После операции у больных КГ в 1—7 сутки сохранялась высо-

кая АТП сниженное количество ПК, КПН и обоих ингибиторов. У больных ОГ с 1 суток увеличивалась активность КПН и ингибиторов ($p<0,01$), это совпадало по времени с уменьшением (55% случаев) или исчезновением (42,5%) болевого синдрома. Картина сохранялась на 7 сутки, к этому сроку боль была купирована у 39 из 40 пациентов ОГ. В ОГ, после лечения бисфосфонатом, к моменту выписки коэффициент Watkins был 0,80—0,85. В КГ подобные изменения развивались с 7 суток, у 36,7% (11 больных из 30). Основываясь на результатах, предполагаем, что это связано с локальным воздействием бисфосфонатов.

Выводы. 1. При стандартном лечении остеолитических метастазов сохраняются истощение ПК, КПН, $\alpha 2$ М и $\alpha 1$ ПИ, высокая активность К в плазме крови больных КГ в течение первой недели после операции. 2. Локальное интраоперационное применение золедроновой кислоты снижает АТП в циркуляции, восстанавливает активность КПН, стимулирует эндогенные ингибиторы $\alpha 1$ ПИ и $\alpha 2$ М, начиная с 1 суток после оперативного лечения.

Ключевые слова: бисфосфонаты, остеолитические метастазы, острофазовые белки

Субъективный эффект и качество жизни пациентов при лечении болезненных костных метастазов рака молочной железы лучевой терапией в сочетании с вихревым магнитным полем

Н. Г. Бахмутский¹, В. А. Порханов¹, И. Н. Василенко^{1,2}, Р. П. Ширяев², В. Н. Бодня¹

Место работы: ¹ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет; ²ГБУЗ КОД №1 Краснодарского края, г. Краснодар

e-mail: bachnik@mail.ru

Цель. Оценка результатов субъективного эффекта лечения и качества жизни у пациентов с болезненными костными метастазами (БКМ) рака молочной железы при использовании лучевой терапии в сочетании с вихревым магнитным полем (ВМП).

Материалы и методы. Рандомизированным контролируемым исследованием было сформировано 2 группы женщин с БКМ РМЖ — основная и контрольная. В основной группе лучевую терапию сочетали с ВМП, в контрольной — использовали только лучевую терапию. В исследование включены наблюдения за 163 больными (основная группа — 80 пациенток и контрольная — 83). Учитывая сложность формирования таких групп больных, работа проводилась длительно (с 2006 года по 2012 год), исключали больных с висцеральными метастазами. Начинали работать с больными на фоне рецидива боли и отсутствия эффекта после проведенного комплексного лечения, включающего химиотерапию, гормонотерапию, лечение бисфосфонатами и т. д.

Средний возраст больных для контрольной группы составил $56,9 \pm 6,0$ лет (разброс от 52 до 62 лет), для опытной — $56,6 \pm 6,7$ лет (разброс от 51 до 62 лет). Для контрольной группы болезненные костные метастазы локализовались в позвонках у 33 больных, в костях тазобедренного сустава — у 18-ти, в костях таза — у 10-ти, в костях крестца — у 6-ти, в плече — у 4-х, в бедре — у 6-ти, в ребре — у 6-ти. В основной группе локализация метастазов была следующей: в позвонках — у 37 больных, в костях тазобедренного сустава — у 17 женщин, в костях таза — у 7 пациенток, в крестце — у 8 больных, в плече — у 1-й больной, в бедре — у 5 женщин, в ребре — у 5 пациенток. Изучение морфологии первичной опухоли больных выявило,

что в контрольной группе у 9 больных был диагностирован дольковый рак молочной железы, у 73 — протоковый и у 1-ой — другие формы рака; в опытной группе дольковый рак встретился у 12 женщин, протоковый — у 68 пациенток, других форм рака в этой группе не было отмечено.

При предоперационной γ -терапии использовали одноили двухполюсные варианты фотонной терапии (1,2—6 Мэв). Различные отделы позвоночника чаще облучали с одного прямого заднего поля, любую половину таза — с переднего и заднего 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 — 20 Гр за 4-е фракции по 5,0 Гр. Сочетанная методика лечения болезненных костных метастазов соответствовала патенту на изобретение «Способ лечения метастазов злокачественных новообразований в кости».

Для анализа эффективности лечения боли использовали шкалу боли (Pain Scale). Пациенткам предлагалось «оценить боль по шкале от 0 до 10, где 0 — отсутствие боли, а 10 — наиболее выраженная боль, которую можно себе представить». Общее состояние онкологического больного (Performance status) в работе оценивали по рекомендуемому индексу Карновского (активность 0—100 баллов). В своей работе качество жизни пациентов с БКМ РМЖ мы оценивали с использованием опросника EORTC QLQ-C30 (версия 3). Статистическую обработку результатов осуществляли с использованием лицензионного пакета программ Statistica 10,0. Различия считались статистически значимыми при уровне $p < 0,05$.

Результаты. Боль как основной показатель субъективного эффекта лечения болезненных костных метастазов оценивали по ее интенсивности. Вначале субъективный эффект после лечения мы оценивали по двум альтернативным признакам: есть ли обезболивающий эффект или он отсутствует и регистрировали его частотой встречаемости у пациентов. Обезболивающий эффект в целом был достигнут у 74 больных в контрольной группе (89,2%) и у 80 пациенток в основной (100%) ($p = 0,002445$). По интенсивности боли в исследовании все пациентки до лечения были разделены на три подгруппы — подгруппу больных со слабой болью; подгруппы с умеренной и с сильной болью в соответствии со шкалой боли.

После лечения субъективный эффект расценивали как полный, частичный или его отсутствие. В подгруппах со «слабой болью» при сравнении результатов лечения в контрольной и основной группе достоверных различий не выявлено. У пациенток с умеренной болью полный эффект был выявлен в контрольной группе в 66,7%, в основной — в 93,8% ($p = 0,006351$). Отсутствие эффекта в контрольной группе зарегистрировали в 12,1%, а основной группе — 0,0% ($p = 0,042051$). Частичный эффект встречался при недостоверном различии у пациенток контрольной группы в 21,2%, опытной — в 6,2%.

Таким образом, у пациенток с умеренной болью, в сравниваемых группах, полный эффект лечения встречался в 1,4 раза чаще в основной группе, чем в контрольной, а отсутствие эффекта в основной группе было достоверно меньше, чем в контрольной. Полный эффект у пациенток с регистрацией сильной боли до лечения выявлен в контрольной группе с частотой в 60,5%, в основной — в 84,1% ($p = 0,016324$). Отсутствие эффекта в контрольной группе регистрировали в 13,2%, в основной группе — 0,0% ($p = 0,013027$). Частичный эффект встречался у пациенток контрольной группы в 26,6%, опытной — в 15,9% ($p = 0,246374$). Резюмируя вышесказан-

ное, можно отметить, что в этой подгруппе при сравнении полный эффект регистрировали в 1,39 раз чаще в основной группе, чем в контрольной. Эффект отсутствовал в основной группе достоверно меньше, чем в контрольной.

Наблюдение частичного эффекта у пациенток сравниваемых групп была близка. В нашей работе мы также дали оценку субъективного эффекта по общему состоянию больных (Performance status) с болезненными костными метастазами индексом Карновского (0—100 баллов). Если рассмотреть все данные в 2-х группах (контрольной и основной), то можно отметить, что в контрольной группе до лечения индекс в 40 баллов был отмечен у 8 больных, в 50 баллов — у 22 больных, в 60 — у 24, в 70 — у 26 и в 80 баллов у 3-х женщин. После проведения курса лучевой терапии индекс Карновского в контрольной группе улучшился. Так 50 баллов отмечено всего лишь у 1-ой женщины, 60 — у 8-ми, 70 — у 46 и 80 баллов отмечено у 28 больных.

Анализ показателей общего состояния больных в основной группе, где к лучевой терапии было добавлено лечение вихревым магнитным полем (ВМП) показал их улучшение. До начала лечения в основной группе пациенток со статусом, оцененным в 40 баллов, было 10, в 50 баллов — 17, в 60—30, в 70—18 и в 80 баллов оценено 5 женщин. После лечения значительно улучшились показатели индекса Карновского за счет включения в схему лечения ВМП. Так женщин с 70 баллами осталось всего лишь 5, с 80 стало 31, с 90 баллами — 37 и со 100 баллами — 7. Отмечено улучшение качества жизни в основной группе. Достоверно улучшились показатели для шкал физического функционирования, социального функционирования, эмоционального функционирования, ролевого функционирования и общих когнитивных шкал. Достоверно выявлено улучшение в основной группе по шкале симптомов. Достоверно улучшились показатели общего состояния здоровья и общего качества жизни.

Заключение. В работе показана целесообразность использования лучевой терапии в сочетании с ВМП при лечении БКМ РМЖ, что улучшает показатели субъективного эффекта лечения и качества жизни.

Комплексная терапия хронического болевого синдрома в амбулаторных условиях (на дому)

М.А. Джемуратов¹, Г.М. Гапырова¹, М.Н. Бургоева¹

Место работы: ¹Ошский государственный университет, медицинский факультет, кафедра онкологии, офтальмологии и оториноларингологии
e-mail: dma-2905@mail.ru

Цель. Улучшение «качества жизни» пациентов при терминальных стадиях онкологических и неонкологических заболеваний различных локализаций путем оптимизация эффективности комплексной лекарственной терапии (КЛТ).

Материалы и методы. С августа 2015 г. по март 2017 г. мы наблюдали 179 пациентов с терминальными стадиями онкологических заболеваний состоящих на диспансерном учете и наблюдении в Ошском межобластном центре онкологии при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики. До начала терапии все пациенты заполнили анкеты и проведены клинические и биохимические исследования.

Результаты и обсуждения. В период клинических обследований пациентов проведены обучающие семинары для близких родственников, осуществляющих уход за ними. Пациенты (163) со злокачественными новообразованиями различных локализаций составили 91,06% наблюдаемого контингента, из них у 126 (77,3%) основной жалобой было наличие хронического

болевого синдрома (ХБС), тогда как у 37 (29,36%) пациентов преобладающими жалобами были другие отягощающие симптомы. У остальных 16 пациентов (8,94%) были соматические заболевания терминальной стадии, появившиеся после ранее проведенного комбинированного и комплексного лечения злокачественных новообразований. В соответствии с полученными данными каждому пациенту назначили КЛТ («обезболивающая лестница» ВОЗ ко-анальгетики).

Лечение анальгетиками I степени проведено 17 (13,49%) больным, анальгетиками II степени — 80 (63,49%) пациентам. В связи с тем, что ХБС не удалось купировать анальгетиками ни I, ни II степени — 29 (23,01%) больным были назначены наркотические анальгетики (МСТ-10 мг., III степень). У 46 пациентов был использован анальгетик одного наименования, 2 типа лекарственных препаратов у 124 больных, а у 9 пациентов применены 3 вида лекарственных препаратов. Ежедневно проводился мониторинг болевого синдрома (близкие родственники пациента и медицинская сестра). Врачи и медицинские сестры осматривали пациентов 1 раз в 2–3 дня для коррекции КЛТ, проводили консультации для поиска путей разрешения различных проблем возникающих в период наблюдения.

Заключение. КЛТ ХБС показала достаточную эффективность, у 69% больных он купирован полностью, незначительное улучшение у 19% пациентов и позволила улучшить уровень «качества жизни» 145 пациентов. Не удалось снизить уровень боли — у 12%. Умерло в период наблюдения 34 пациента в различные сроки от начала КЛТ.

Анализ первичного выхода на инвалидность в зависимости от стадии онкологической патологии за 2015–2016 гг.

С.М. Дюбанов¹, Е.А. Вербицкая¹, Ю.Г. Перцова²

Место работы: ¹ГУ «Луганский республиканский центр медико-социальной экспертизы» ЛНР, Луганск; ²ГУ ЛНР «Луганский государственный медицинский университет им. Святителя Луки», Луганск.

e-mail: doc_perec@mail.ru

Актуальность темы. Злокачественные новообразования в 2016 г. заняли I ранговое место по первичному выходу на инвалидность среди нозологических форм МКБ-10 среди взрослого и трудоспособного населения Луганской Народной Республики (ЛНР).

Цель. Сравнительный анализ показателей первичного выхода на инвалидность от онкопатологии за 2015–2016 гг.

Материалы и методы. Нами были изучены статистические материалы ГУ «Луганский республиканский центр медико-социальной экспертизы» ЛНР за 2015–2016 гг. Полученные результаты и их обсуждение. Анализируя первичный выход на инвалидность за 2015–16 гг. в зависимости от стадии онкопатологии, можно отметить рост первичного выхода при: I стадии на 3,5% (2015 г. — 16,3%; 2016 г. — 19,6%); IIA стадии — на 4,6% (2015 г. — 20,1%, 2016 г. — 24,7%); IIIB стадии — на 0,7% (2015 г. — 9,7%; 2016-10,4%) и снижение первичного выхода на инвалидность при: IIB стадии — на 2,5% (2015 г. — 18%, 2016 г. — 15,5%); IIIA стадии — на 0,7% (2015 г. — 14,7%; 2016 г. — 13%) и при IV стадии на 4,5% (2015 г. — 21,4%; 2016 г. — 16,9%).

При уточняющем анализе первичного выхода на инвалидность, в зависимости от онкопатологии, за 2015–2016 гг., можно отметить рост первичного выхода при: раке молочной железы (РМЖ) на 6,2% (2016 г. — 27,0%), раке яични-

ков (РЯ) на 1,4% (2016 г. — 4,6%), раке щитовидной железы (РЩЖ) на 1,3% (2016 г. — 2,2%), при лимфомах (ЛХ/НХЛ) на 0,6% (2016 г. — 3,6%), раке кишечника (РК) и прямой кишки (РПК) на 0,4% (2016 г. — 5,7%), при меланоме на 0,3% (2016 г. — 1,9%), раке пищевода (РП) на 0,2% (2016 г. — 0,6%). Учитывая рост запущенных случаев онкопатологии, при анализе первичного выхода на инвалидность больных IIIA стадии, за 2015–2016 гг., можно отметить рост при: РЩЖ на 20,8% (2016 г. — 20,8%), РЯ на 13,3% (2016 г. — 30,0%), меланоме — на 9,5% (2016 г. — 9,5%), раке гортани на 5,8% (2016 г. — 36,0%), раке губы, ротовой полости, глотки — на 4,8% (2016 г. — 29,8%), РПК — на 4,8% (2016 г. — 9,8%), раке мочевыводящей системы — на 1,1% (2016 г. — 17,5%). Анализируя первичный выход на инвалидность при IIIB стадии онкопатологии за 2015–2016 гг., можно отметить рост при: раке губы, ротовой полости, глотки — на 13,5% (2016 г. — 19,1%), раке других органов пищеварения — 9,1% (2016 г. — 9,1%), ЛХ/НХЛ — на 5,9% (2016 г. — 10,2%), РЖ — на 5,3% (2016 г. — 12,2%), РЯ — на 3,5% (2016 г. — 16,0%), РТМ — на 3,0% (2016 г. — 5,8%), РЛ — на 2,9% (2016 г. — 22,9%), РПК — на 2,3% (2016 г. — 9,8%), Р.

Современная тактика лечения опухолевых перикардитов

К.С. Титов¹, М.В. Киселевский²

Место работы: ¹ГБУЗ «Московский клинический научно-практический центр» ДЗ г. Москвы; ²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ

Опухолевый перикардит (ОПк) обычно возникает поздно и в 95% случаев обусловлен метастазами различных злокачественных новообразований вследствие прогрессирования опухолевого процесса: при раке легкого — в 44% случаев, при раке молочной железы — в 20% случаев, при гемобластозах (в основном, при лимфомах) — в 10% случаев и при раке органов желудочно-кишечного тракта — в 7% случаев. Наличие злокачественного выпота в полости перикарда в половине случаев приводит к тампонаде сердца и смерти больного.

Для лечения опухолевых перикардитов в настоящее время существует пять основных методов лечения: перикардоцентез, внутриперикардальная склеро- или иммунотерапия, системная химиотерапия и хирургическое лечение. Выбор лечения зависит от нескольких факторов: выраженность гемодинамических расстройств, общее состояние пациента, доступность метода лечения, распространенность и гистологические особенности опухоли. Начальная помощь при опухолевых перикардитах (особенно при угрозе тампонады сердца) достигается в большинстве случаев чрескожным перикардоцентезом под контролем эхокардиографии. Применение склерозирующих агентов у пациентов с ОПк весьма ограничено и рекомендовано при угрозе сердечной тампонады и пациентам, резистентным к системной химиотерапии. В результате склерозирования полости перикарда удается сократить образование перикардального выпота у 50–75% больных. Из осложнений склеротерапии описаны случаи конструктивного перикардита и рефрактерной сердечной недостаточности. Применение системной химиотерапии возможно при химиочувствительных опухолях: лимфоме, раке молочной железы и раке яичников. В последние годы более популярным стало хирургическое лечение опухолевых перикардитов. Большинству пациентов выполняется операция с формированием «перикардального окна», а также перикардиотомия. Эффективность хирургического лечения

высокая (до 90-95%), рецидивы экссудации редки. Также возможно использование внутривнутрикардиального введения цитокинов, прежде всего, интерлейкина-2. Отмечена высокая эффективность (86,7% (продолжительность объективного ответа составила 3,4 и 3,2 месяцев) с хорошим профилем переносимости и низкой токсичностью.

Таким образом, на сегодняшний день в онкологии актуальной задачей является поиск оптимально эффективного и низкотоксичного лечения канцероматоза перикарда и опухолевого перикардита. Однако, обнадеживающими являются данные об высокоэффективном методе внутривнутрикардиальной ИЛ-2-иммунотерапии, что позволяет его рекомендовать его в комплексном лечении этой сложной категории онкологических больных.

Перспектива лечения цитокининдуцированной анемии с функциональным дефицитом железа у онкологических больных

В. Н. Блиндарь¹, Ю. А. Нестерова¹, Г. Н. Зубрихина¹, И. И. Матвеева¹

*Место работы: ¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» МЗ России
e-mail: bld51@list.ru*

Цель. Выявление особенностей показателей крови, исследование которых сможет помочь в дифференциальной диагностике функционального (ФДЖ) или абсолютного дефицита железа (ЖДА), так как лечение принципиально отличается.

Материалы и методы. Исследование проведено у 39 онкологических больных с анемией, до лечения. Средний возраст ($65,4 \pm 4,9$) лет. В качестве контрольной группы определение аналогичных показателей крови проведено у 23 здоровых лиц. Клинический анализ крови исследовали по 47 показателям на гематологическом анализаторе Sysmex XE-2100, в том числе, и ретикулоцитарные индексы. Содержание ферритина (ФР), растворимых рецепторов трансферрина (рРТФ), эритропоэтина (ЭПО), интерлейкина-6 (ИЛ-6) и гепсидина-25 (ГП25) определяли методом ИФА.

Результаты. Больные с анемией имели одинаковые морфологические признаки эритроцитов и ретикулоцитов крови, а именно, — микроцитоз ($MCV = 76,4 \pm 1,1$ фл) и гипохромия ($MCH = 22,5 \pm 0,9$ пг), среднее содержание гемоглобина в ретикулоците составило ($23,8 \pm 0,6$ бпг). На основании показателей ФР, рРТФ, ИЛ-6, ГП25 больные были разделены на две группы. Первая (17 чел.) — с истинной ЖДА, при которой отмечено снижение ФР ($13,2 \pm 3,7$ нг/мл), повышение уровня рРТФ ($3,7 \pm 0,9$ мкг/мл), ИЛ-6 колебался от 0 до 4,1 нг/мл ($1,1 \pm 0,4$) нг/мл, ГП 25 был значительно ($1,5 \pm 0,4$) нг/мл ниже нормы. Вторая (22 чел.) — с АХЗ и функциональным дефицитом железа (ФДЖ), которая характеризовалась высокой концентрацией ФР ($539,6 \pm 122,4$ нг/мл), рРТФ ($2,7 \pm 0,4$ мкг/мл), ГП25 ($25,2 \pm 7,1$ нг/мл) и ИЛ-6 ($27,0 \pm 10,5$ нг/мл), что достоверно выше, чем у больных с ЖДА. Анализ показателей ЭПО выявил повышение более 100 МЕ/мл у 15 (38,4%) чел. с колебаниями от 57 до 227 МЕ/мл. У 24 (61,6%) больных ЭПО колебался от 3,2 до 43,0 МЕ/мл ($18,1 \pm 3,8$) МЕ/мл, Ме-10,5 МЕ/мл, т.е. был неадекватным степени тяжести анемии.

Более низкая продукция ЭПО отмечалась у всех больных с ФДЖ, в меньшей степени, единичные случаи, у пациентов с ЖДА.

Заключение. Показатели экспрессии интерлейкина-6, гепсидина-25 у онкологических больных с анемией хрониче-

ского заболевания могут предоставить клиницистам новые инструменты для разработки иных способов и механизмов терапевтического воздействия. Это, в свою очередь, будет способствовать адекватному назначению препаратов железа, ГЕРО, возможно, антагонистов интерлейкина-6, гепсидина и, соответственно, оптимальной эффективности терапии.

Биопсия внутрикостных хрящевых опухолей. За и против

А. В. Бондарев¹, М. Ю. Щупак¹, А. Г. Жуков¹

Место работы: ¹МГОб 62

e-mail: sasha.b@list.ru

Цель. Определить показания к выполнению трепан-биопсии внутрикостно-расположенных опухолевых очагов с хрящевым матриксом.

Материалы и методы. Клинико-морфологическому сопоставлению подвергнуто 30 клинических случаев опухолей с хрящевым матриксом, локализованных внутри костного матрикса. Анализировалась гистологическая картина трепан-биоптата, результаты инструментальных методов диагностики, в первую очередь рентгенологические, а также клиническая картина. Гистологическое исследование включало в себя стандартную микроскопию и/или ИГХ исследование. При оценке данных методов визуализации в первую очередь учитывался размер опухолевого очага, его локализация, состояние окружающего костного матрикса и кортикального слоя в зоне расположения опухоли. Клиническая картина учитывала наличие и характеристики болевого синдрома

Результаты. Во всех проанализированных случаях гистологическая картина не имела специфических признаков, позволяющих достоверно отличить хондросаркому от энхондромы. Окончательное заключение основывалось на анализе данных методов визуализации а именно — признаки деструкции кортикального слоя. Наличие мягкотканного компонента однозначно трактовалось в пользу хондросаркомы. В то же время трепан-биопсия нарушает кортикальный слой, что в случае хондросаркомы усугубляет стадию заболевания. После трепан-биопсии возникает необходимость иссечения биопсийного канала, при этом распространение опухолевых клеток в гематоме может быть значительно-больше размеров послеоперационного рубца. Ожидание биопсии также задерживает сроки проведения лечения.

Заключение. Трепан-биопсия хрящевых опухолей, расположенных внутри кости не может служить достоверным способом верификации опухолевого процесса. Для данной категории пациентов целесообразно определение клинического диагноза и принимать решение о дальнейшей тактике соответственно установленному диагнозу. При выборе хирургического варианта лечения вариантом выбора служит выполнение краевой резекции а аллопластикой.

Эндопротезование тел позвонков в онкоverteбрологии

С. В. Зарецкий¹, А. А. Касюк¹

*Место работы: ¹Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь
e-mail: Alexander_on@tut.by*

Цель. Оценить непосредственные результаты использования эндопротезов тела позвонка у пациентов с опухолевым поражением позвоночника.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили данные о 20 пациентах, которые были прооперированы по поводу злокачественных новообразований тел позвонков с использованием переднего хирургического доступа в 2015–2017 гг. Для передней реконструкции позвоночного столба после удаления опухоли тела позвонка и выполнения передней декомпрессии спинного мозга у всех пациентов были использованы эндопротезы тел позвонков (производитель — НПО «Медбиотех», Республика Беларусь) в сочетании с костной аутопластикой. Задняя стабилизация позвоночника была на 1-м этапе лечения у 2 пациентов, которым была выполнена двухмоментная двухэтапная спондилэктомия.

В анализируемой группе было 9 женщин и 11 мужчин. Возраст пациентов варьировал от 23 до 68 лет (медиана составила 55 лет). У 5 (25%) пациентов была первичная злокачественная опухоль (хордома C5 позвонка, хондросаркома C6, плазмоцитома Th8, плазмоцитома Th11, гистиоцитоз X L1), у 15 (75%) — метастазы. Основное заболевание у пациентов с метастазами: рак легкого — 3 пациента, рак почки — 4, рак молочной железы — 3, рак тела матки — 1, рак печени — 1, рак предстательной железы — 1, злокачественная герминоклеточная опухоль пресакральной области — 1, метастазы рака в позвоночнике из неустановленного первичного очага — 1. Оперативное вмешательство было выполнено на шейном уровне у 7 (35%) пациентов, грудном — у 6 (30%), поясничном — у 7 (35%).

Послеоперационные осложнения развились у 4 (20%) пациентов: 1) тромбоз правой подмышечной артерии; 2) переходящее нарастание неврологического дефицита; 3) позднее парaproтезное нагноение; 4) илеофemorальный флеботромбоз без флотации.

Результаты. У 90% пациентов в послеоперационном периоде было отмечено улучшение в неврологическом статусе, уменьшение степени выраженности болевого синдрома — у 85%. Летальных исходов не было. Дислокации эндопротеза выявлено не было.

Заключение. 1. Эндопротезирование тел позвонков в сочетании с костной аутопластикой позволяет обеспечить надежный передний спондилодез задней стабилизации позвоночника. 2. У пациентов с опухолевым поражением тел позвонков использование передних хирургических доступов является приемлемой альтернативой двухэтапному хирургическому лечению, включающему заднюю стабилизацию позвоночника.

Оценка точности прогноза ожидаемой продолжительности жизни с использованием пересмотренной шкалы Tokuhashi у 100 пациентов, прооперированных по поводу метастатического поражения позвоночника

А.А. Касюк¹

Место работы: 'Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, г. Минск, Республика Беларусь
e-mail: Alexander_on@tut.by

Цель. Оценить точность прогноза ожидаемой продолжительности жизни (ОПЖ) с помощью пересмотренной шкалы Tokuhashi (2005) у пациентов, прооперированных по поводу метастазов в позвоночнике.

Материалы и методы. Материалом для ретроспективного исследования послужили данные о 100 пациентах, которые были прооперированы по поводу метастазов солидных опухолей в позвоночнике. Среди них было 68 мужчин и 32 жен-

щины. Возраст пациентов варьировал от 22 до 80 лет (медиана 58 лет). У 59% пациентов был первично-распространенный опухолевый процесс, у 41% метастазы в позвоночнике возникли вследствие прогрессирования заболевания. Распределение пациентов в зависимости от основного заболевания: рак почки — 30, рак предстательной железы — 13, рак легкого — 12, раком молочной железы — 11, метастазы рака в позвоночнике из неустановленного первичного очага — 10, метастазы других опухолей — 24. Для каждого пациента был подсчитан суммарный балл с учетом 6 параметров: 1) общее состояние по шкале Карновского; 2) число экстравертебральных костных метастазов; 3) число метастазов в позвоночнике; 4) число висцеральных метастазов; 5) локализация первичной опухоли; 6) степень выраженности неврологического дефицита по шкале Frankel.

С учетом суммарного балла пациенты были разделены согласно схеме, предложенной автором, на 3 подгруппы: 1) 0–8 баллов (52% пациентов) — ОПЖ < 6 мес. (хирургическое лечение не показано); 2) 9–11 баллов (37%) — < 12 мес. ОПЖ ≥ 6 мес. (рекомендовано паллиативное удаление метастаза); 3) 12–15 баллов (11%) — ОПЖ ≥ 12 мес. (рекомендовано моноблочное удаление метастаза). Продолжительность жизни пациентов определялась с момента выполнения хирургического вмешательства до смерти от злокачественного новообразования. Цензурированных наблюдений не было. У всех пациентов было оценено соответствие ОПЖ жизни ее истинной продолжительности.

Результаты. Точность прогноза продолжительности жизни с помощью пересмотренной шкалы Tokuhashi составила 48%. Больше прожили, чем было спрогнозировано, 38% пациентов, меньше прожили — 14%. Точность прогноза в подгруппе с ОПЖ менее 6 мес. составила 65,4%, 6 и более мес., но менее 12 мес. — 21,6%, 12 и более 12 мес. — 54,5%.

Заключение. 1. Пересмотренная шкала Tokuhashi отличается низкой точностью прогноза (48%) ожидаемой продолжительности жизни пациентов с метастатическим поражением позвоночника. 2. Необходима разработка новой шкалы, которая позволит осуществлять прогноз с большей точностью и определять тактику лечения пациентов.

Частота и варианты мутаций генов BRCA 1-2, CHEK2 у женщин Челябинской области

Н.В. Мигранова¹, О.С. Терешин¹, А.Б. Кузнецова¹, С.А. Кочеткова¹, Я.О. Зверев¹, О.И. Исаева¹

Место работы: 'ГБУЗ «Челябинский областной центр клинической онкологии и ядерной медицины»

e-mail: nellimigranova87@yandex.ru

Актуальность. Риск развития рака молочной железы в течение жизни у женщин, имеющих мутацию в генах BRCA1 и BRCA2 составляют от 67% до 87%. Риск возникновения РМЖ у женщин-носительниц мутации CHEK2 увеличивается в 1,4–4,7 раз. Внедрение знаний о молекулярно-генетических особенностях опухоли в практическую деятельность позволит выявить группы повышенного риска и персонализировать лечение больных РМЖ.

Цель. Анализ встречаемости мутаций в генах BRCA1 (185delAG, T300G, 5382 insC), BRCA2 (6174delT), CHEK2 (1100delC) у женщин, проходящих обследование и лечение в ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ».

Материалы и методы. Молекулярно-генетическое исследование образцов буккального эпителия проведено 209 пациентам, проходившим обследование или лече-

ние в ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» с октября 2015 года по настоящее время. Критерий включения: возраст больных РМЖ (до 50 лет), либо отягощенный семейный анамнез по РМЖ или раку яичников. Возраст больных составил от 21 до 75 лет (медиана возраста 43 года). Анализ мутаций выполнялся с помощью метода аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени.

Результаты. Частота мутаций в генах BRCA 1, BRCA2, CHEK2 составила 7,2% (15 случаев из 209). У 73,3% пациентов выявлена мутация 5382 insC BRCA1. Мутация 1100delC гена CHEK2 выявлена у 3 пациентов (20%) и только у 1 пациента мутация гена T300G BRCA1. Не выявлено ни одного случая мутаций генов BRCA 1 (185delAG) и BRCA2 (6174delT). Из 14 пациентов только одна женщина не имела диагноза РМЖ, но имела отягощенный семейный анамнез по РМЖ. Из 14 больных РМЖ — 64,3% имели трижды негативный подтип, люминальный подтип опухоли имели 14,3% больных, и эстрогеннезависимый, с экспрессией Her 2+, имели 21,4% пациентов. В исследуемой группе среднее значение экспрессии Ki67 — 52% (диапазон от 5% до 75%). Преобладала II—III степень злокачественности (50%) и (35%) случаях соответственно. Четверо пациентов получали неоадьювантную химиотерапию (1 случай 4 цикла AC+ 4 цикла Карбоплатин, Паклитаксел, 3 случая — 4 цикла AC) выявлен патоморфоз опухоли 4 степени у 3 больных, которые имели мутацию 5382 insC BRCA1, патоморфоз I степени у больной, имеющей мутацию 1100delC CHEK2. Отягощенный семейный анамнез по РМЖ и РЯ имели 50% больных (родственники I и II линии родства).

Заключение. Мутация 5382 insC BRCA1 является наиболее частой среди обследованных пациентов ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ». Полученные данные о частоте мутаций в генах BRCA 1, BRCA2, CHEK2, сопоставимы с результатами исследований в других регионах РФ. У больных РМЖ, с мутацией генов выявлено преобладание высокой степени злокачественности и отсутствие гормональной чувствительности опухоли. Преобладал выраженный патоморфоз BRCA ассоциированной опухоли при НАПХТ.

Особенности мутаций у пациентов с первично-множественным процессом

Р. Ф. Еникеев¹

*Место работы: ¹Республиканском клиническом онкологическом диспансере Министерства здравоохранения Республики Татарстан (г. Казань)
e-mail: alba352007@yandex.ru*

Цель. Анализ встречаемости мутаций в генах системы репарации пациенток татарского происхождения с первично-множественным раком для оценки агрессивности процесса и подбора оптимальной лекарственной терапии.

Материалы и методы. Исследование включало в 14 образцов крови от пациенток из татарской популяции с первично-множественным раком, проходивших обследование и лечение в Республиканском клиническом онкологическом диспансере Министерства здравоохранения Республики Татарстан (г. Казань) в 2014—2016 гг. Критерием включения был первично-множественный раковый процесс, а также самоидентификация больных к татарскому этносу (не менее чем в двух поколениях в роду все родственники должны принадлежать к татарскому этносу).

Результаты и обсуждение. Полученные результаты секвенирования 14 образцов пациенток с первично-множествен-

ный раковый процессом можно разделить на три группы: патогенные, предположительно патогенные и мутация не выявлена. В первой группе было выявлено 4 мутаций у 7 пациенток. Ко второй группе были отнесены 3 мутации, присутствующие у 3 пациенток. И третья группа пациенток мутация выявлена не была. В первой группе патогенных мутаций самой частой была BRCA 1, выявлена у 4-х пациентов (28,5%). Также встречались MUTYH, TP 53 и APC. Вторая группа пациенток у каждой пациентки были различные мутации FANCL, HFLB и GFTR. И у 4-х пациентов (28,5%) не одной из известных мутаций на сегодняшний день выявлено не было. У 12 пациентов был РМЖ в сочетании с раковым процессом в других органах: у 7-х (50%) яичники, у 1-й пациентки мочевой пузырь, желудок, поджелудочная железа, яичник в сочетании с желудком, двухстороннее поражение молочных желез. У двух пациенток был рак яичников в сочетании с желчным пузырем и эндометрием. Процесс во всех наблюдениях был метохромный.

С помощью метода NGS появилась возможность выявить редкие мутации, характерные для различных этносов, что дает возможность назначать оптимальную химиотерапию для пациенток, а также исследовать обнаруженные мутации с помощью секвенирования по Сэнгеру у родственников.

Выводы. В результате проведенного NGS-анализа 14 пациенток татарского происхождения с первично-множественный раковый процесс с татарской национальности было выявлено 7 мутаций в генах системы репарации, у половины из которых (42%) детектирована не в генах BRCA1/BRCA2. Таким образом, в нашем исследовании мы подтверждаем необходимость анализа совокупности генов репарационной системы.

Определение герминальных мутаций в гене APC у пациентов юга России

О.И. Кум¹, Д.И. Водолажский¹, И.Ю. Ефимова¹, Ю.А. Геворкян¹, Н.В. Солдаткина¹, А.Г. Милакин¹

*Место работы: ¹ФБГУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России
e-mail: rnioi@list.ru*

Актуальность. Рак толстой кишки (РТК) относится к наиболее распространенным онкологическим заболеваниям. Генетические факторы оказываются значимыми в 15—30% случаев. Одной из основных наследственных причин РТК является семейный аденоматозный полипоз (САП). Без лечения к 40 годам обычно развивается РТК. САП — аутосомно — доминантный синдром, развивающийся вследствие герминальных мутаций в гене APC. Ген APC является геном-супрессором опухолевого роста и играет существенную роль в контроле клеточного цикла, межклеточной адгезии и регуляции клеточной миграции. Мутации, инактивирующие функции APC, индуцируют усиление клеточного роста и подавление клеточной адгезии, что вызывает появление и рост полипов. Как правило, мутация в гене APC наследуется, но в 30% случаев она возникает de novo, и человек становится родоначальником заболевания в семье.

Цель. Целью настоящего исследования стало определение спектра мутаций гена APC у пациентов, проживающих на Юге России и проходивших диагностику и лечение на базе ФГБУ «РНИОИ».

Материалы и методы. В исследование вошли 9 пациентов с клинической картиной аденоматозного полипоза. Два пациента не имели семейного отягощенного анамнеза по САП. Молекулярно-генетическое исследование включало выделение ДНК из лейкоцитов периферической крови пациентов, амплификацию экзона гена APC, электрофорез амплифицирован-

ных фрагментов и прямое секвенирование по методу Сэнгера. **Результаты.** Средний возраст постановки диагноза составил 31,3 года. Диагноз САП был подтвержден гистологически у всех пробандов.

В исследуемой группе больных было выявлено пять пациентов с герминальной мутацией в гене APC, что составило 56%. Обнаружены следующие мутации: три вида нонсенс-мутаций — 847C>T (p. Arg283Term), с. 2362A>T (p. Lys788Term) и с. 2365C>T (p. Gln789Term), мутация сайта сплайсинга — с. 1744-2A>G, делеция — 1309del5 (с. 3927_3931delAAAGA). Повторяющихся вариантов обнаружено не было. Отметим, что в других популяциях мутация 1309del5 (с. 3927_3931delAAAGA) наиболее часто встречается у пациентов с диагнозом САП. Проведено медико-генетическое консультирование родственников пациентов с установленным диагнозом САП, даны рекомендации. Молекулярно-генетическое исследование выполнили у семи кровных родственников пациентов с семейным аденоматозным полипозом. Наследственные мутации обнаружены у трех обследованных лиц.

Выводы. Молекулярно-генетическое исследование наследственных форм колоректального рака необходимо как для самих пациентов в целях индивидуализации лечения, так и для их кровных родственников для формирования групп риска развития рака толстой кишки.

Больные синдромом Линча с клиническими проявлениями наследственного рака молочной железы и яичников. Собственные данные

Л. Х. Шигапова, О. И. Бровкина, Р. Ф. Еникеев, М. О. Дружков, Е. И. Шагимарданова, Х. Эгучи, О. А. Гусев, А. Г. Никитин, М. Г. Гордиев

Место работы: ¹ФГАОУ ВО КФУ, ФГБУ ФНКЦ ФМБА России,

²ГАУЗ РКОД, Университет Джунтэндо

e-mail: shi-leyla@yandex.ru

Синдром Линча — наследственное заболевание, обусловленное мутациями в генах системы MMR (ML1, MS2, MS6, PMS2,

EPСAM). Клиническим проявлением синдрома Линча является, как правило, колоректальный рак, рак эндометрия, рак мочеочника или рак почки.

Цель. Анализ частоты встречаемости мутаций системы MMR в группе пациентов с наследственным раком молочной железы (далее — РМЖ) и раком яичников (далее — РЯ).

Материалы и методы. Исследовали наличие герминальных мутаций системы MMR у 228 больных с наследственными РМЖ и РЯ в ГАУЗ «РКОД МЗ РТ (Казань). Критериями включения было соответствие, как минимум, 1 из 3 критериев: молодой возраст манифестации (до 50 лет РМЖ, до 55 лет РЯ), отягощенный семейный онкологический анамнез у родственников 1-й или 2-й линии родства, первично-множественные РМЖ и РЯ.

ДНК выделяли из крови пациентов колоночным методом. Подготовка библиотек для секвенирования осуществлялась с помощью NimbleGen SepCapEZ Choice (Roche). Секвенирование проводилось на MiSeq (Illumina) в режиме парноконцового чтения с длиной рида 250 п. о.

Результаты. Из 228 больных с наследственным РМЖ и РЯ у 13 (6%) были обнаружены мутации в генах системы MMR.

Из 101 больных с наследственным РЯ обнаружилось 8 (8%) носителей мутаций в системе MMR, из 127 больных с наследственным РМЖ, соответственно 5 (4%).

Средний возраст манифестации больных наследственным РМЖ и РЯ с синдромом Линча составлял 54 года: в группе РЯ — 56 лет, в группе РМЖ — 50 лет.

Выводы. В настоящее время стандартом скрининга синдрома Линча являются амстердамские критерии (вторая версия), которые не ориентируются на наличие у больных РЯ и/или РМЖ, а также на наличие данных патологий в наследственном анамнезе у больных колоректальным раком.

Полученные данные показывают, что больные наследственными РЯ и РМЖ также могут быть носителями мутаций в генах системы MMR, обуславливающие синдром Линча.

Необходимы дальнейшие исследования для более эффективного скрининга синдрома Линча.

ПОСТЕРЫ

СОДЕРЖАНИЕ

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	180
РАК ЛЕГКОГО	187
ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ	189
ОНКОУРОЛОГИЯ.....	191
ГИНЕКОЛОГИЯ	193
ГЕМАТОЛОГИЯ	194
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	195
НЕЙРООНКОЛОГИЯ	198
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ	201
СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ . . .	203
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ . . .	204
МЕЛАНОМА	205
ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА	206
МОЛЕКУЛЯРНО-ГЕНЕТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	208
ИНФЕКЦИИ.....	209
АБДОМИНАЛЬНАЯ ХИРУРГИЯ	213
ОНКОХИРУРГИЯ	213

Рак молочной железы: заболеваемость, смертность, выживаемость в Республике Северная Осетия — Алания в 1996—2015 гг.

Ц.С. Хутиев¹, А.Р. Босиева¹, И.К. Хутиева¹, Н.Ц. Хутиева¹,
У.С. Беслекоев¹

Место работы: ¹Северо-Осетинская государственная
медицинская академия

e-mail: ms.bosieva@mail.ru

Введение. Рак молочной железы (РМЖ) — самая распространенная опухоль у женщин во всем мире.

Цель. Анализ состояния онкологической помощи больным РМЖ и пути ее совершенствования в республике.

Материалы и методы. Формы №7, 35, 5 (таблица С51), таблица 2РН.

Результаты. С 1996 по 2015 гг. Республиканским онкологическим диспансером (РОД) госпитализировано 5 203 больных РМЖ. Средний возраст больных — 59,9 лет. Из них в 1996—2000 гг. — 21,1%; 2001—2005 гг. — 23,6%; 2006—2010 гг. — 24,9%; 2011—2015 гг. — 30,3%. В фертильном возрасте (15—49 лет) — 24,5%; 50—69 лет — 48,6%; старше 70 лет — 26,9%. В трудоспособном возрасте — 48,3% и пенсионном — 51,7% больных. Стандартизованный показатель (мировой стандарт) заболеваемости за 20 лет составил в среднем 46,4 на 100 000 женщин. В 1996—2000 гг. — 43,5; 2001—2005 гг. — 43,8; 2006—2010 гг. — 44,1 и 2011—2015 гг. — 54,0. Рост заболеваемости — в 1,24 раза. Темп прироста заболеваемости — в среднем 7,3%, а среднегодовой темп — 0,3%. Через 20 лет заболеваемость составит 59,9 на 100 000 женщин. Число умерших за 20 лет — 2 921 (56,14% от всех госпитализированных). Средний возраст — 62,8 лет. В 1996—2000 гг. — 23,5%; 2001—2005 гг. — 25,2%; 2006—2010 гг. — 25,3% и 2011—2015 гг. — 26,0%. В фертильном возрасте — 17,5%; 50—69 лет — 47,9%; старше 70 лет — 34,6%. В трудоспособном — 28,8% и пенсионном — 71,2% пациентов. Стандартизованный показатель смертности составил в среднем 18,3 на 100 000 женщин. В 1996—2000 гг. — 17,8; 2001—2005 гг. — 18,3; 2006—2010 гг. — 19,2 и 2011—2015 гг. — 18,6 на 100 000 женщин. Рост смертности — в 1,04 раза. Темп прироста смертности за это время составил в среднем 4,4%, а среднегодовой темп — 0,1%. Через 20 лет смертность составит 19,5 на 100 000 женщин. Активная выявляемость больных в среднем 14,6%. Морфологическая верификация диагноза — 99,7%. Выживаемость 5 лет и более составила 54,9%. Отмечено ее снижение в 1,16 раза в динамике. Летальность на 1-м году с момента установления диагноза — 8,3% и практически не снижалась за время наблюдения. Одногодичная летальность составила в среднем 14,3%, в динамике она выросла в 1,25 раза. Соотношение между летальностью и долей больных с IV стадией составила в среднем 1,18. Если показатель ≥ 1 — это свидетельствует о диагностических ошибках при определении стадии опухоли. Усредненный показатель выявляемости РМЖ в ранней (I—II) стадии — 64,8%, в динамике он снизился в 1,12 раза, а в запущенной (III—IV) стадии — 35,2%, то есть она увеличилась в 1,2 раза. Специализированное лечение в течении года получили в среднем 68,2% больных. Из них только хирургическое — всего 9,1%, комбинированное или комплексное — 85,7% и симптоматическое лечение — 5,2%.

Заключение. Заболеваемость и смертность от РМЖ растут. Выявляемость больных в ранней стадии низкая, а запущенность заболевания высокая. Процент больных, проживающих 5 лет и более, низкий. Нет активной противораковой пропаганды и реализации надежных скрининговых программ по РМЖ. В определении стадии опухоли, контроле рецидива и метастази-

рования в процессе диспансерного наблюдения после лечения необходимо шире использовать современные точные методы инструментальной диагностики и опухолевых маркеров.

Сравнительная оценка реконструктивно-восстановительных операций при раке молочной железы с использованием аутологичных тканей в комбинации с силиконовым имплантатом и с использованием только силиконового имплантата

А.А. Кешабян¹, А.В. Иванов¹, С.А. Мнацаканян¹, Г.И. Бутаев¹,
В.В. Апель¹, Т.С. Морщакова-Метилькова¹, А.А. Степанов¹,
М.С. Исаенко¹, А.К. Шадрин¹, Е.В. Кедрова¹, И.С. Чумаченко¹

Место работы: ¹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Россия

e-mail: uvarovivan@yandex.ru

Цель. Оценка эффективности использования комбинированного метода (аутологичные ткани с имплантатом) и использования только силиконового имплантата в реконструкции МЖ.

Материалы и методы. Проанализированы результаты оперативного лечения 50 пациентов с РМЖ (2013—2016 гг.), которым выполнены реконструктивные операции на молочной железе (МЖ). Оценивались пациентки, которым выполнена была радикальная мастэктомия (кожесохраняющая, подкожная и стандартная радикальная мастэктомия по Маддену) с одномоментной реконструкцией МЖ различными вариантами (методом использования аутологичных тканей с силиконовым имплантатом и только имплантатами). Пациенты были разделены на две группы: 1-я группа — пациенты, перенесшие реконструктивную операцию на МЖ комбинированным методом: использование аутологичных тканей в комбинации с силиконовым имплантатом (21-пациентка); 2-я группа — пациенты, перенесшие реконструктивную операцию на МЖ с использованием только силиконового имплантата (39-пациенток). В исследуемые группы вошли пациенты в возрасте от 27 до 50 лет (средний возраст — 38,5).

Результаты. В первой группе больных у шести пациенток (28,57%) развился частичный краевой дерматонекроз, у одной пациентки на фоне тромбоза развилось отторжение кожно-мышечного аллотрансплантата. Во второй группе у 5-пациенток (13%) развилась капсулярная контрактура; болевой синдром, вызванный давлением имплантата на грудную стенку, в контрольной группе выявлен у 7-ми пациенток (18%), экструзия имплантата произошла у 2-х пациенток (9%). Такое осложнение, как образование серомы, и в первой, и во второй группе составило 2%; у одной пациентки во второй группе было инфицирование п/о раны, с которым справились консервативно. По длительности хирургического пособия и, следовательно, по травматичности операции при реконструкции кожно-мышечными аутологичными тканями в комбинации с имплантатом превосходят операции с использованием только имплантата, соответственно, и реабилитационный послеоперационный период более продолжительный.

Заключение. Преимущество использования только имплантата заключается в снижении травматичности оперативного вмешательства при одномоментной реконструкции за счет исключения необходимости использования аутологичных кожно-мышечных трансплантатов, сокращения длительности операции, что в свою очередь облегчает и сокращает сроки послеоперационной реабилитации, следовательно, скорейшую социальную адаптацию пациенток в обществе.

Маммографический скрининг рака молочной железы. Опыт применения в мегаполисе

Г. М. Манихас¹, П. С. Борисов¹, А. О. Агеева¹, О. Б. Сафронова¹, Е. Г. Худякова¹

Место работы: ¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер»

e-mail: dr.borisov@inbox.ru

Введение. Рак молочной железы (далее — РМЖ) занимает первое место среди всех онкологических заболеваний. За последние 8 лет отмечается рост выявления РМЖ в Санкт-Петербурге с 2 049 до 2 705 случаев (25%). Контингент больных РМЖ в городе — 27 070 человек (+ 10,7% по сравнению с 2008 г.). РМЖ чаще других опухолей выявляется на ранних стадиях (I–II ст) — 67,5%. Лучшие показатели выявляемости связаны с внедрением программы скрининга (далее — МС) в рутинную практику обследования женщин Санкт-Петербурга. МС с 2008 г. включен в «План мероприятий по снижению смертности от онкологических заболеваний». Маммография является золотым стандартом в МС, выявляя патологию еще до появления симптомов.

Цель. Создание оптимальных условий полного охвата женщин для раннего выявления РМЖ, снижения смертности и уменьшения затрат на лекарственную терапию поздних стадий РМЖ.

Материалы и методы. Целевая группа женщин — 39–69 лет, которым в рамках программы МС проводится маммография каждые 2 года в районном рентгеновском кабинете. По каналам связи снимок передается специалистам экспертного рентгеновского центра онкологического диспансера — проводится «второе чтение». Заключение вносится в протокол исследования. При описании маммографии оценка проводится по системе BI-RADS (Система описания и обработки данных лучевых исследований молочной железы). По результатам осмотра снимков (Bi-RADS>3) — приглашение пациенток на дополнительное обследование к специалисту СПб ГБУЗ ГКОД по «зеленому» коридору.

Результаты. В 2016 г. в «экспертный центр» поступило 46 074 снимков (для сравнения, за период с 2009 по 2014 г. — 19 255, а за 2015 г. — 10 987), для дообследования вызвано 740 пациенток, у которых рентгенологически выявлено 600 подозрений на РМЖ и 141 — на рак молочной железы. Сохраняется тенденция к низкому уровню мотивации и заинтересованности женщин к участию в МС.

Выводы. С внедрением МС отмечается положительная тенденция к выявлению ранних стадий рака молочной железы в Санкт-Петербурге. Недостаточный охват женского населения в первую очередь связан с отсутствием в программе обязательного медицинского страхования тарифа на проведение «второго мнения». Очевидным является тот факт, что внедрение МС в Санкт-Петербурге обратило внимание на проблему РМЖ как со стороны органов исполнительной власти, так и со стороны горожан в целом, что привело к увеличению выявления РМЖ на ранних стадиях.

Разработка прижизненного способа обнаружения микроструктурных особенностей рака молочной железы новыми методами: оптическая когерентная томография и многофотонная томография

Е. В. Губарькова¹, А. А. Советский¹, В. В. Елагин¹, В. В. Дуденкова¹, В. Ю. Зайцев¹, Л. А. Матвеев¹, А. Л. Матвеев¹, С. С. Кузнецов¹, Д. А. Воронцов¹, А. Ю. Воронцов¹, Е. В. Загайнова, Н. Д. Гладкова¹ и М. А. Сироткина¹

Место работы: ¹ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России; Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики РАН»; Нижегородская областная клиническая больница им. Н. А. Семашко

e-mail: kgybarkova@mail.ru

Внедрение инновационных высокоразрешающих неинвазивных методов диагностики в клиническую практику остается актуальной задачей современной медицины. Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее распространенным типом рака среди женщин во всем мире. При диагностике РМЖ в последнее время большое внимание уделяют оценке различных биологических свойств опухолевых клеток и микроструктурных изменений опухолевой ткани. Важно отметить, что особое значение в прогрессировании рака (инвазии и метастазировании) придается параметрам стромы опухоли. Сложность РМЖ связана еще и с тем, что опухоль имеет широкую морфологическую гетерогенность, обусловленную состоянием микроструктуры паренхимы/стромы ткани, что может отражаться на оптических свойствах ткани опухоли. К перспективным прижизненным методам оптической визуализации опухоли, сопоставимым с гистологическими исследованиями, относятся скоростная оптическая когерентная томография (ОКТ) и высокоразрешающая многофотонная микроскопия/томография (МФТ) с высоким пространственным разрешением, превышающим современные методы диагностики. Недавние исследования показали потенциал развития высокоскоростной поляризационно-чувствительной ОКТ системы в визуализации ткани молочной железы человека *ex vivo*, показывая на основе содержания коллагена улучшенный контраст между нормальными и опухолевыми тканями. Применение эластографии на основе ОКТ для характеристики механических свойств тканей было продемонстрировано *in vivo* и предложено для визуализации опухоли мягких тканей, включая обнаружение РМЖ. Метод МФТ позволяет четко отличить нормальную ткань молочной железы от фиброаденомы и злокачественного новообразования, проследить изменения микроструктуры внеклеточного матрикса микроокружения опухоли, играющего важнейшую роль в инвазии и метастазировании РМЖ, определить границы опухоли.

Цель. Выявление микроструктурных особенностей гетерогенности РМЖ методом ОКТ по рассеивающим, поляризационным и упругим свойствам ткани в комбинации с методом высокоразрешающей МФТ.

Материалы и методы. Исследование проводилось с использованием хирургических *ex vivo* образцов ткани молочной железы человека, которые включали различные гистологические типы РМЖ: инфильтрирующая/неинфильтрирующая дольковая и протоковая карцинома, фиброаденома и нормальная ткань. Все образцы были исследованы в течение 2 часов после хирургического удаления. В исследовании использовалась скоростная спектральная ОКТ (БиоМедТех, Нижний Новгород, Россия) с центральной длиной волны 1 310 нм, мощностью излучения 20 мВт, поперечным пространственным разрешением ~ 15 мкм, разрешением по глубине ~ 10 мкм, глубиной сканирования ~ 1,5 мм и скоростью сканирования 20 000 А-сканов/сек с частотой получения В-сканов 40 кадров/сек. Система способна к кросс-поляризации для визуализации состояния компонента соединительной ткани и фазочувствительной ОКТ-эластографии для визуализации упругих свойств ткани. Метод МФТ позволяет отследить различия соотношения и состояния стромального и клеточного компонента различных морфологических вариантов опухоли

РМЖ. Многофотонный томограф MPTflex™ (JenLab GmbH, Германия) оснащен перестраиваемым (710–920 нм) фемтосекундным титан-сапфировым лазером MaiTai® (Spectra Physics, США) и двумя детекторами для одновременной регистрации автофлуоресценции (410–660 нм) и сигнала генерации второй гармоники (ГВГ) (373–387 нм). Для визуализации была выбрана длина волны 750 нм, позволяющая возбуждать автофлуоресценцию клеток и волокон, а также ГВГ от коллагена. На каждом образце было исследовано по 2 зоны (зона опухоли и перифокальная зона) с полями зрения — 130x130 мкм. Глубина получения изображений составляла до 200 мкм.

Результаты. Скоростная спектральная ОКТ способна по микроструктурным и упругим свойствам дифференцировать дольковый и протоковый РМЖ, фиброаденому и нормальную ткань. Полученные результаты сравнивались с морфологическими данными и иммуногистохимическим статусом пациента. Исследование методом МФТ позволило доказательно охарактеризовать степень изменения коллагеновых волокон по отношению к границе паренхимы и микроокружения опухоли, улучшая понимание и корреляцию наблюдаемых особенностей на кросс-поляризационных ОКТ изображениях. Поражения показали характерную для опухолевой ткани структуру с повышенной жесткостью, которая значительно отличается от здоровой ткани. В случае инвазивной протоковой карциномы кросс-поляризационные ОКТ изображения демонстрируют более гетерогенный высокий уровень ОКТ сигнала и более плотную структуру на эластографических картах по сравнению с дольковым РМЖ или фиброаденомой. Эти результаты показывают, что оценка изменений микроструктуры и упругих свойств ткани дает дополнительную информацию о гетерогенности РМЖ, которая важна для выбора тактики лечения.

Заключение. Спектральная ОКТ, визуализируя комбинацию рассеивающих, поляризационных и упругих свойств пространственной структурной организации ткани РМЖ, позволяет локально обнаружить гетерогенность опухоли по сравнению с нормальной тканью молочной железы. Применение МФТ позволяет выявить особенности пространственной организации клеточного и стромального компонента ткани различных морфологических типов РМЖ, а также определить границу опухоль-нормальная ткань.

Благодарность. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта Президента Российской Федерации для молодых ученых № МК-905.2017.7.

Влияние неоадьювантной химиотерапии на проявление гетерогенности циркулирующих стволовых опухолевых клеток при раке молочной железы

Е.В. Кайгородова^{1,2}, В.М. Перельмутер¹, Н.А. Тарабановская¹, Е.И. Симолина¹, Н.В. Чердынцева^{1,2,3}

Место работы: ¹НИИ онкологии, Томский НИМЦ; ²ФГБОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России; ³Лаборатория трансляционной клеточной и молекулярной биомедицины, Томский Государственный университет, г. Томск
e-mail: zlobinae@mail.ru

Актуальность. В настоящее время отмечен повышенный интерес к изучению молекулярно-биологических характеристик стволовых опухолевых клеток. Показано, что они обладают двумя важными особенностями — это способностью

к самообновлению и рефрактерностью к химио- и лучевой терапии. Целью настоящего исследования являлась оценка различных популяций циркулирующих стволовых опухолевых клеток в крови больных РМЖ при проведении неоадьювантной химиотерапии.

Материалы и методы. В проспективное исследование включены 27 больных с впервые диагностированным инвазивным раком молочной железы, T2-4N0-3M0, в возрасте от 32 до 50 лет, поступившие на лечение в НИИ онкологии, Томский НИМЦ, из которых 14 пациенткам была проведена неоадьювантная химиотерапия, 13 больных составили группу без НАХТ. Материалом для исследования служила венозная гепаринизированная кровь, взятая после биопсии, до и после каждого курса НАХТ на 3–7 сутки, а также до операции. На основе молекулярной панели маркеров к EpCam, CD45, CD44, CD24 и N-Cadherin определяли различные популяции циркулирующих стволовых опухолевых клеток методом многоцветной проточной цитометрии на аппарате BDFACSCanto (США) с помощью программного обеспечения BD FACSDiva. Для этого венозную стабилизированную гепарином кровь пациентов инкубировали с мечеными различными флюорохромами моноклональными антителами к CD45 клон F10-89-4 (PE/Cy7) («Abcam», Великобритания), CD44 клон [IM7] (FITC) («Abcam», Великобритания), CD24 клон [SN3] (Phycoerythrin) («Abcam», Великобритания), EpCAM клон [VU-1D9] (PerCP/Cy5.5) («Abcam», Великобритания), N-Cadherin клон 8C11 (APC) («Biolegend», США). После чего эритроциты, находящиеся в образце, лизировали раствором BD FACS lysing solution и дважды отмывали CellWash буфером, затем к клеточному осадку добавляли 1 мл BD Flow. Все образцы хранились в темноте при 4°C и были проанализированы на проточном цитофлуориметре в течении часа. Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики. Достоверность различий оценивали с помощью непараметрических критериев Манна-Уитни (для независимых выборок) и Вилкоксона (для зависимых выборок). Данные представлены в виде медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (Q1–Q3). Различия считались достоверными при уровне значимости $p < 0,05$.

Результаты. В результате проспективного исследования было выявлено, что статистически значимые изменения уровней различных популяций стволовых циркулирующих опухолевых клеток в крови больных РМЖ наблюдались после проведения 3 курса НАХТ. Так, после трех курсов НАХТ в крови больных отмечалось резкое увеличение числа стволовых опухолевых клеток с фенотипом CD44+CD24- CD45-EpCam- N-cadherin+ до 2,95 (1,25–13,28) клеток/мл по сравнению с уровнем данных клеток в крови после биопсии (0,16 (0,04–1,59) клеток/мл, $p=0,027$). При этом стволовые циркулирующие опухолевые клетки с фенотипом CD44+CD24- CD45-EpCam+N-cadherin+ имели тенденцию к снижению, их уровень в крови после НАХТ до операции был значимо ниже аналогичного показателя после биопсии и составил 0,01 (0,00–0,71) клеток/мл ($p=0,043$). Количество стволовых циркулирующих опухолевых клеток без признаков эпителиально-мезенхимального перехода (EMT) EpCam+CD45-CD44+CD24-N-cadherin- значимо не изменялось при проведении НАХТ. Сравнительный анализ различных популяций стволовых циркулирующих опухолевых клеток в крови больных РМЖ до операции в группах с проведением НАХТ и без таковой показал, что уровень стволовых циркулирующих опухолевых клеток с признаком глубокого EMT (CD44+CD24- CD45-EpCam-N-cadherin+) был значимо выше в группе с НАХТ и составил

3,19 (0,47—9,41) клеток/мл против 0,27 (0,00—1,03) клеток/мл в группе без проведения НАХТ ($p=0,046$).

Заключение. Таким образом, полученные результаты говорят о том, что НАХТ способствует изменению фенотипа опухолевых клеток. После проведения курсов НАХТ в крови значительно увеличивается уровень стволовых циркулирующих опухолевых клеток с признаками эпителиально-мезенхимального перехода. Исследование выполнено при финансовой поддержке гранта РНФ № 16-15-10221.

Биопсия сигнальных (сторожевых) лимфоузлов до неoadъювантной системной терапии у пациентов с раком молочной железы с T2-4N0M0

В.Ф. Семиглазов¹, П.В. Криворотько¹, Е.К. Жильцова¹, Г.А. Дашян¹, К.Ю. Зернов¹, А.А. Бессонов¹, Е.А. Труфанова¹, Т.Т. Табагуа¹, О.А. Иванова¹, В.Г. Иванов¹, С.В. Канаев¹, С.Н. Новиков¹, П.И. Крживицкий¹, Р.М. Палтуев¹, Ж.В. Брянцева¹, А.В. Комяхов¹, К.С. Николаев¹, Л.П. Гуголаева¹
Место работы: ¹НИИ онкологии им Н.Н. Петрова МЗ РФ
e-mail: ziltsova@yandex.ru

В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова проводится открытое моноцентровое исследование «Биопсия сигнальных лимфатических узлов до начала неoadъювантной системной терапии». В 2016—2017 гг. в исследование включено 30 пациентов с раком молочной железы (T2-4N0M0). На амбулаторном этапе проводится обследование — маммография, УЗИ, МРТ молочных желез и регионарных лимфоузлов и ОФЭТКТ-КТ, трепан-биопсия опухоли молочной железы с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием (ER, PR, Ki67, HER2).

Перед началом неoadъювантной терапии выполняется биопсия сигнального лимфатического узла с помощью введения коллоидных радиофармпрепаратов (РФП). В исследовании проводится 4—6 циклов химиотерапии с оценкой эффекта после 2-го, 4-го и 6-го циклов (с использованием всех вышеуказанных методик) или через 2—4 месяца при проведении неoadъювантной гормонотерапии. Во время хирургического вмешательства выполняется подмышечная лимфодиссекция.

Результаты. Из 30 женщин с cN0 при биопсии сигнального л/у у 3 пациентов выявлены одиночные микрометастазы pN1 и у 27 пациентов — pN0. После завершения неoadъювантной терапии при отсутствии прогрессирования процесса выполнена полная аксилярная лимфодиссекция в группе pN0 (27 пациентов), не было выявлено метастатических пораженных л/у — ypN0. Из 3-х пациентов, у которых при биопсии сигнальных л/у в начале лечения была категория pN1, у 2-х подтвердилось ypN1, у 1 пациентки — ypN2.

Выводы. Биопсия сигнального л/у в категории cN0 до начала неoadъювантной системной терапии позволяет выявить категорию пациентов pN0, у 90% пациентов она сохраняется и после завершения неoadъювантной терапии.

При подтверждении статуса N0 всеми диагностическими методами возможно выполнение оперативного вмешательства только на первичном очаге без аксилярной лимфодиссекции.

Полученные результаты свидетельствуют о перспективности биопсии сигнальных лимфоузлов до начала неoadъювантной системной терапии у пациентов с cN0. Однако необходимо длительное наблюдение за пациентами с pN0 без подмышечной лимфодиссекции (после завершения первичного лечения) с целью оценить риск регионарного рецидива.

Опыт биопсии сигнальных лимфатических узлов после неoadъювантной химиотерапии

В.Ф. Семиглазов¹, П.В. Криворотько¹, Е.К. Жильцова¹, Г.А. Дашян¹, К.Ю. Зернов¹, А.А. Бессонов¹, Е.А. Труфанова¹, Т.Т. Табагуа¹, О.А. Иванова¹, В.Г. Иванов¹, С.В. Канаев¹, С.Н. Новиков¹, П.И. Крживицкий¹, Р.М. Палтуев¹, Ж.В. Брянцева¹, А.В. Комяхов¹, К.С. Николаев¹, Л.П. Гуголаева¹
Место работы: ¹НИИ онкологии им Н.Н. Петрова МЗ РФ
e-mail: ziltsova@yandex.ru

В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова проводится открытое моноцентровое исследование «Биопсия сигнальных лимфатических узлов после неoadъювантной химиотерапии». На текущий момент в исследование включено 100 пациентов с местно-распространенным раком молочной железы (T1N1-3, T2N0-3, T3N0-3, T4N0-3).

На амбулаторном этапе проводится обследование — маммография, УЗИ молочных желез и ОФЭТКТ-КТ, трепан-биопсия опухоли молочной железы с гистологическим и иммуногистохимическим исследованием (ER, PR, Ki67, HER2), пункционная биопсия аксилярных лимфатических узлов с цитологическим исследованием. В исследовании проводится 4—6 циклов химиотерапии с оценкой эффекта после 2-го цикла, 4-го цикла и 6-го цикла (с использованием всех вышеуказанных методик). Во время оперативного лечения выполняется биопсия сигнальных лимфатических узлов с их маркировкой и последующая аксилярная диссекция.

Результаты. 1. Группа ypN0 — 49 пациентов изначально, cN0 — 15, cN1 — 21, cN2-3 — 13. Сигнальные лимфатические узлы были выявлены у 43 пациентов, у 2-х не было счета препарата. 1 сигнальный лимфатический узел был выявлен в 35 случаях, 2 л/у — у 6 пациентов и 3 л/у — у 2-х пациентов. 2. Группа ypN1 — 31 пациент изначально, cN0 — 2, cN1 — 20, cN2-3 — 9.

Сигнальные лимфатические узлы были выявлены у 23 пациентов, у 2-х не было счета препарата. 1 сигнальный лимфатический узел был выявлен в 21 случае, 2 л/у — у 2 пациентов. 3. Группа ypN2-3 — 20 пациентов изначально, cN1 — 8, cN2 — 12. Сигнальные лимфатические узлы были выявлены у 13 пациентов, у 5-х не было счета препарата. 1 сигнальный лимфатический узел был выявлен в 10 случаях, 2 л/у — у 4 пациентов.

Выводы. Оценка статуса аксилярных лимфатических узлов перед началом лечения, а особенно после неoadъювантной химиотерапии, перед оперативным лечением должна быть комплексной и состоять из клинического осмотра, УЗИ с эластографией, ОФЭТКТ и аспирационной биопсией.

В случаях, когда после НАХТ диагностируется ycN0, проведение биопсии сигнальных л/у не только возможно, но и показано, т.к. позволяет не выполнять аксилярную диссекцию и избежать послеоперационных осложнений — лимфостаз и парестезии. Если после НАХТ статус аксилярных л/у остается N1, N2, то выполнение биопсии сигнальных лимфатических узлов не целесообразно.

Биопсия сигнального лимфатического узла при раннем раке молочной железы в практике ГУЗ ОКОД г. Ульяновска

А.В. Суетин¹, В.В. Музяков¹, Э.Т. Рахматуллина¹, И.С. Панченко¹, А.А. Базюк¹, Е.В. Полякова¹
Место работы: ¹ГУЗ ОКОД, г. Ульяновск
e-mail: astrodoctor@yandex.ru

Цель. Рак молочной железы (РМЖ) занимает устойчивые лидирующие позиции по онкозаболеваемости в Ульяновской

области и Российской Федерации (89,2 на 100 тыс. женского населения (2016 г.) и 84,8 на 100 тыс. женского населения (2015 г.) соответственно). Благодаря ранней диагностике и современным методам лечения смертность от этого заболевания неуклонно падает. В 2016 году смертность от РМЖ составила 30,7 на 100 тыс. женского населения, в Российской Федерации — 29,3 на 100 тыс. женского населения (2015 г.). С каждым днем среди нас становится все больше женщин (а иногда и мужчин), успешно перенесших эту болезнь и, можно сказать, победивших ее. А все ли хорошо у них с качеством жизни после перенесенного лечения? И дело здесь не только в косметических дефектах, которые достаточно успешно корректируются. Функциональные расстройства после радикального лечения снижают качество жизни у значительного, если не сказать подавляющего, числа пациентов. Контрактура плечевого сустава, парестезии, парезы и, конечно, лимфедема — это осложнения подмышечной лимфаденэктомии, выполняемой в рамках радикального лечения подавляющему числу больных РМЖ. В то же время метастазы в подмышечные лимфатические узлы при РМЖ, благодаря ранней диагностике, встречаются все реже и реже. Среди всех пациенток, прошедших радикальное лечение в ГУЗ ОКОД за последние 19 лет (с 1998 по 2016 годы), метастазов в подмышечных лимфоузлах не было выявлено практически в половине случаев (49,85%). Врачи постоянно находятся в поиске надежных способов предсказания наличия метастатического процесса в подмышечных лимфатических узлах, чтобы надежно выделить когорту больных, которым подмышечная лимфаденэктомия в полном объеме не показана. Биопсия так называемого «сигнального» лимфатического узла, как показала мировая практика, — одна из наиболее надежных, малоинвазивных методик, позволяющих достоверно выявить или исключить наличие метастазов РМЖ в подмышечных лимфатических узлах.

Материалы и методы. В ГУЗ ОКОД в 2016 году проходило освоение методики биопсии сигнального лимфатического узла при помощи радионуклидной диагностики. На процедуру направлялись пациентки с размерами первичного очага не более 3 см. Радиофармпрепарат «99м — Тс-Технефит» (РФП) в дозировке 200 МБк вводился за 1 сутки до операции перитуморально. Интратуморальное введение в большинстве случаев оказалось невозможным по причине высокой плотности опухолевой ткани. На следующие сутки все пациентки проходили исследование на ОФЭКТ, после чего оперировались. Во время операции выполнялась секторальная резекция молочной железы с удалением первичной опухоли и места введения РФП. При помощи портативного детектора гамма-излучения «Радикал» проводился поиск сигнального лимфатического узла в подмышечной области с выделением данного узла и 3–4 лимфатических узлов, находящихся в непосредственной близости от него. В дальнейшем всем больным выполнялась подмышечная лимфаденэктомия.

Результаты. Всего в 2016 году было выполнено 47 введения РФП. При помощи ОФЭКТ были выявлены сигнальные лимфатические узлы у 17 больных (36,2%). При помощи портативного детектора гамма-излучения интраоперационно были выявлены сигнальные л/у у 22 пациенток (47%). В первом полугодии 2016 года сигнальный лимфатический узел был выявлен в 7 случаях из 30 попыток (23,3%). Во втором полугодии после изменения методики введения РФП сигнальный лимфоузел был обнаружен в 15 случаях из 17 попыток (88,2%). В группе больных с выявленным сигнальным лимфоузлом в 12-ти случаях (54,5%) была выявлена IA стадия РМЖ, в 7-и (31,8%) случаях была выявлена

IIA стадия, в 2-х (9,1%) случаях — IIB стадия, IIIC стадия была выявлена в 1-м случае (4,5%).

В 7-ми случаях (31,8%) были обнаружены метастазы в сигнальном и околосигнальных лимфоузлах (4 случая (18,2%) поражения сигнального лимфоузла и 5 случаев (22,7%) поражения околосигнальных лимфоузлов). В 3-х случаях (13,6%) метастатическое поражение околосигнальных лимфатических узлов не сопровождалось наличием метастаза в сигнальном лимфатическом узле. В 3 случаях (13,6%) было выявлено поражение остальных лимфатических узлов. Случаев изолированного поражения остальных подмышечных лимфатических узлов, без поражения сигнального и (или) околосигнальных лимфоузлов, зафиксировано не было.

В 2017 году нами было продолжено совершенствование методики определения сигнального лимфатического узла. Опытным путем было установлено преимущество введения РФП непосредственно в день операции, за 2–3 часа до хирургического вмешательства. Это позволило не только значительно сократить дозировку вводимого РФП с 200 МБк до 30 МБк, но и увеличить частоту определения сигнальных лимфоузлов. С начала года до 25 июля 2017 года в маммологическом отделении ГУЗ ОКОД выполнено уже 45 попыток перитуморального введения РФП в день операции. Только в 2-х случаях (4,4%) сигнальные лимфоузлы не удалось выявить ни при помощи ОФЭКТ, ни при помощи портативного детектора. В остальных 43-х случаях (95,6%) сигнальный лимфатический узел уверенно дифференцировался портативным детектором гамма-излучения и успешно выделялся. При ОФЭКТ исследовании сигнальные лимфоузлы визуализировались только у 18 больных (41,9%).

Заключение. Таким образом, биопсия сигнального лимфатического узла — надежный и малоинвазивный метод определения метастатического поражения подмышечных лимфатических узлов у больных с операбельным РМЖ. Использование данной методики позволяет ограничивать объем подмышечной лимфаденэктомии практически у половины больных, подлежащих радикальному хирургическому лечению. Ограничение объема оперативного вмешательства в подмышечной области сулит не только более быстрое заживление, уменьшение длительности операции и уменьшение послеоперационного периода, но и снижение частоты возникновения нежелательных функциональных расстройств, что повышает качество жизни больных, перенесших радикальное лечение рака молочной железы.

Назначение неоадьювантной химиотерапии больным РМЖ в зависимости от наличия в опухоли клонов с амплификациями регионов локализации генов сомато-стволового перехода

М.К. Ибрагимова^{1, 2}, М.М. Цыганов^{1, 2}, И.В. Дерюшева¹, А.В. Дорошенко¹, Е.М. Слонимская^{1, 3}, Н.В. Литвяков^{1, 2}
Место работы: ¹НИИ онкологии Томский НИМЦ, г. Томск Россия; ²НИ Томский государственный университет, г. Томск, Россия; ³ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, г. Томск, Россия
e-mail: imk1805@yandex.ru

Актуальность. Согласно результатам предыдущих исследований (Ибрагимова М.К. и др. // Биохимия, 2017, №4), было показано, что появление в опухоли молочной железы при проведении неоадьювантной химиотерапии (НХТ) новых клонов в регионах: 5p, 6p, 7q, 8q, 13q, 9p, 9q, 10p, 10q21.1, 16p, 19p, 18chr сопровождается 100% отдаленным метастазированием.

Цель. Определение прогностической и предиктивной значимости наличия в первичной опухоли молочной железы клонов с амплификациями в регионах: 5p, 6p, 7q, 8q, 13q, 9p, 9q, 10p, 10q21.1, 16p, 19p, 18chr и оценка экспрессии генов сомато-стволового перехода, локализованных в этих регионах.

Материалы и методы. Исследовали 80 парных опухолевых образцов до лечения и после НХТ, выделяли ДНК и РНК для исследований на микроматрице CytoScan HD Array (Affymetrix, USA) и qPCR. Было сформировано 3 группы пациентов. 1-я: больные, в опухоли которых определялось наличие любых 2-х амплификаций. Им назначалась персонализированная НХТ (в соответствии с патентом RU 2594251). Во 2-ю группу были включены пациенты, у которых изначально в опухоли не было амплификаций указанных регионов и лечение им начинали с оперативного этапа. Пациентам 3-й группы, также исходно имеющим 0—1 клон, лечение начинали с персонализированной НХТ. По основным клинико-морфологическим параметрам группы не различались.

Результаты. 78% (32/41) пациентов 1-й группы достигли полных (17%) или частичных регрессий (61%) после проведения НХТ, 2-летняя выживаемость в группе составила 93% (38/41). Во 2-й группе выживаемость составила 100% (11/11). В 3-й группе эффективность НХТ составила 89% (25/28), но при этом показатели выживаемости были статистически значимо ниже, чем в 1-й группе, — 75% ($p=0,045$). Следующим этапом работы было изучение экспрессии генов сомато-стволового перехода, локализованных в указанных регионах (5p15.33 TERT; 6p21.31 OCT3; 7q32.1 SMO; 8q24.21 MYC; 8q11.21 SNAI2; 9p21.2 MOB3B; 9q22.33 TGFBR1; 9q31.2 KLF4; 10p11.23 BMI1; 10p13 VIM; 13q12.2 FLT3; 16p11.2 LAT; 18q21.1 SMAD2; 19p13.3 LMNB2; 19p13.13 KLF1 и 19q13.2 TGFb11).

Было показано, что у больных без метастазов до лечения гиперэкспрессированы 5 генов, у больных с метастазами до лечения гиперэкспрессированы 7 генов. После проведения НХТ в остаточной резидуальной опухоли больных без гематогенных метастазов частота гиперэкспрессированных генов не меняется. У больных с метастазами после НАХТ гиперэкспрессированы 14 из 16 изученных генов.

Благодарность. Работа поддержана грантом РНФ 17-15-01203.

Возможности миокардиальной цитопротекции триметазидином MB в профилактике антрациклиновой кардиотоксичности у больных раком молочной железы

Ю.А. Васюк¹, В.В. Несветов¹, Е.Л. Школьник¹, Л.Д. Школьник¹, Г.В. Варлан¹

Место работы: ¹ФГБОУ ВО Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова Минздрава России, Москва; ГБУЗ Городская клиническая больница им. братьев Бахрушиных Департамента здравоохранения г. Москвы
e-mail: mr.nesvetov@mail.ru

Актуальность. В последние годы отмечается значительное снижение смертности от онкологических заболеваний. Несмотря на высокую эффективность, применение ряда химиотерапевтических препаратов сопряжено с риском повреждения миокарда, вплоть до развития кардиомиопатии и хронической сердечной недостаточности. При этом профилактика повреждения миокарда наиболее эффективна

до появления клинических проявлений кардиомиопатии и значительного снижения сократимости левого желудочка.

Цель. Оценка эффективности триметазидина MB в профилактике кардиотоксического действия химиотерапевтических препаратов у больных раком молочной железы.

Материалы и методы. В исследование включены 50 пациенток, больных раком молочной железы, которым предстояло пройти химиотерапевтическое лечение антрациклинами. У всех пациенток перед началом исследования проводился сбор жалоб, анамнеза, выполнялось ЭКГ исследование, эхокардиография с оценкой глобальной продольной систолической деформации левого желудочка по его двухмерному изображению, проводились рутинные клинико-лабораторные исследования. У 22 пациенток (11 больных из основной и 11 пациенток из контрольной группы) проводился забор венозной крови для определения уровня маркеров повреждения (высокочувствительный Тропонин Т) и фиброза миокарда (ST2) до начала лечения антрациклинами и через 6 месяцев полихимиотерапии. Всем пациенткам была назначена комбинированная химиотерапия препаратами антрациклинового ряда в комбинации с циклофосфаном и фторурацилом, после чего включенные в исследование пациентки случайным образом были рандомизированы на две группы. Пациенткам первой группы, в которую были включены 26 больных, дополнительно назначался триметазидин модифицированного высвобождения в суточной дозе 70 мг, контрольную группу составили 24 пациентки, получавшие только полихимиотерапию. Исходно сформированные группы достоверно не отличались между собой по основным клинико-демографическим показателям.

Средний возраст пациенток в группе триметазидина MB составил $49,6 \pm 5,1$ лет, в контрольной группе — $46,6 \pm 11,0$ лет. В группе триметазидина MB средняя масса тела была $73,8 \pm 14,5$, в контрольной группе $68,9 \pm 15,2$. В группе триметазидина MB у 18,0% была артериальная гипертензия, у 13,6% сахарный диабет 2 типа, у 13,6% заболевания почек, в контрольной группе артериальная гипертензия отмечена у 14,3% пациенток, сахарный диабет 2 типа у 12,5%, заболевания почек у 4,8%. Средняя доза доксорубицина в группе триметазидина MB составила $397,8 \pm 127,1$ мг/м², циклофосфана $4835,0 \pm 815,2$ мг/м², фторурацила $4555,0 \pm 1089,45$ мг/м². В контрольной группе средняя доза доксорубицина составила $403,1 \pm 119,7$, циклофосфана $4742,1 \pm 1181,0$, фторурацила $3976,9 \pm 1692,1$ мг/м².

Результаты. В обеих группах зафиксировано достоверное увеличение ЧСС в сравнении с исходными значениями на всех последующих визитах (с $64,1 \pm 9,516$ уд/мин до $70,0 \pm 14,9$ уд/мин в группе триметазидина, $p=0,005$ и с $63,1 \pm 4,8$ уд/мин до $70,4 \pm 8,1$ уд/мин в группе контроля, $p=0,001$). Обращало на себя внимание увеличение в обеих группах на фоне химиотерапии доли пациенток с жалобами на одышку (с 13,6% до 38,09% в группе триметазидина MB и с 4,8% до 23,80% в группе контроля) и отеки нижних конечностей (с 22,7% до 38,1% в группе триметазидина MB к 6 мес. наблюдения и с 23,8% до 38,1% в группе контроля). При анализе данных ЭхоКГ отмечался ряд особенностей.

Исходно группы незначительно, но достоверно отличались по диаметру левого предсердия: в группе контроля данный показатель был ниже в сравнении с группой триметазидина MB ($35,7 \pm 2,8$ см и $32,8 \pm 3,2$ см соответственно, $p=0,006$). Также незначительно меньше в контрольной группе были толщина задней стенки левого желудочка ($7,5 \pm 0,8$ мм и $6,8 \pm 0,7$ мм соответственно, $p=0,018$) и индекс относительной толщины ($0,31 \pm 0,03$ и $0,29 \pm 0,04$ соответственно,

$p=0,037$). На фоне шестимесячного наблюдения достоверных изменений стандартных эхокардиографических показателей в обеих группах отмечено не было.

В контрольной группе отмечалась тенденция к увеличению линейного размера ЛП (с $32,8 \pm 3,2$ см до $34,1 \pm 4,4$ см к 6 мес. наблюдения), в то время как на фоне терапии триметазидином МВ размер ЛП оставался стабильным (с $35,7 \pm 2,8$ см до $35,6 \pm 3,6$ см к 6 мес. наблюдения), что привело к исчезновению достоверных различий с группой триметазидина МВ с третьего месяца наблюдения ($35,9 \pm 3,1$ см в группе триметазидина МВ и $33,7 \pm 4,1$ см в группе контроля). На фоне наблюдения сохранялись достоверные различия между группами по толщине задней стенки (через один месяц $7,8 \pm 0,9$ мм и $7,1 \pm 1,0$ мм, $p=0,015$ и через шесть месяцев $8,0 \pm 1,1$ и $7,1 \pm 1,2$, $p=0,009$ соответственно в группе триметазидина МВ и в группе контроля).

В группе триметазидина МВ отмечались исходно несколько более высокие значения индекса ММЛЖ ($74,5 \pm 14,0$ мг/м² в группе триметазидина МВ и $67,6 \pm 13,1$ в группе контроля), в связи с чем небольшое повышение ИММЛЖ на фоне наблюдения в группе триметазидина МВ и снижение в контрольной группе привели к достоверным различиям между группами через шесть месяцев ($76,6 \pm 14,1$ мг/м² в группе триметазидина МВ и $66,8 \pm 13,8$ мг/м² в группе контроля, $p=0,02$). Все показатели при этом не выходили за пределы нормальных значений, а диапазон изменений находился в пределах ошибки метода. Для более детального выявления субклинической систолической дисфункции левого желудочка была проведена оценка глобальной продольной деформации левого желудочка.

В целом в группах триметазидина МВ и контроля наблюдалась тенденция к снижению глобальной продольной деформации ЛЖ на фоне шестимесячного наблюдения, однако она не достигала достоверного уровня (с $-20,6 \pm 1,6\%$ до $-19,7 \pm 0,9\%$ в группе триметазидина МВ и с $-20,5 \pm 1,3\%$ до $-20,1 \pm 1,4\%$ в группе контроля). Анализ динамики глобальной продольной систолической деформации ЛЖ при долгосрочном наблюдении (11 мес.) выявил достоверное снижение этого показателя только в контрольной группе (с $-20,5 \pm 1,3$ до $-19,7 \pm 1,5$, $p=0,05$), но не в группе триметазидина МВ (с $-20,6 \pm 1,6$ до $-19,9 \pm 1,6$). При изучении динамики биохимических показателей исходно группы достоверно не отличались между собой, однако через 6 месяцев после начала химиотерапевтического лечения в группе контроля отмечено достоверное увеличение высокочувствительного тропонина Т (с $3,82 \pm 1,17$ нг/мл до $7,45 \pm 3,8$ нг/мл, $p=0,008$).

При этом в группе триметазидина МВ наблюдалась лишь тенденция к повышению этого маркера повреждения миокарда (с $4,73 \pm 2,11$ нг/мл до $6,09 \pm 3,0$ нг/мл). При изучении маркера фиброза миокарда ST-2 в контрольной группе было отмечено его достоверное повышение (с $16,8 \pm 9,4$ нг/мл до $20,2 \pm 10,4$ нг/мл, $p=0,038$), в то время как в группе триметазидина МВ повышение уровня ST-2 было незначительным (с $14,6 \pm 4,2$ до $16,4 \pm 4,1$ нг/мл). Для оценки антиишемического действия триметазидина МВ проводился анализ изменения сегмента ST и зубца Т на фоне химиотерапевтического лечения. В контрольной группе ишемическая депрессия сегмента ST в покое как минимум в одном отведении отмечалась в 14,3% случаев.

На фоне химиотерапевтического лечения наблюдалось нарастание числа пациентов с ишемической депрессией сегмента ST до 21,1% к первому месяцу, 25% к третьему месяцу и 28,5% к шестому месяцу наблюдения. В группе триметазидина МВ исходная депрессия сегмента ST опре-

делялась в 13,6%, что сопоставимо с контрольной группой. Однако при назначении триметазидина МВ число пациентов с депрессией сегмента ST уменьшилось до 5% к первому месяцу ($p=0,043$) и 9,5% к третьему и шестому месяцу ($p=0,05$).

Заключение. Атиишемическая терапия триметазидином МВ на фоне химиотерапевтического лечения безопасна и сопровождается уменьшением числа больных с депрессией сегмента ST на ЭКГ, предотвращает снижение глобальной продольной деформации левого желудочка, повышение уровня высокочувствительного тропонина Т и маркера фиброза миокарда ST-2, что свидетельствует о миокардиальной цитопротекции, в то время как в группе сравнения наблюдается достоверная отрицательная динамика этих показателей.

Экспрессия гена BRCA1 в опухоли молочной железы: связь с эффектом неоадьювантной химиотерапии

М.М. Цыганов¹, И.В. Дерюшева¹, М.К. Ибрагимова¹, Е.М. Слонимская¹, Н.В. Литвяков¹

Место работы: ¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук
e-mail: TsyganovMM@yandex.ru

Ген BRCA1 расположен на длинном плече 17 хромосомы (17q21.31) и кодирует ядерный фосфобелок, который участвует в репарации ДНК в клетке и в регуляции клеточного цикла (PubMed; OMIM 113705). Это первый ген, для которого было определено явное участие в этиологии семейного рака молочной железы (РМЖ). Впервые герминальная мутация BRCA15382insC в 20-м экзоне была выявлена в 1994 году и показана ее сопряженность с высоким риском развития наследственного рака молочной железы и яичников. В более поздних исследованиях было установлено, что группы больных с наличием данной мутации особенно чувствительны к неоадьювантной химиотерапии (НХТ) с использованием препаратов платины и резистентны к таксанам. При этом современные исследования ограничены изучением лишь герминальных мутаций и очень мало работ, которые характеризуют различные соматические изменения гена BRCA1 в опухоли молочной железы и, в частности, экспрессию данного гена. Низкий уровень экспрессии гена (вследствие эпигенетической модификации, down-регуляции, действия микроРНК или других причин), также как и мутация, может приводить к недостаточности системы репарации, что может играть немаловажную роль в чувствительности опухоли к лечению. Таким образом, целью настоящей работы явилось изучение связи экспрессии гена BRCA1 в опухоли молочной железы с эффектом неоадьювантной химиотерапии при разных схемах лечения.

Материалы и методы. В исследование было включено 86 больных РМЖ IIA–IIIB стадии с морфологически верифицированным диагнозом в возрасте 22–68 лет. Все больные получали 2–4 курса неоадьювантной химиотерапии по схемам FAC, CAX, CMX, CP, AP и монотерапии таксотером. Далее проводилась операция, затем больным проводили 2 курса адьювантной химиотерапии по схеме FAC, а лучевая терапия и/или гормональное лечение назначались по показаниям. В качестве исследуемого материала были использованы биопсийные опухолевые образцы (~10 мм³), взятые до лечения под контролем УЗИ, и операционные образцы после НХТ. Тотальную РНК выделяли из 86 парных образцов до лечения и операционных образцов после НХТ. Концентрацию и чистоту выделения РНК оценивали на спектрофото-

метре NanoDrop-2 000 (Thermo Scientific, USA). Целостность РНК оценивалась при помощи капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, USA). Уровень экспрессии гена BRCA1 (PubMed NM_007294.3) оценивали при помощи RT-qPCR с оригинальными праймерами и зондами по технологии TaqMan. Относительная экспрессия МЛУ была оценена с помощью метода Pfaffl. В качестве гена-референта использовали ген «домашнего хозяйства» фермента GAPDH (glyceraldehydes-3-phosphate dehydrogenase).

Статистические методы. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 8.0» (StatSoft Inc., USA). Для проверки гипотезы о значимости различий между исследуемыми группами использовали критерий Вилкоксона-Манна-Уитни. Сравнение частот по качественным данным анализировали при помощи двухстороннего критерия Фишера.

Результаты. Среднее значение экспрессии данного гена до лечения составило $0,85 \pm 0,1$ в операционном материале после НХТ — $0,65 \pm 0,08$. Далее было установлено, что экспрессия изучаемого гена слабо коррелирует с основными клинико-морфологическими параметрами. Статистически значимые различия были показаны лишь для менструального статуса и молекулярного подтипа РМЖ. Затем мы оценили ассоциацию уровня экспрессии гена BRCA1 в опухоли до лечения с эффектом НХТ в общей группе и при различных схемах лечения.

В результате было показано, что статистически достоверные различия между группой с наличием объективного ответа и группой с отсутствием ответа на НХТ характерны для общей группы больных ($p=0,01$) и для пациентов, пролеченных доцетакселом в монорежиме ($p=0,05$). В обоих случаях уровень экспрессии исследуемого гена выше в группе пациентов с объективным ответом на химиотерапию ($0,99 \pm 0,12$ против $0,69 \pm 0,19$ в общей группе; $1,36 \pm 0,33$ против $0,41 \pm 0,15$ в группе доцетаксела). Полученный результат для таксанов можно объяснить тем, что индукция экспрессии гена BRCA1 после воздействия таксотера приводит к активации контрольной точки митоза (т.е. остановке деления клетки) и последующей клеточной гибели. При этом дефицит продукта гена BRCA1, наоборот, приводит к тому, что апоптоз опухолевых клеток под действием таксанов не индуцируется.

Заключение. Таким образом, в результате проведенного исследования была показана связь экспрессии гена BRCA1 в опухоли молочной железы с эффективностью неoadъювантной химиотерапии. На основании полученных данных можно полагать, что экспрессия гена BRCA1 может также являться маркером эффективности неoadъювантной химиотерапии, но это требует дальнейшего изучения.

Исследование роли транскрипционного фактора Snail в устойчивости клеток рака молочной железы к гипоксии

М.А. Ястребова¹, А.И. Хамидуллина.¹ А.М. Щербаков², В.В. Татарский²

Место работы: ¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, биологический факультет, кафедра клеточной биологии и гистологии, Москва, Россия; ²ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

e-mail: RitaYastrebova2009@gmail.com

Значительная часть клеточной реакции на длительную гипоксию связана со стимуляцией процессов эпителиально-мезен-

химального перехода (ЭМП). Транскрипционные факторы семейства Snail наиболее исследованы в качестве стимуляторов ЭМП, а также способствуют развитию опухолевой прогрессии, миграции и инвазии опухолевых клеток.

Цель. Определить роль транскрипционного фактора Snail в устойчивости рака молочной железы (РМЖ) к гипоксии.

Материалы и методы. Клетки РМЖ линий MCF7, MDA-MB-231 и трансформированные SV40 клетки HBL-100 культивировали в среде DMEM с 10% телячьей эмбриональной сывороткой. Для моделирования условий гипоксии клетки инкубировали в атмосфере с содержанием 1% O₂. Анализ транскрипционной активности Snail выполняли с помощью ген-репортерного анализа.

Результаты. Ингибирование транскрипционного фактора Snail приводит к увеличению чувствительности РМЖ к гипоксии. Под действием гипоксии в клетках РМЖ (MCF7, HBL-100) происходит перераспределение Е-кадгерина по цитоплазме, а β-катенин и Snail активируются и транслируются в ядро. Помимо этого Snail оказывает влияние на клеточный цикл культур РМЖ, вызывая задержку в S фазе клеточного цикла. С помощью ген-репортерного анализа показано, что трансдукция Snail в клетки MCF-7 приводит к значительной репрессии промоторного региона гена Е-кадгерина. На трансдуцированных клеточных линиях РМЖ (MCF7, MDA-MB-231) установлено, что увеличение экспрессии белка Snail приводит к гиперэкспрессии маркера мезенхимных клеток (N-кадгерин) в клетках MDA-MB-231, а также к снижению уровня эпителиального маркера (Е-кадгерина) в клеточной культуре MCF7. Продолжается исследование соединения GN25 как специфического разобщителя связи между Snail и опухолевым супрессором p53. Показано, что данное вещество в норме оказывает больший цитотоксический эффект, чем в гипоксии. Разобщение Snail и p53 вызывает апоптоз, активацию Snail и нарушение экспрессии Е-кадгерина.

Заключение. Направленное ингибирование Snail-ассоциированных сигнальных путей может быть рассмотрено как возможный подход к регуляции роста опухолей с гипоксическими регионами. Разобщение Snail и p53 приводит к нарушению межклеточных контактов и p53-зависимому апоптозу в клетках РМЖ. В дальнейшем планируется изучить влияние Snail-ассоциированных сигнальных каскадов в РМЖ на устойчивость к гипоксии и роль химических ингибиторов для преодоления данной устойчивости. Гранты РФФИ № 16-04-00347 и № 15-04-02172.

Прогностические факторы, влияющие на выживаемость при лечении мелкоклеточного рака легкого

Н.Г. Бахмутский¹, В.А. Порханов¹, В.Н. Бодня¹, Р.П. Ширяев²

Место работы: ¹ФГБОУ ВО Кубанский государственный медицинский университет; ²ГБУЗ КОД №1 Краснодарского края, г. Краснодар

e-mail: bachnik@mail.ru

Цель. Выяснить роль прогностических факторов при мелкоклеточном раке легкого (МРЛ) и их влияние на прогрессирование болезни и выживаемость пациентов.

Материалы и методы. Согласно наиболее приемлемой классификации МРЛ в исследовании больных разделили на две группы — пациенты с локальной и распространенной стадиями заболевания. Все больные имели гистологическое или цитологическое подтверждение МРЛ.

Для локальной стадии МРЛ изучили клиническое течение болезни у 90 пациентов после прохождения первой линии химиотерапии в клинике. Критерии включения пациентов в исследование для локальной стадии были следующими: возраст старше 20 лет; performance status 0–2 в начале терапии первой линии; пациенты с подведенной дозой ≥ 40 Гр на грудную клетку и прошедшие курс химиотерапии первой линии. Также ретроспективно анализировали результаты лечения 196 пациентов с распространенной стадией МРЛ, которым проводили системную химиотерапию. В этой группе больных для изучения были отобраны как прогностические факторы — максимальный размер первичной опухоли, число метастазов и лабораторные данные, включая уровни альбумина, ЛДГ, натрия, РЭА, НСЕ. Ответы пациентов на лечение обычно оценивали после 2–4 курсов химиотерапии. Рецидив подтверждали данными КТ и МРТ. Общую выживаемость определяли как время от начала химиотерапии первой линии до смерти. Средний размер первичной опухоли для больных с распространенной стадией был равен 5,4 см. 76 пациентов имели плевральную диссеминацию и у 8 диагностировали метастазы в головной мозг. У 84 пациентов имелось распространение опухоли на отдаленные органы, а у 112 регистрировали множественные метастазы (2–5 локализаций), исключая прикорневые, медиастинальные и надключичные лимфоузлы.

Результаты. Для локальной стадии МРЛ, поскольку общая выживаемость сильнее коррелировала с пострецидивной выживаемостью ($p < 0,05$), чем с безрецидивной выживаемостью ($p < 0,05$), мы оценили значимость потенциальных прогностических факторов для пострецидивной выживаемости. Мультифакторный анализ показал, что только ответ на лечение препаратами второй линии (без прогрессии или с прогрессией), наличие отдаленных метастазов при рецидиве (имеются или нет) и количество курсов терапии первой линии являются показательно значимыми прогностическими факторами для пострецидивной выживаемости. Используя эти три прогностических фактора при построении кривых Каплана-Мейера для пострецидивной выживаемости, мы отметили, что общая выживаемость в ответ на лечение препаратами второй линии (без прогрессии или с прогрессией), наличие отдаленных метастазов при рецидиве (имеются или нет) и количество дополнительных курсов терапии первой линии (< 2 или ≥ 2) значительно отличаются (log-rank test, $p < 0,05$). В частности, медиана пострецидивной выживаемости у пациентов, не имеющих прогрессии заболевания (16,9 месяцев), была значительно больше, чем у пациентов с прогрессией (7,0 месяцев, $p < 0,05$), средняя пострецидивная выживаемость у пациентов без отдаленных метастазов (17,6 месяцев) была значительно больше, чем у пациентов, имеющих отдаленные метастазы (8,5 месяцев, $p < 0,05$). Кроме того, медиана пострецидивной выживаемости пациентов, получивших два или более курсов химиотерапии первой линии (16,3 месяцев), была значительно больше, чем у пациентов, которые получили менее двух дополнительных курсов терапии первой линии. В группе пациентов с распространенной стадией МРЛ 114 пациентов (58%) были пролечены комбинированной химиотерапией с включением препаратов платины и 82 пациента — монохимиотерапией паклитаксолом (42%). 145 больных (74%) получили три и больше циклов химиотерапии первой линии и 127 (65%) пациентов получили курс и более второй линии химиотерапии после рецидива. Общее число ответов составило 52% (102/196),

и медиана безрецидивного выживания была равна 5,4 месяцам. У 55 пациентов (28%) зарегистрирован рецидив через три месяца после лечения. Общая выживаемость составила 8,9 месяцев, 19,4 месяца — для чувствительной к химиотерапии группы и 6,9 — для рефрактерной. Выявлено, что общая выживаемость была значительно короче у больных с большими опухолями (медиана выживаемости 8,7 месяцев при > 3 см и 18,9 месяцев при ≤ 3 см, $p < 0,02$) и с множественными метастазами (медиана выживаемости 7,2 месяцев для нескольких метастазов и 13,0 месяцев для единичных метастазов, $p = 0,015$). Безрецидивная выживаемость короче у пациентов с большими опухолями (4,8 месяца при > 3 см и 6,5 месяцев при ≤ 3 см, $p = 0,043$), у пациентов с множественными метастазами меньше безрецидивная выживаемость, чем с единичным метастазом (4,8 и 5,4 месяцев соответственно). На общую и безрецидивную выживаемость при распространенной стадии также влияли: возраст, пол, performance status, уровни ЛДГ, натрия.

Выводы. Таким образом, при локальной стадии МРЛ общая выживаемость сильнее коррелирует с пострецидивной выживаемостью, чем с безрецидивной. Последующее лечение имеет большее влияние на общую выживаемость, чем терапия первой линии. Поэтому при локальной стадии МРЛ на основании клинических исследований должны учитываться прогностические факторы, которые могут повлиять на пострецидивную выживаемость, чтобы улучшить общую. При распространенной стадии прогностическими факторами, влияющими на прогрессирование заболевания и выживаемости, являются: максимальный размер первичной опухоли, число метастазов, возраст, пол, performance status и лабораторные данные — уровни ЛДГ, натрия.

Взаимосвязь амплификации гена HER2/NEU и реаранжировки EML4-ALK с некоторыми клинико-морфологическими параметрами и выживаемостью при аденокарциноме легкого 1–2 стадии

А. С. Близнюк¹, А. М. Авдалян¹, А. Ф. Лазарев¹

Место работы: ¹ФГБУ Алтайский филиал «РОНЦ им. Н. Н. Блохина»

e-mail: sashulka_bliznuk@mail.ru

Цель. На сегодняшний день среди немелкоклеточного рака легкого отмечается увеличение частоты аденокарциномы (Ак) легкого по отношению к плоскоклеточному раку. Также в Ак найдены специфические генетические изменения, определяющие назначение таргетной терапии. Одним из таких факторов является реаранжировка гена ALK, которая происходит в основном за счет парацентрической инверсии гена EML4, что приводит к присоединению 2–20 экзона EML4 к 20 экзону ALK EML4-ALK, и которая при аденокарциноме выявляется от 1,4% до 11,2%. Кроме того, фактором, влияющим на прогноз и выбор терапии, является онкоген Her2 (erbB2), продуктом которого является трансмембранный белок Her2 (erbB2) — рецептор с тирозинкиназной активностью к эпидермальному фактору роста. Амплификация гена Her2 — частое событие в инвазивном раке молочной железы, в противоположность этому частота амплификации гена Her2 при аденокарциноме легкого оценивается крайне вариабельно — от 2 до 38%. Анализ существующей литературы показал противоречивый характер связи изменений в генах ALK и Her2 с выживаемостью больных аденокарциномой легкого. Таким образом, целью исследования стало

определение статуса гена ALK (мутация) и Her2 (амплификация) во взаимосвязи с выживаемостью при аденокарциноме легкого 1–2 стадии.

Материалы и методы. Исследованы 98 операционных случаев аденокарциномы легкого 1–2 стадии за 2007–2016 гг. (случаи с M1 и множественными опухолями исключены из исследования). Из них 20 случаев было с мутацией ALK. Патогистологическая характеристика опухолей определена согласно классификации TNM 7 пересмотра: T1 — 30 (31%), T2 — 68 (69%); N0 — 74 (76%), N1 — 24 (24%); стадия 1 — 30 (30,6%), стадия 2 — 68 (69,4%). Методом иммуногистохимии определяли белок мутированного гена ALK (клон D5F3, Ventana), белок Her2 (клон 4B5, Ventana), а также статус гена Her2 методом SISH (Ventana). Просчет полученных результатов вели согласно рекомендациям производителей и действующим руководствам. Статистический анализ полученных данных осуществляли в программе STATISTICA 8.0. Выживаемость оценивали методом Каплан-Майера, проводили многофакторный анализ Кокса.

Результаты. В целом при Ак легкого мутация ALK встречалась в 4,5%, преимущественно в Ак ацинарного строения. При Ак положительный Her2 статус определен в 16 (20%) случаях. В нашем исследовании все случаи с амплификацией гена Her2 были 1 стадии, с отсутствием метастазов в регионарных лимфатических узлах и с преимущественно ацинарным или солидным типом строения. В случаях с мутацией ALK опухоли были 2 стадии, а метастазы в лимфоузлах выявлялись в 8 случаях из 19. Во всех случаях Ак с положительной экспрессией белка ALK отмечалось отсутствие амплификации гена Her2. Выживаемость (общая безрецидивная) больных Ак 1–2 стадии за 3-, 5- и 9-летний период после операции составила соответственно $50,7 \pm 5,4\%$, $39,1 \pm 5,3\%$ и $33,6 \pm 5,2\%$. В зависимости от показателя N 3-, 5- и 9-летняя выживаемость составили: $29,8 \pm 6,2\%$, $16,6 \pm 7,4\%$ и $8,3 \pm 5,6\%$ соотв., при наличии метастазов в лимфоузлах и $67,4 \pm 4,5\%$, $42,7 \pm 5,8\%$ и $40,9 \pm 9,4\%$ при показателе N0 ($\chi^2=9,7$, $p=0,001$). При наличии мутации ALK 3-летняя выживаемость составила $24,9 \pm 9,4$, а до 5- и 9 лет не дожил ни один из больных. При отсутствии мутации 3-, 5- и 9-летняя выживаемость были значимо выше и составили соответственно $53,7 \pm 6,7$, $40,6 \pm 8,3$ и $37,4 \pm 9,8$ ($\chi^2=7,7$, $p=0,005$). При наличии амплификации гена Her2 выживаемость больных Ак была ниже по сравнению со случаями с отсутствием амплификации: $42,9 \pm 5,7$, $28,6 \pm 9,7$ и $63,1 \pm 4,7$, $45,5 \pm 8,4$, $38,9 \pm 7,6$ для 3, 5 и 9-летней выживаемости соответственно ($\chi^2=5,3$, $p=0,02$). Мутация гена ALK и амплификация Her2 не коррелировали с наличием метастазов в бронхопульмональных лимфоузлах. При проведении многофакторного регрессионного анализа параметр N стал ведущим критерием прогноза ($\chi^2=9,7$). Мутация гена ALK была также относительно высокая и стала вторым критерием с показателем $\chi^2=7,7$. Амплификация Her2 была высокая, но относительно ниже ведущих критериев ($\chi^2=5,3$).

Выводы. 1. Ведущим независимым клинико-морфологическим критерием выживаемости при Ак легкого 1-2 клинических стадий является показатель N. 2. Выживаемость больных Ак была значимо ниже при мутации гена ALK и при амплификации гена Her2, хотя эти факторы не являются независимыми.

Место работы: ¹СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург; ²ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Санкт-Петербург

e-mail: dr.s.kutukova@gmail.com

Актуальность вопроса. В последнее десятилетие одна из ведущих позиций в развитии и прогрессировании плоскоклеточного рака головы и шеи принадлежит иммунной системе, поскольку и в этой форме солидных опухолей обнаружены различные механизмы иммунного уклонения опухоли. Определение частоты выявляемости и прогностической ценности PD-1/PD-L1 у больных раком головы и шеи может помочь в разработке новых методов и подходов к лечению этой когорты пациентов.

Цель. Изучение экспрессии PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта, а также влияние уровня экспрессии на общую выживаемость пациентов рассматриваемой когорты.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением находились 60 больных плоскоклеточным раком слизистой оболочки полости рта, 37 мужчин и 23 женщины, в возрасте от 42 до 82 лет, медиана возраста составила 59 лет. Во всех случаях проведено иммуногистохимическое исследование экспрессии PD-L1 клоном BCDx1020 (Биокад).

Результаты. Уровень экспрессии PD-L1 в опухолевых клетках варьировал от 0% до 70%, а уровень экспрессии PD-L1 в иммунных клетках — от 0 до 15%. У большинства пациентов — 24 (43,64%) — рассматриваемой когорты экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках отсутствовала; у 9 пациентов (16,36%) уровень экспрессии составил от 1 до 4%, у 17 (30,91%) — от 5 до 50%, и у 5 пациентов (9,1%) — более 50%. Анализ уровня экспрессии PD-L1 в иммунных клетках выявил, что у 7 пациентов (12,73%) экспрессия PD-L1 отсутствовала, у 30 пациентов (54,55%) она варьировала от 1 до 4%, у 13 (23,64%) — от 5 до 9%, и у 5 (9,10%) экспрессия была более 10%. Причем следует заметить, что те пациенты (5 человек), у которых выявлена высокая экспрессия PD-L1 в опухоли, имели низкий (1–4%) уровень экспрессии PD-L1 в иммунных клетках или этот показатель вообще не определялся. Медиана общей выживаемости у пациентов, опухоль которых не экспрессировала PD-L1, составила 17 месяцев (95% ДИ от 8 до 185 месяцев). Медиана общей выживаемости у пациентов с низким (1–4%) уровнем экспрессии PD-L1 в опухоли составила 9 месяцев (95% ДИ от 2 до 36 месяцев). Медиана общей выживаемости у пациентов со средним (5–50%) уровнем экспрессии PD-L1 в опухоли составила 13 месяцев (95% ДИ от 7,5 до 19 месяцев). Полученные результаты не позволяют говорить о достоверной разности общей выживаемости у этих пациентов. А вот медиана общей выживаемости у 5 пациентов, опухоль которых экспрессировала PD-L1 >50%, до настоящего момента еще не достигнута и в среднем составляет пока 55 ($\sigma=14,722$) месяцев (95% ДИ от 26 до 84 месяцев). Медиана общей выживаемости у пациентов, иммунные клетки которых не экспрессировали PD-L1, составила 12 месяцев (95% ДИ от 4 до 185 месяцев). Медиана общей выживаемости у пациентов с низким (1–4%) уровнем экспрессии PD-L1 в иммунных клетках составила 13 месяцев (95% ДИ от 7,5 до 34,5 месяцев). Медиана общей выживаемости у пациентов со средним (5–9%) уровнем экспрессии PD-L1 в иммунных клетках составила 15 месяцев (95% ДИ от 9 до 15 месяцев). Медиана общей выживаемости у 5 пациентов, иммунные клетки которых экспрессировали PD-L1

Экспрессия PD-L1 в клетках плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта

С.И. Кутукова¹, Н.П. Беляя¹, Г.А. Раскин², Г.М. Манихас¹, Ю.В. Иваськова¹

≥10%, составила 17 месяцев (95% ДИ от 3 до 36 месяцев). Полученные результаты не позволяют говорить о достоверной разности общей выживаемости, однако прослеживается тенденция к ее повышению с возрастанием экспрессии PD-L1 в иммунных клетках.

Заключение. Проведенное нами исследование позволяет сделать следующие выводы. Определение уровня экспрессии PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках пациентов с плоскоклеточной карциномой слизистой оболочки полости рта показал, что эти опухоли являются весьма гетерогенными по данному признаку, а проведенный анализ выживаемости позволил выявить прогностическую ценность определения количественного уровня экспрессии PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках.

Сравнительная оценка 18ФДГ-ПЭТ/КТ и 131И-СВТ в выявлении прогрессирования дифференцированного рака щитовидной железы

Т.М. Гелиашвили¹, А.В. Важенин¹, Е.Б. Васильева¹, Н.Г. Афанасьева¹

Место работы: ¹Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины

e-mail: geliashvili_tata@mail.ru

Цель. Сравнить эффективность совмещенной 18-ФДГ позитронно-эмиссионной компьютерной томографии (18ФДГ-ПЭТ/КТ) и сцинтиграфии всего тела с йод-131 (131И-СВТ) в определении распространенности опухолевого процесса при подозрении на прогрессирование дифференцированного рака щитовидной железы (ДРЩЖ).

Материалы и методы. В исследование включено 75 больных (19 мужчин, 56 женщин) с ДРЩЖ, которым проведено 111 18ФДГ-ПЭТ/КТ и 111 131И-СВТ. Результат расценивался как истинно-положительный при получении гистологической верификации очагов или подтверждении на последующих контрольных обследованиях, включая УЗИ, КТ, МРТ, 18ФДГ-ПЭТ/КТ или 131И-СВТ. Если истинно-позитивные очаги были позитивными только по 18ФДГ-ПЭТ/КТ и негативными по 131И-СВТ, считалось, что у этих больных обнаружены дополнительные позитивные очаги на 18ФДГ-ПЭТ/КТ. Более того, если локализация истинно-позитивных очагов на 18ФДГ-ПЭТ/КТ не совпадала с локализацией позитивных очагов на 131И-СВТ, также считалось, что больные имеют дополнительные позитивные очаги по ПЭТ/КТ. Если же локализация истинно-позитивных очагов на 18ФДГ-ПЭТ/КТ и 131И-СВТ совпадала, то очаги рассматривались позитивными как по 18ФДГ-ПЭТ/КТ, так и по 131И-СВТ, но в таком случае считалось, что у больного не обнаружено дополнительных 18ФДГ-ПЭТ/КТ-очагов.

Результаты. Суммарно проанализированы 111 сканов 18ФДГ-ПЭТ/КТ и 111 сканов 131И-СВТ. В выявлении loco-регионарного рецидива чувствительность, специфичность и точность для 18ФДГ-ПЭТ/КТ составили 93%, 91% и 92%; для 131И-СВТ — 42%, 93% и 68%. В выявлении отдаленного метастазирования чувствительность, специфичность и точность для 18ФДГ-ПЭТ/КТ составили 84,5%, 100% и 92%; для 131И-СВТ — 62%, 100% и 80%. Дополнительные ПЭТ/КТ-очаги выявлены по 52 (47%) исследованиям: отдаленные метастазы по 25 (22,5%), loco-регионарный рецидив по 34 (30,6%). Очагов, визуализируемых и по ПЭТ/КТ, и по СВТ, выявлено по 51 (46%) скану. По 25 (22,5%) 131И-СВТ выявлены очаги, негативные по 18ФДГ-ПЭТ/КТ, среди которых преобладали остаточная ткань щитовидной

железы (17/111, 15,3%) и метастазы в легкие — 5/111 (4,5%).

Выводы. Больше метастатических очагов было выявлено по 18ФДГ-ПЭТ/КТ, чем по 131И-СВТ, как локального, так и отдаленного метастазирования. При схожей специфичности 18ФДГ-ПЭТ/КТ по чувствительности и точности превосходит 131И-СВТ в отношении распространенности процесса при подозрении на прогрессирование ДРЩЖ.

Роль ультразвуковых методов исследования в диагностике и планировании лечения злокачественных новообразований языка и дна полости рта

В.А. Соловьев¹, Л.А. Митина¹, С.А. Степанов¹, В.В. Ратушная¹, А.П. Поляков¹, М.В. Ратушный¹

Место работы: ¹Московский научно-исследовательский институт имени П.А. Герцена — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации

e-mail: sovasilij@yandex.ru

Введение. Тактика хирургического лечения пациентов с опухолевым поражением слизистых языка и дна полости рта в большей степени зависит от толщины (глубины инвазии). Не менее важным фактором, влияющим на план хирургического лечения, является распространенность (вовлечение анатомически важных структур). Чем больше глубина инвазии опухоли и/или распространенность, тем больше вероятность метастазирования. В зависимости от данных фактов планируется объем операции на первичной опухоли и объем лимфаденэктомии.

Цель. Проведение предоперационного УЗИ первичного опухолевого очага, оценка его распространенности, оценка регионарных л/у с верификацией.

Материалы и методы. В МНИОИ им. П.А. Герцена накоплен опыт УЗ-исследования опухолей слизистых языка и дна полости рта у 108 пациентов (с опухолью языка — 63 (58,3%) и с опухолью дна полости рта — у 45 (41,7%) пациентов), которым было проведено другие методы лучевой диагностики (КТ или МРТ) и оперативное вмешательство. Ультразвуковое исследование проводилось на аппарате ультразвуковой диагностики LOGIQ 9 «GE», укомплектованном мультисекторным линейным датчиком GE 9L с частотой сканирования 3—10MHz, линейным широкополосным мультисекторным датчиком GE M12-L с активной матричной решеткой и частотой сканирования 4,9—14MHz, конвексным широкополосным мультисекторным датчиком GE 4C с активной матричной решеткой и частотой сканирования 1,4—5MHz, микроконвексным широкополосным внутрисекторным мультисекторным датчиком GE E8C с частотой сканирования 4—11MHz.

Результаты. Исследование показало, что УЗИ позволяют визуализировать опухоль языка размерами ≥ 3 мм для подвижной части и ≥ 13 мм для корня, а опухоль дна полости рта — размерами ≥ 5 мм. Данная методика лучевой диагностики позволила оценить вовлеченность в опухолевый процесс — язычную артерию и ее ветви (чувствительность — 93,7%, специфичности — 98,6%, точность — 96,7%) и срединную линию (во всех случаях).

Выводы. Ультразвуковая диагностика позволяет визуализировать опухолевые изменения языка в передней и средней трети размерами более 3 мм, в области корня языка размерами от 13 мм. Опухолевые изменения дна

полости рта визуализировались при их размерах более 7 мм. УЗД позволяет оценить вовлеченность анатомически важных структур в опухолевый процесс наравне с КТ и МРТ.

Некоторые биомолекулярные критерии в прогнозе папиллярного рака щитовидной железы

И.А. Акимович¹, А.А. Меружанович¹, С.Ю. Бахарева², Д.В. Ракуть², А.Ф. Лазарев¹

Место работы: ¹ФГБУ Алтайский филиал «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава РФ, Барнаул; ²КГБУЗ «Алтайский онкологический диспансер», Барнаул

e-mail: Anatolij0199@yandex.ru

Цель. Определение возможности отбора пациентов с ПРЩЖ на группы прогноза в зависимости от статуса BRAF V600E и экспрессии Ki-67.

Материалы и методы. Исследована операционная ткань ПРЩЖ от 89 пациентов. Мутация р. Val600Glu (V600E) 15 экзона гена BRAF определялась набором BRAF — V600E «Биолинк». ИГХ исследование проводили с антителами Ki-67 (клон MIB1, «ДАКО»). Анализ выживаемости оценивали актуальным методом Каплана-Мейера, многофакторный анализ проводили по Коксу с определением ряда статистических предикторов для многофакторных и моновариантных систем просчета с уровнем безошибочного суждения 95% для непараметрических систем анализа.

Результаты. Исследование показало, что BRAF V600E не является независимым прогностическим критерием. В связи с отсутствием в нашем исследовании статистически достоверных различий между статусом BRAF V600E и 10-летней выживаемостью, а также наличием статистически достоверной разницы выживаемости по Каплан-Мейеру в зависимости от индекса Ki-67, было принято решение исследовать выживаемость в зависимости от коэкспрессии Ki-67 и статуса BRAF V600E. Для этого все пациенты были разделены на 4 группы: I группа без мутации и с индексом Ki-67 ниже среднего уровня 6,3%, II группа с отсутствием мутации и Ki-67 > 6,3%, III группа с наличием мутации и Ki-67 < 6,3%; IV группа с мутацией и Ki-67 > 6,3%. Ведущим параметром прогноза выживаемости в этих группах оказался высокий уровень экспрессии (Ki-67 > 6,3%). Учитывая этот факт, мы решили объединить II и IV группы и сформировать 3 группы прогноза выживаемости в зависимости от молекулярных характеристик. В I группе прогноза (без мутации и Ki-67 < 6,3%) 10-летняя выживаемость составила 100%. Во II группе прогноза (с мутацией и Ki-67 < 6,3%) выживаемость составила 76,4%. Результат исследования выживаемости в группе с Ki-67 > 6,3% вне зависимости от статуса мутации BRAF V600E составил 36,8% (Log-Rank Test для всех 3-х групп p=0,001).

Заключение. Исследование позволило выделить биомолекулярные прогностические типы ПРЩЖ, связанные с индексом Ki-67 и мутацией BRAF V600E. Группа пациентов с отсутствием мутации и Ki-67 < 6,3% имеет самый оптимистичный прогноз 10-летней выживаемости, составляющий 100%. Пациентов с ПРЩЖ, имеющих экспрессию Ki-67 < 6,3% и наличие мутации, можно отнести к промежуточной группе прогноза с 10-летней выживаемостью, составляющей 76%. Напротив, группа пациентов с Ki-67 > 6,3%, вне зависимости от статуса BRAF V600E, имеет крайне неблагоприятный прогноз 10-летней выживаемости, составляющий 37%.

Химиогормонотерапия у больных раком предстательной железы высокого риска прогрессирования. Оценка эффективности адъювантного и неоадъювантного режимов лекарственного лечения

Л.В. Болотина¹, Б.Я. Алексеев¹, Н.В. Харченко¹, К.М. Ньюшко¹, А.А. Пайчадзе¹, Т.В. Устинова¹

Место работы: ¹МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИРЦ» МР,

e-mail: t.v.rafejenko@gmail.com

Введение. На сегодняшний день взгляд на проблему лечения рака предстательной железы (РПЖ) с наличием метастазов в лимфатических узлах и олигометастазов в костях скелета изменился в сторону применения агрессивного мультимодального подхода с использованием наиболее рациональных комбинаций среди всех имеющихся методов воздействия. Назначение ранней химиогормонотерапии (ХГТ) представляется крайне актуальным направлением и требует дальнейшего исследования.

Цель. Оценка переносимости и эффективности ХГТ у больных РПЖ высокого риска прогрессирования заболевания.

Материалы и методы. За год наблюдения в исследование включено 30 больных РПЖ высокого риска прогрессирования (Т3aN+, Т3aN+M1) в возрасте 47—72 лет. На старте всем больным выполнялись КТ органов грудной и брюшной полостей, МРТ малого таза, определялся уровень ПСА. Адъювантная (АХГТ) (n=17) и неоадъювантная (НАХГТ) (n=13) ХГТ проводилась каждые 3 нед. в режиме: доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1 день 21-дневного цикла на фоне преднизолона 10 мг/сутки. Гормональная терапия включала АЛПРГ. Длительность лечения составила 6 мес. с контрольным обследованием после 3 и 6 циклов. Всего проведено 137 курсов ХГТ. Восемнадцать пациентов на момент наблюдения завершили весь объем лекарственного лечения. Четверем пациентам группы НАХГТ проведено хир. лечение в объеме радикальной простатэктомии с расширенной тазовой лимфаденэктомией. При плановом морфологическом исследовании — лечебный патоморфоз 2 степени. За год наблюдения прогрессирование выявлено у одного пациента в срок 10 месяцев с момента комбинированного лечения (метастазы в кости). У семи пациентов группы АХГТ через 1 месяц после операции уровень ПСА составил >0,2 нг/мл.

Результаты. Основными проявлениями токсичности явились гематологическая (n=6) и гастроинтестинальная (диарея (n=3), стоматит (n=4)), но они не превышали степень I—II. С целью профилактики развития клинически значимых проявлений 1/2 больных получали КСФ уже с 3-го дня лечебного цикла. У двух пациентов была отмечена фебрильная нейтропения, потребовавшая редукции дозы цитостатика на 20%. Относительно удовлетворительная переносимость и приемлемый уровень качества жизни позволили подавляющему числу больных проводить лечение в амбулаторных условиях.

Выводы. Небольшое число наблюдений, а также период наблюдения (12 мес.) позволяют сделать только предварительное заключение о практическом применении АХГТ и НАХГТ как перспективном направлении в лечении РПЖ высокого риска прогрессирования.

Сравнительный анализ функциональных и онкологических результатов лапароскопической и экстраперитонеоскопической радикальной простатэктомии

П.В. Глыбочко¹, Ю.Г. Аляев¹, Е.В. Шпоть¹, Д.В. Чиненов¹, Я.Н. Чернов¹, М.В. Юрова¹

Место работы: ¹ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет)

e-mail: hi5melisa@gmail.com

Введение. «Золотым стандартом» хирургического лечения локализованного рака предстательной железы является радикальная простатэктомия.

Цель. Сравнение функциональных и онкологических результатов проведения лапароскопической (ЛРПЭ) и экстрасперитонеоскопической (ЭРПЭ) радикальной простатэктомии.

Материалы и методы. Объектом исследования являлись пациенты клиники урологии УКБ №2 Сеченовского Университета. Общий размер выборки составил 119 человек (54 — ЛРПЭ, 65 — ЭРПЭ). Группы характеризуются следующими параметрами: средний возраст (63,2 и 65,1 года соответственно), прохождение неoadъювантной (11,1% и 6,2%) и адъювантной (5,6% и 1,5%) терапии, выполнение лимфаденэктомии (31,5% и 21,5%) и нервосбережение (46,3% и 36,9%). Внутригрупповое деление выполнено исходя из суммы баллов по Глиссону — степень злокачественности опухоли до 7 баллов и от 7 баллов включительно. Оценка причин недержания мочи после операции проводилась с использованием рад- и дрип-тестов, состояние эректильной функции — по Международному индексу эректильной функции (МИЭФ-5), для выявления рецидивов в качестве пограничного использовался уровень ПСА $\geq 0,2$ нг/мл. Все статистические расчеты выполнялись с помощью языка статистического программирования R версии v^{3.2.0}

Результаты. ЭРПЭ статистически значимо отличается в 1,4 раза меньшими временными затратами на выполнение операции, чем ЛРПЭ (160,5 (45,1) мин против 217,9 (58,5) мин ($p < 0,01$)). Средний объем кровопотери во время выполнения ЛРПЭ или ЭРПЭ одинаков (250 (200;500) мл против 300 (200;600) мл), ($p > 0,05$)), что отображает оператор-зависимость данного параметра. Удержание мочи сохраняется у большинства больных после проведения ЛРПЭ или ЭРПЭ (в группе ЛРПЭ: после удаления катетера — у 63,1% больных (41 чел.), в случае выполнения нейросберегающей ЛРПЭ — у 54,2% больных (13 чел.); в группе ЭРПЭ: после удаления катетера — у 66,7% больных (36 чел.), при нейросберегающей тактике — в 76% случаев (19 чел.)). Применение нейросберегающей техники при ЛРПЭ и при ЭРПЭ не привело к достоверному улучшению функциональных результатов ($p > 0,05$).

Выводы. Выбор методики РПЭ при лечении локализованного РПЖ не должен зависеть от стадии опухоли по Глиссону до операции. Эректильная функция сохраняется примерно у каждого десятого больного после выполнения ЛРПЭ или ЭРПЭ. В возрасте 70 лет и старше методикой выбора является ЭРПЭ, при которой континенция мочи лучше, чем при ЛРПЭ. Полученные данные сопоставимы с результатами лечения РПЖ в мировой практике.

Оптимизация динамического наблюдения у больных неинвазивным раком мочевого пузыря после комбинированного лечения

А.В. Мазаев², Э.В. Семенов^{1,2}, Е.В. Слепов², Р.А. Зуков^{1,2}

Место работы: ¹ФГБОУ ВО КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого Минздрава России, г. Красноярск; ²КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского», г. Красноярск

e-mail: Semenov_KrasGMU@mail.ru

Цель. Оптимизировать алгоритм динамического наблюдения у больных неинвазивным раком мочевого пузыря (НРМП)

после комбинированного лечения с учетом клинко-морфологических параметров и показателей митотического цикла клеток осадка мочи.

Материалы и методы. В исследование включено 162 пациента с НРМП (Ta, Tis, T1), получавших лечение на базе КГБУЗ «КККОД им. А.И. Крыжановского». После проведения трансуретральной резекции (ТУР) всем больным проводилась внутривульварная химиотерапия митомином 40 мг внутривульварно, 1 раз в неделю, 6—8 недель. Наблюдение за пациентами после окончания комбинированного лечения осуществлялось в течение трех лет. На основании результатов динамического наблюдения больные НРМП были разделены на 2 группы: 1 группа — с рецидивом заболевания ($n=113$); 2 группа — без рецидива ($n=49$). Всем пациентам до проведения оперативного лечения забирались порция мочи в объеме 100 мл через 3 часа после утреннего мочеиспускания. Определялись параметры митотического цикла на клетках осадка мочи, включающие в себя количество клеток в синтетическую, пресинтетическую, постсинтетическую фазы клеточного цикла и фазу покоя. В качестве клинко-морфологических факторов рассматривались возраст, пол, место жительства, профессиональная деятельность; наличие или отсутствие гематурии и симптомов нижних мочевых путей; размер опухоли, степень дифференцировки, их количество, мультицентричный рост и др. Статистическую обработку полученных данных осуществляли с помощью пакета прикладных программ «Statistica 7.0» (StatSoft, Inc., США).

Результаты и обсуждение. Поведен регрессионный математический анализ зависимости характера течения НРМП от клинко-морфологических показателей и параметров митотического цикла на клетках осадка мочи. Выявлены статистически значимые предикторы рецидива заболевания: наличие гематурии, мультицентричный рост опухоли, повышение клеток осадка мочи в синтетической фазе и снижение количества в фазе покоя. На основании полученных данных была разработана математическая модель определения вероятности рецидива НРМП после проведенного комбинированного лечения, использующая в качестве показателей клинко-морфологические данные и параметры митотического цикла с чувствительностью 69,4%, специфичностью 91,2%, общая диагностическая точность 84,5%. С использованием математической модели предложен алгоритм наблюдения за пациентами с НРМП после проведенного комбинированного лечения. Все пациенты по результатам моделирования разделились на две группы: с низким и высоким риском развития рецидива заболевания. У пациентов группы высокого риска рекомендовано выполнение повторной ТУР (second look) через 2—6 недель и контрольный осмотр через 3 месяца для проведения цистоскопии и исследования клеточного осадка мочи. У больных НРМП с низким риском развития рецидива предложено выполнение цистоскопии и определения показателей клеточного осадка мочи через три месяца после проведения комбинированного лечения. В последующем проведение цистоскопии и исследование клеточного осадка рекомендуется в данной группе через 6 месяцев в отличие от пациентов с высоким риском.

Выводы. Разработанная модель позволяет стратифицировать пациентов после окончания комбинированного лечения по поводу НРМП на группы высокого и низкого риска развития рецидива заболевания, что позволяет оптимизировать тактику динамического наблюдения у данной категории больных.

Опыт использования жидкостной цитологии и иммуноцитохимии в морфологической диагностике неоплазий различной локализацииИ.Л. Пурлик¹, А.А. Полуэктова¹, И.С. Колесникова¹, И.Н. Мосунов¹**Место работы:** ¹Томский областной онкологический диспансер, патологоанатомическое отделение
e-mail: igor0812@rambler.ru**Цель.** Оценить валидность применения жидкостной цитологии с использованием CellPrep (Biodyne), выявить наиболее информативные иммуноцитохимические маркеры злокачественной неоплазии.**Материалы и методы.** Материал (114 пациенток), полученный при соскобе из цервикального канала щеткой типа CervixBrush, с последующим нанесением клеток «традиционным» методом и помещением в вials (CellPrep Biodyne) для гинекологического материала. Материал (асцитическая, плевральная жидкость) (16 пациенток), с центрифугацией, нанесением клеток «обычным» методом и помещением осадка в вials (CellPrep Biodyne) для биожидкостей. Приготовление препаратов на CellPrep, окраска гематоксилином и эозином для иммуноцитохимического исследования на роботе-автомате BondMax (Leica) с CK7, CK20, TTF-1, WT1, CEA, Mesothelin, CDX2, MUC2, MUC5AC, CA19.9, GCDPF15, ER/PR, CK5/6, p63.**Результаты.** Сравнительный анализ стеклопрепаратов, полученных методом «обычной» и CellPrep, выявил тождественность морфологической картины эпителиального компонента в 91,2% случаев. Очевидно, что незначительная разница обусловлена малой клеточностью первично забранного материала при заборе с первоначальным нанесением на стекло и последующим погружением оставшегося материала в вials. Препараты, приготовленные с помощью CellPrep, в 98% характеризовались ожидаемым монослоем клеток. Среднее число полученных препаратов с одной вials — 6 (от 3 до 13). Наиболее информативными маркерами ЗНО яичника оказались WT1, CEA только в сочетании с ER/PR, без которых нельзя было полностью исключить мезотелиому плевры, имеющей схожий фенотип. Использование CK7/CK20 наиболее информативно только для дифференциальной диагностики серозной неоплазии от муцинозной. Использование только CDX2 может привести к ошибкам в случаях дифференциальной диагностики ЗНО колоректальной зоны, яичника, панкреатобилиарной системы. Использование «коротких» панелей (от 1 до 3 антител) не позволяет проводить дифференциальную диагностику в 21,6% случаев.**Заключение.** Метод CellPrep Biodyne позволяет получать препараты хорошего качества с изготовлением необходимого количества (от 3 до 13) с реализацией расширения иммуноцитохимической панели антител (не менее 6). Диагностическая ценность иммуноцитохимии повышается при оценке экспрессии нескольких антител (от 3 до 5). «Монорежим» иммуноцитохимии может сопровождаться ошибками диагностики в виду схожести иммунофенотипа.**Комплексный анализ герминальных и соматических мутаций в генах BRCA1/2 у больных раком яичников: промежуточный анализ проспективного наблюдательного исследования OVATAR***А.С. Тюляндина¹, Т.В. Кекеева², В.А. Горбунова¹, Л.А. Коломиец³, М.Л. Филипенко⁴, И.А. Демидова⁵, Л.Н. Любченко¹,Е.Н. Имянитов⁶, Н.В. Чердынцева³, Ю.К. Моляка⁷, Д.И. Водолажский⁸, С.Ю. Андреев⁹, Г.Б. Стаценко¹⁰, В.В. Саевец¹¹, С.В. Хохлова¹, С.А. Ткаченко¹², И.А. Королева¹³, А.С. Лисянская¹⁴, О.А. Бакашвили¹⁵, Л.Ю. Владимиров⁷, Л.И.Крикунова¹⁶, О.Ю.Новикова¹⁷, Е.П.Соловьева¹⁸, Л.С.Загуменнова¹⁹, Д.М. Пономаренко²⁰, С.Э. Красильников²¹, В.В. Горбцова²², Е.В. Черепанова²³, Е.Н. Пашкова²⁴, В.Б. Ширинкин²⁵, Д.Д. Сакаева²⁶, В.М. Моисеенко²⁷, Е.А. Румянцев²⁸, С.А. Емельянов²⁹, Ф.Г. Иванова³⁰, Д.Л. Строяковский⁵, Е.Г. Новикова³¹, Д.П. Удовица³², В.И. Владимиров³³, С.А. Тюляндин¹, И.В. Тимофеев³⁴, О.В. Ведрова⁹, В.В. Карасева⁹**Цели.** Определить распространенность герминальных и соматических мутаций генов BRCA1/2 в популяции больных с впервые выявленным серозным и эндометриодным раком яичников. Дополнить отсутствующие эпидемиологические данные о частоте соматических мутаций и крупных перестроек генов BRCA1/2 при раке яичников. Проанализировать эффективность выявления мутаций в крови и ткани опухоли в рутинной практике различными методами молекулярно-генетической диагностики.**Материалы и методы.** Многоцентровое российское проспективное наблюдательное исследование включило 498 пациенток. Мутации BRCA1/2 определялись различными методами, в том числе наиболее информативным методом — секвенированием следующего поколения (NGS) как в крови, так и в опухолевой ткани пациенток. Также у значительной части больных применялся метод мультиплексной лигаза-зависимой амплификации зонда (MLPA) образцов крови для определения мутаций в виде крупных перестроек генов BRCA1/2.**Результаты.** Промежуточный анализ включил данные от 336 пациенток, у которых были доступны для анализа как образцы крови, так и образцы ткани (медиана возраста 54 (22—84) года; семейный онкологический анамнез присутствовал у 79 больных (23,5%)). Частота всех мутаций составила 29,2% (98/336). Из них: 80,6% (79/98) составили герминальные и 19,4% (19/98) — соматические мутации; «частые» мутации были выявлены у 42/98 (42,9%) пациенток, а мутация 5382insC — у 29/98 (29,6%) пациенток. MLPA крови было выполнено у 142/336 (42,2%) пациенток. Герминальные мутации в виде крупных перестроек генов выявлены у 2/142 (1,4%) больных.

Результаты NGS крови и ткани одних и тех же пациенток представлены в таблице.

NGS опухолевой ткани

Мутация BRCA1/2	не выявлена
Мутация BRCA1/2	обнаружена
Мутация BRCA1/2	обнаружена

Заключение. Применение метода NGS позволяет определять редкие мутации BRCA1/2, которые составляют 57,1% (56/98) всех выявляемых при раке яичников мутаций; более того, использование NGS опухолевой ткани увеличивает обнаружение мутаций при раке яичников за счет выявления соматических мутаций, которые составляют 19% от всех выявленных мутаций. Частота герминальных мутаций в виде крупных перестроек BRCA1/2 у больных раком яичников в данном исследовании невелика.

Онкогенный синергизм ядрышкового белка нуклеофозмина и белка с-Мус при лимфоме Беркитта

Н. Т. Райхлин¹, И. А. Букаева¹, Н. А. Пробатова¹, Т. Т. Валиев¹, Е. А. Смирнова¹, М. А. Шабанов¹

Место работы: ¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва
e-mail: box9939@mail.ru

Цель. Перестройка гена с-Мус, наблюдаемая при лимфоме Беркитта (ЛБ), не является достаточной для опухолевой трансформации, и для завершения лимфомагенеза необходимы дополнительные факторы, что объясняется нестабильностью молекулы с-Мус, необходимостью преодоления физиологического репрессора BCL6 и подавления апоптотической программы, индуцируемой с-Мус. Одним из таких факторов может быть ядрышковый белок нуклеофозмин (NPM), который играет существенную роль в регуляции онкогенной активности с-Мус. Известно, что в условиях сверхэкспрессии NPM взаимодействует с с-Мус и усиливает индуцированную им пролиферативную и трансформирующую активность. Учитывая изложенное, в работе проведено исследование экспрессии NPM в клетках спорадической ЛБ, а также проведен анализ его взаимодействия с с-Мус и компонентами PI3K/Akt сигнального пути, играющего существенную роль в патогенезе ЛБ.

Материалы и методы. Исследованы 12 случаев спорадической ЛБ. Диагноз ЛБ устанавливали на основании морфологических и цитогенетических исследований. Иммуногистохимическое исследование NPM проводили с применением моноклональных антител (фирма «EPITOMICS», клон EP11848 Y). Иммуногистохимическую реакцию оценивали как умеренную, высокую и очень высокую. Количество клеток с разной интенсивностью реакции выражали в процентах. Для полной характеристики пролиферативной активности опухолевых клеток наряду с исследованием экспрессии NPM, характеризующей скорость клеточной пролиферации, проводили исследование экспрессии антигена Ki-67, отражающего количество пролиферирующих клеток. Исследование проводили с использованием антител к антигену Ki-67 (фирма «Dako», клон MIB-1). Результат реакции оценивали в 500 клетках и определяли процент окрашенных клеток (индекс Ki-67).

Результаты. Во всех исследованных ЛБ наблюдалась характерная транслокация с участием тяжелых цепей иммуноглобулинов t (8;14) (q24; q32). В большинстве опухолевых клеток (80%) наблюдалась гипервысокая экспрессия NPM. В 15% клеток зарегистрирована высокая экспрессия белка и в 5% клеток экспрессия была умеренной. Экспрессия NPM наблюдалась в ядрышкахх и в нуклеоплазме, при этом наиболее интенсивная экспрессия отмечалась в ядрышкахх. Индекс Ki-67 в среднем составлял $97,8 \pm 0,84\%$ и находился в пределах 95–100%. Гиперэкспрессия NPM, регистрируемая в ядрышкахх и в цитоплазме клеток ЛБ, свидетельствует об интенсивном биогенезе рибосом и активном синтезе белков, а также о высокой пролиферативной активности опухолевых клеток.

Эффективность бортезомиб-содержащих программ терапии множественной миеломы, осложненной диализ-зависимой почечной недостаточностью

С. В. Семочкин^{1,2}, Е. Н. Мисюрин², Е. И. Желнова², Н. В. Архипова², Е. В. Юрова¹, А. С. Лучинин³, Т. Н. Толстых², С. С. Куликова²

Место работы: ¹ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва; ²ГБУЗ ГКБ №52 ДЗМ, Москва; ³ФГБУН Кировский НИИ гематологии и переливания крови ФМБА России, Киров

e-mail: s.semochkin@gmail.com

Почечная недостаточность (ПН) — один из наиболее тяжелых симптомов множественной миеломы (ММ). Около 2–5% пациентов с впервые диагностированной ММ презентуют с тяжелой диализ-зависимой ПН, которая ассоциируется с высокой частотой осложнений и ранней летальностью. **Цель.** Анализ собственного опыта лечения указанной категории пациентов.

Материалы и методы. В исследование включено 37 (33%) пациентов (муж. — 19, жен. — 18) с впервые диагностированной ММ, осложненной тяжелой ПН, требующей проведения гемодиализа (100%). Медиана возраста составила 62 (разброс 46–78) года. Все пациенты в качестве индукционной терапии получали бортезомиб-содержащие программы: VCD — 25 (68%), PAD — 3 (8%), VD — 5 (14%) и VMP — 4 (11%). Высокодозную консолидацию с аутологичной ТГСК удалось реализовать у 2 (5%) пациентов. Для оценки почечного ответа использовали рекомендации IMWG (2010), противоопухолевого ответа — стандартные критерии IMWG (2006). Показатели общей выживаемости (ОВ) рассчитывали по методу Каплана-Майера. Статистический анализ проводился с помощью программы SPSS 23.0.

Результаты. Цилиндровая (cast) нефропатия в качестве причины ПН была идентифицирована у 36 (97%) больных и у одного (2,7%) — AL-амилоидоз. Гиперкальциемия в качестве дополнительного фактора имела место в 4 (11%) случаях. Медиана уровня креатинина сыворотки до начала лечения составила 790 (разброс 242–1787) мкмоль/л. Медиана скорости клубочковой фильтрации (СКД-EPI) — 5 (2–11) мл/мин/1,73 м². Медиана уровня СЛЦ в крови составила 5 600 (2 290–13 100) мг/л, в моче — 2,20 (0–6,60) г/сутки. Уровень β2-микроглобулина в крови — 18,0 (4,3–18,6) мг/л. Цитогенетический вариант ММ был определен у 11 пациентов. К группе высокого риска было отнесено 3 (27%) из этих 11 пациентов на основании обнаружения t (4;14) — 2 и del (17p) — 1. Медиана времени от момента диагностики ПН до начала химиотерапии составила 1,5 (0,1–76) мес. Почечный ответ получен у 3 пациентов: 1 (2,7%) — полный и 2 (5,4%) — малый. Все пациенты, достигшие почечного ответа, имели длительность «диализного» анамнеза менее 1 мес. Противомиеломный ответ (≥ PR) в целом получен в 73% случаев, включая 27% полных и строгих полных ремиссий (CR/sCR), 32% очень хороших частичных ремиссий (VGPR) и 16% частичных ремиссий (PR). Однолетняя общая ОВ составила $70 \pm 6\%$.

Заключение. Миеломная нефропатия потенциально обратима, что определяет важность ранней диагностики и незамедлительного начала системной противоопухолевой терапии. К возможным причинам низкой частоты почечного ответа (8,1%) в нашем исследовании следует отнести позднюю диагностику ПН, обусловленную отсутствием возможности неотложного определения FLC и быстрого перевода на терапию 2-й линии (леналидомид в дозе 5 мг/сутки) при рефрактерности к бортезомибу.

Современная тактика проведения внутрисполостной лучевой терапии при раке шейки матки

А.В. Гаврилова¹, О.А. Кравец¹, О.В. Козлов¹, А.А. Федянина¹, Е.А. Романова¹

Место работы: ¹ФГБУ РОНЦ им Н.Н. Блохина МЗ РФ, Москва, Россия

e-mail: igavrilovan1@gmail.com

Актуальность. Высокие показатели заболеваемости и смертности от рака шейки матки (РШМ) являются тревожным фактом и социально значимой проблемой. Рост количества заболевших молодых женщин заставляет признать необходимость совершенствования методов противоопухолевого воздействия на современном этапе. Лучевая терапия у больных РШМ запущенных форм является единственным методом лечения. Поэтому дальнейшее изучение новых подходов и методологий является не только перспективным, но и крайне необходимым направлением развития. Усовершенствование компьютерных технологий и средств визуализации, которые коренным образом изменили стратегию как ДЛТ, так и ВПЛТ, дают возможность подвести с высокой точностью предписанную дозу к объему мишени, не превышая при этом толерантность критических органов. С появлением планирования ВПЛТ по 3D изображениям для клинициста появляются новые задачи и возможности, которые должны быть решены и реализованы с помощью мультидисциплинарного подхода.

Цель. Оценка эффективности проведения лучевой терапии больным раком шейки матки при использовании ускоренного режима фракционирования при контактном облучении по сравнению со стандартным режимом фракционирования. Улучшение непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Материалы и методы. В РОНЦ им Н.Н. Блохина впервые в России принята методика последовательного курса сочетанной ЛТ МРРШМ, которая включает в себя 2 этапа. На первом этапе лечения всем пациентам проводилась дистанционная конформная лучевая терапия с использованием технологий: BOX метод, IMRT или RapidArc на фоне Цисплатина РД — 40 мг/м² в еженедельном режиме до 5–6 введений. Суммарная доза на область малого таза и зон регионарного метастазирования, с/без включением парааортальных лимфатических узлов при их поражении, составляет 50 Гр в режиме стандартного фракционирования 2 Гр/сутки, 5 дней в неделю. Методика дистанционной конформной лучевой терапии зависит от распространенности опухолевого процесса и учета нагрузки на критические органы. После окончания курса ДЛТ на втором этапе лечения проводилась внутрисполостная лучевая терапия на аппарате МикроСелектрон. Известно, что ВПЛТ терапия занимает определяющий и обязательный этап лечения, при котором заданный локальный объем облучения получает максимальную дозу воздействия, практически эквивалентно равную общей дозе, достигнутой от дистанционного этапа облучения. При этом доза на органы риска (мочевой пузырь, прямую кишку, сигмовидную кишку) значительно меньше. Таким образом, проведение ВПЛТ является основным прогностическим фактором в локальном контроле РШМ. Материалом исследования являются результаты клинических наблюдений за больными РШМ II, III, IV стадии распространенности опухолевого процесса, которым проводилась сочетанная лучевая терапия с использованием стандартного и ускоренного режимов фракционирования при ВПЛТ. Материал представлен 2-мя группами больных (50 человек в группе со стандартным режимом фракционирования и 51 человек в группе с ускоренным режимом фракционирования). В РОНЦ им Н.Н. Бло-

хина накоплен большой опыт в лечении РШМ в режиме при ВПЛТ 4 фракции по 7,5 Гр с интервалом 6 дней между фракциями. С мая 2014 г. в отделении радиохирургии ФГБУ РОНЦ им Н.Н. Блохина начата разработка методики проведения контактной лучевой терапии у больных РШМ в ускоренном режиме под визуальным контролем с РД — 7 Гр. Лечение начинается с внедрения метростата в полость матки под общей анестезией, визуализации, оконтуривания мишени и органов риска, расчета плана и последующего облучения. Пациент находится в иммобилизованном состоянии 20 часов, под наблюдением медицинского персонала, затем проводится второй сеанс облучения. Процедура повторяется на 8 сутки. В нашем исследовании в среднем сроки лечения составили 57 дней при стандартном режиме фракционирования и 44 дня при ускоренном режиме фракционирования. Мы считаем, что сокращение сроков проведения сочетанной ЛТ может улучшить результаты локального контроля и отдаленные результаты лечения за счет уменьшения пролиферативной активности опухоли. Доступным способом модификации этого интервала является изменение схем фракционирования при ВПЛТ. Разработка нового ускоренного режима фракционирования ВПЛТ позволяет подводить дозу ко всему объему опухоли за более короткий период времени, что дает больший или равный терапевтический эффект при уменьшении количества повреждений органов риска, что является важным фактором в лечении.

Результаты и обсуждения. При анализе данных значения дозовых нагрузок (D2cc/D0,1cc) на критические органы при ускоренном режиме фракционирования (мочевой пузырь, прямую кишку и сигмовидную кишку) составили соответственно: 4,1 (1,7–7) и 5,3 (2,2–9,4) Гр, 2,7 (1,2–5,0) и 3,9 (1,4–8,3) Гр и 3,8 (2,6–4,7) и 5,4 (4,0–7,1) Гр. За период наблюдения в течение 33 месяцев не отмечено значимых различий в частоте ранних лучевых реакций и поздних лучевых повреждений в соответствии со схемой фракционирования, используемой ранее. Больные перенесли лечение удовлетворительно. Локальный контроль в группе со стандартным режимом фракционирования составил 98%, в группе с ускоренным режимом фракционирования — 100%.

Выводы. Уменьшение количества хирургических вмешательств с 4 до 2 позволяет сократить загруженность медицинского персонала, как врачей, так и медсестер и анестезиологов. Основным преимуществом данного метода является подведение радикальной дозы за более короткий период времени, что позволяет добиться хорошего локального контроля опухоли. Данная методика позволяет сократить время проведения брахитерапии до 9 дней. Оценка эффективности лечения показывает хорошую переносимость данного метода лечения с удовлетворительным результатом. На данный момент клиническое исследование продолжается.

Особенности токсических эффектов лучевой терапии у лиц, подвергшихся хроническому аварийному облучению

Е.Я. Мозерова¹, А.В. Важенин¹, Т.М. Шарбура¹

Место работы: ¹ГБУЗ Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины

e-mail: e.mozerova@gmail.com

Цель. Выявление особенностей токсических эффектов лучевой терапии у больных злокачественными новообразованиями, ранее подвергшихся хроническому облучению, обусловленному деятельностью комбината «Маяк».

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ результатов дистанционной лучевой терапии больных злокачественными опухолями, имевших указание на хроническое радиационное воздействие в анамнезе. Основная группа исследования составила 89 пациентов. Для анализа дозовой зависимости исследуемых эффектов у пациентов с хроническим радиационным воздействием (ХРВ) в анамнезе использовались поглощенные дозы на красный костный мозг (ККМ) и дозы на мягкие ткани (МТ). В основной группе средняя поглощенная доза на ККМ, обусловленная ХРВ, составила 0,36 Гр. Средняя поглощенная доза на МТ составила 0,048 Гр. Контрольная группа была сформирована из 182 пациентов, не подвергавшихся предшествующему радиационному воздействию. Пациенты основной и контрольной группы были сопоставимы по основным клиническим и терапевтическим параметрам. Результаты проведенной работы демонстрируют отсутствие значимых различий в частоте ($p=0,958$) и степени тяжести ($p=0,216$) токсических эффектов лучевой терапии. При оценке динамики гематологических показателей в процессе лучевой терапии отмечены значимые различия в относительном количестве моноцитов ($p=0,017$). Снижение относительного количества лимфоцитов в периферической крови пациентов основной группы составило 40%, в контрольной — 16% ($p<0,001$). Снижение медианы относительного содержания моноцитов в основной группе составило 20%, в контрольной группе относительное количество моноцитов не изменилось ($p<0,001$). При анализе факторов радиационной природы не было установлено влияния параметров предшествующего хронического радиационного воздействия на частоту и тяжесть явлений лучевой токсичности, количество перерывов в процессе лечения.

Заключение. При оценке частоты и тяжести токсических эффектов лучевой терапии у онкологических больных с хроническим радиационным воздействием в анамнезе, по сравнению с ранее не облучавшимися больными, не установлено статистически значимых различий. Факторы, влияющие на частоту и тяжесть реакций тканей на лучевую терапию, соответствовали современным радиобиологическим представлениям о развитии токсических эффектов лучевой терапии. Результаты сравнительного анализа гематологических показателей у онкологических больных с ХРВ и пациентов, ранее не облучавшихся, подтверждают ранее полученные *in vitro* данные.

Преимущество МРТ планирования контактной лучевой терапии у больных РШМ

И.П. Мошуров¹, Н.А. Знаткова², Н.В. Коротких¹, Д.Ю. Каменев¹, М.В. Овечкина², И.Н. Куликова², Л.С. Мещерякова², Е.Е. Дружинина², С.С. Самодуров², Д.Д. Харитонова

Место работы: ¹ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» МЗ РФ; ²Бюджетное учреждение здравоохранения Воронежской области «Воронежский областной клинический онкологический диспансер»

e-mail: kornat78@mail.ru

Актуальность. Преимущества 3D-визуализации внутриполостной лучевой терапии по сравнению с другими методами неоспоримы. МР-сканирование позволяет получить более подробную информацию об опухоли и критических органах, что приводит к повышению результатов лечения путем улучшения охвата целевого объема предписанной дозой и снижения дозной нагрузки на критические органы.

Цель. Оценить роль МРТ в планировании внутриполостной лучевой терапии у больных РШМ.

Материалы и методы. Проведено сравнение планирования внутриполостной лучевой терапии у больных РШМ с использованием КТ и МРТ. На 1 этапе проводилась ДЛТ на линейном ускорителе с многопестковым коллиматором СОД=45 Гр на очаг и зоны регионального метастазирования. На 2 этапе — внутриполостная лучевая терапия. Пациентам выполнялась имплантация КТ/МРТ-контрастного ring-аппликатора, с последующим КТ и МРТ-сканированием. Изображения передавались в цифровом виде на станцию для оконтуривания, где производилось определение объемов мишени (GTV, CTV) и критических органов. МР-изображения позволили произвести оконтуривание видимой части опухоли — GTV. CTV создается путем ассиметричного отступа от GTV. КТ-изображения имеют низкую контрастность мягких тканей, что делает невозможным определение четких границ мишени, поэтому объем облучения включает только CTV. Создание планов внутриполостной лучевой терапии производилось с помощью системы дозиметрического планирования BrachyTherapyPlanning. Целью сочетанной лучевой терапии РШМ являлось подведение к GTV=85—90 Гр, к CTV ≥ 60 Гр (EQD2) (по рекомендациям GEC ESTRO).

Результаты. Использование МРТ-топометрии при планировании контактной лучевой терапии у больных РШМ в сравнении с КТ-сканированием позволяет более точно определить реальный объем опухоли (GTV), тем самым обеспечивая адекватное дозное распределение (уход от т. А) и снижение дозной нагрузки на органы риска. Так, при КТ планировании EQD2D2cc на сигмовидную кишку 69 Гр, по МРТ 54 Гр, прямую кишку 73 Гр и 62 Гр соответственно, мочевой пузырь 72 Гр и 58 Гр. В то же время оптимизация плана по МРТ позволила оценить дозное распределение на GTV (EQD2 D90) 89 Гр и CTV 69 Гр и 65 Гр при стандартном плане по КТ. Прогресс ВПЛТ связан с появлением новых планирующих систем, использующих 3D-изображения. МРТ-топометрия позволяет получать качественные изображения мишени и критических органов. Точное разграничение GTV и CTV, а также критических органов, имеет непосредственное влияние на планирование лечения, что особенно важно при оптимизации дозного распределения. Планирование дозного распределения по КТ-срезам не позволяет точно определить размеры и расположение опухоли, что приводит к использованию т. А как референсной. В современной внутриполостной лучевой терапии планирование и оценка дозиметрического плана должны быть основаны на реальном объеме мишени и критических органов.

Современная тактика адьювантной лучевой терапии у больных ранним раком молочной железы

И.А. Гладилина¹, Д.И. Федосеенко¹, О.В. Козлов¹, Е.С. Макаров¹, Ю.В. Дворцова¹, А.В. Петровский¹, М.И. Нечушкин¹, М.В. Черных¹, Р.П. Литвинов¹

Место работы: ¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

e-mail: 0152@mail.ru

Цель. Улучшение результатов лечения больных раком молочной железы (РМЖ) за счет разработки гиподифракционированных режимов адьювантной лучевой терапии (ЛТ).

В конце 90-х годов на основе проведенных радиобиологических исследований обозначилось новое перспективное направление в адьювантной ЛТ: гиподифракционированная радиотерапия — облучение в больших суточ-

ных дозах за короткий период времени. По мере прогресса в понимании радиобиологических процессов выяснилось, что стандартные режимы ЛТ были разработаны на старых предпосылках. Ранее считали, что все злокачественные опухоли имеют значение коэффициента α/β , равное 7–20 Гр, как и рано реагирующие ткани. Стало известно, что меланома, некоторые виды сарком, рак предстательной и молочной железы характеризуются низким значением коэффициента α/β — 1–6 Гр, подобно поздно реагирующим тканям, и обладают высокой радиочувствительностью к большим дозам за фракцию. Сокращение времени лечения при использовании гипофракционированных режимов ЛТ способствует улучшению локального контроля за счет компенсации опухолевой пролиферации клеток, равной 0,6 Гр. Гипофракционированные режимы ЛТ имеют преимущества для здравоохранения. Использование данного метода позволяет: уменьшить сроки пребывания больных в стационаре, сократить время нетрудоспособности больных, увеличить оборот койки, снизить нагрузку на радиологическую аппаратуру, более эффективно использовать оборудование, увеличивая число пациенток, нуждающихся в радиотерапии, увеличить пропускную способность аппаратов. Сокращение времени лечения удобно для больных, получающих ЛТ в амбулаторных условиях. По мнению большинства радиологов, в лучевой терапии РМЖ произошел революционный прорыв благодаря гипофракционированным режимам. В связи с чем поиск оптимальных режимов ЛТ за счет разработки математических моделей для оценки вероятности лучевых повреждений нормальных тканей и локального контроля над опухолью для каждого индивидуального больного РМЖ является актуальным.

Материалы и методы. В ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ с 2000 по 2005 г. 333 пациентки с I–IIA стадиями РМЖ получили органосохраняющее лечение. Возраст больных колебался от 24 до 79 лет. Наибольшее число пациенток (63,0%) были старше 50 лет. РМЖ I стадии диагностировался у 50,8% больных, IIA стадии — у 49,2%. У 17% больных были выявлены метастазы в аксиллярные лимфатические узлы. У 69,4% больных опухоли локализовались в наружных квадрантах молочной железы, реже — во внутренних квадрантах (26,4%) и центральной части (4,2%). Всем больным были выполнены органосохраняющие операции. Больным с внутренней и центральной локализацией опухоли проводилась открытая биопсия парастернальных лимфатических узлов в I–IV межреберьях или торакоскопическая парастернальная лимфаденэктомия с последующим морфологическим исследованием препаратов, позволяющим исключить наличие метастазов в данной регионарной зоне. Благодаря использованию данных методик хирургического лечения всем больным с центральной и внутренней локализацией опухоли удалось избежать ЛТ на парастернальную зону. Более половины больных после радикальной резекции (209 — 62,8%) получили системную адъювантную химиотерапию по схемам FAC (126 — 37,9%) и CMF (83 — 24,9%). Всем пациенткам с положительным рецепторным статусом опухоли проводилась гормональная терапия тамоксифеном в течение 5 лет. Облучение молочной железы проводилось с латерального и медиального тангенциальных полей (> 20 см) фотонным пучком энергией 6–18 МэВ ЛТ на линейных ускорителях, генерирующих фотоны и электроны разных энергий. В объем облучения включалась оставшаяся после операции часть молочной железы. В зависимости от режима адъювантной ЛТ больные были распределены на 3 группы. В 1 группу вошли больные, получившие стандартный режим: РОД 2 Гр, 25 фракций за 5 нед., СОД 50 Гр;

во 2 группу — ускоренный гипофракционированный режим: РОД 3 Гр, 13 фракций за 2,5 нед., СОД 39 Гр (53 Гр LQED2); в третью группу — динамический режим фракционирования: РОД 5 Гр, 2 фракции с последующим снижением дозы до 2,5 Гр, 15 фракций, за 3,2 нед., СОД 47,5 Гр (63 Гр LQED2). На основании расчета по линейно-квадратичной модели (ЛКМ) контроля опухоли, ранних и поздних лучевых реакций, косметического эффекта нами был предложен ускоренный режим ЛТ: РОД 3 Гр, 13 фракций, СОД 39 Гр, который по всем параметрам должен превосходить стандартный режим фракционирования. Расчетные данные подтвердили полученные результаты лечения. В группе больных с гипофракционированным режимом ЛТ ни у одной пациентки не наблюдалось локального рецидива, в то время как в 1 и 3 группах локальные рецидивы выявлены у 0,9% больных. Отдаленные метастазы обнаружены у 27 больных (8,1%): в 1 группе — у 8 (2,4%) пациенток, во 2 группе — у 6 (1,8%) и в 3 — у 13 (3,9%). После гипофракционированной ЛТ отмечено сокращение времени до прогрессирования заболевания до 30 мес. В 1 и в 3 группах время до прогрессирования заболевания составило 39,9 мес. и 37,12 мес. соответственно. Получены достоверно высокие показатели 6-летней общей выживаемости у больных после гипофракционированной ЛТ (99,1%) по сравнению с показателями 6-летней общей выживаемости у больных после стандартного (91,1%) и динамического (94,5%) режимов фракционирования. Показатели 7-летней общей выживаемости у больных после ускоренного режима (97,9%) были также достоверно выше по сравнению с данными показателями после стандартного (89,7%) и динамического (90,15%) режимов ЛТ. У больных после гипофракционированного режима наблюдалось достоверное снижение ранних лучевых реакций до 22%. Отмечено снижение частоты поздних лучевых повреждений нормальных органов и тканей у больных, перенесших гипофракционированный режим фракционирования (35,7%) по сравнению со стандартным (42,8%) и динамическим (53,8%) режимами. Хорошие и отличные косметические результаты лечения получены у большинства 309 (92,9%) пациенток. Сравнительная оценка полученных результатов косметического эффекта в зависимости от режимов ЛТ не продемонстрировала существенных различий ($p=0,826$) в зависимости от методики ЛТ.

Заключение. Таким образом, разработанный и внедренный нами в клиническую практику ускоренный режим адъювантной ЛТ РОД 3 Гр, 13 фракций за 2,5 нед., СОД 39 Гр (53 Гр LQED2) представляет собой удачное сочетание параметров дозы за фракцию, продолжительности облучения и общей дозы. Характерной особенностью этого режима является повышение уровня контроля опухоли по сравнению со стандартной лучевой терапией, при этом существенно снижены ранние и поздние лучевые реакции. Данный режим фракционирования рекомендуется для дальнейшего использования в клинической практике. К настоящему времени опубликовано более 6,5 тыс. работ, посвященных гипофракционированной радиотерапии, в которых была продемонстрирована их безопасность и высокая эффективность. К наиболее значимым относятся четыре крупных рандомизированных исследования, включившие более 7 тыс. больных РМЖ (START pilot, START A, START B (UK), Ontario, Canadian). Во всех исследованиях применялись большие дозы за фракцию (2,66 Гр, 3 Гр, 3,2 Гр, 3,3 Гр) с компенсацией относительно низким радиобиологическим эквивалентом дозы. Все исследованные режимы имели те или иные преимущества над стандартным курсом лучевой терапии. Наилучшим по всем показателям был признан режим START B (РОД 2,66 Гр, 15 фракций за 3 нед., СОД

40 Гр), который в рекомендациях NCCN стал стандартом адъювантной ЛТ больных раком молочной железы. Проведенные нами расчеты по ЛКМ показали, что разработанный нами ускоренный гипофракционированный режим радиотерапии РОД 3 Гр, 13 фракций, за 2,5 нед., СОД 39 Гр подобен ускоренному гипофракционированному режиму РОД 2,66 Гр, 15 фракций за 3 нед., СОД 40 Гр (START B).

Клинические и молекулярно-генетические особенности пациентов с первичной глиобластомой и выживаемостью более трех лет

М.В. Мацко^{1,2,3,4}, Д.Е. Мацко^{1,2,3,4}, Н.М. Волков², А.Ю. Улитин¹, А.Г. Иевлева⁵, Е.Н. Имянитов⁵.

Место работы: ¹«РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» — филиал ФГБУ «Северо-Западный федеральный медицинский исследовательский центр имени В.А. Алмазова»; ²Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический); ³Санкт-Петербургский государственный университет; ⁴Санкт-Петербургский медико-социальный институт, ⁵ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия

Актуальность. Глиобластома (ГБ) — самая частая и злокачественная опухоль головного мозга у взрослых, которая ассоциируется с одной из худших показателей 5-летней выживаемости среди всех опухолей человека. Долгоживущие ГБ — редкий вариант течения данного заболевания, и согласно большинству исследований к ним относят больных, которые живут 3 года и более, что составляет от 2 до 11% от всех пациентов с первичной ГБ.

Цель. Провести сравнительный анализ клинических и молекулярно-генетических характеристик у пациентов с первичной ГБ с выживаемостью более 3-х лет и группой сравнения — с выживаемостью менее 3-х лет.

Материалы и методы. Проведено проспективное исследование с анализом клинических и молекулярно-генетических особенностей у 69 пациентов с первичной ГБ, которые наблюдались в РНХИ им. проф. А.Л. Поленова с 2009 г. Возраст больных составил от 27 до 74 лет, женщин было 38. Пациентов с первичной ГБ и выживаемостью более 3-х лет оказалось 11 (15,9%) от общего количества пациентов. После хирургического вмешательства выполнялось гистологическое и иммуногистохимическое (ИГХ) исследования для постановки морфологического диагноза. Одновременно с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР) в режиме реального времени выявляли частоту встречаемости мутаций в генах IDH1 и IDH2 (путем секвенирования экзона 4 в обоих генах), и уровни экспрессии генов MGMT (Об-метилгуанин-ДНК метилтрансфераза) и VEGF (сосудисто-эндотелиальный фактор роста). Для математической обработки полученных данных использовали программу SPSS Statistics 17.00.

Результаты. Среди клинических параметров у больных с трехгодичной выживаемостью и выше статистически достоверными были: молодой возраст пациентов ($p=0,002$); проведение повторной лучевой терапии/радиохирургии ($p<0,0001$) и повторной лекарственной терапии ($p=0,005$); положительный ответ на терапию ($p=0,004$, в группе долгоживущих ГБ полный ответ на лечение по данным МРТ с контрастным усилением наблюдался в 54,5% случаев vs 10,3% в группе контроля). Клинические признаки, которые не оказали статистически достоверного влияния на дли-

тельность выживаемости, были следующими: пол больных ($p=0,484$); неврологический статус по шкале Карновского ($p=0,322$); локализация опухоли ($p=0,078$); объем поражения/количество пораженных долей ($p=0,132$); число оперативных вмешательств ($p=0,278$); объем циторедукции ($p=0,073$). Из молекулярно-генетических показателей статистически достоверно влиял на время до прогрессирования низкий/средний уровень экспрессии гена MGMT ($p=0,013$) при сопутствующей терапии темозоломидом с отсутствием подобной зависимости от уровня экспрессии гена VEGF ($p=0,350$, он был преимущественно высоким в обеих группах) и наличия мутации в генах IDH1/2 ($p=0,287$, отсутствие зависимости было связано с малой частотой встречаемости данной аберрации в обеих группах). Статистически достоверная корреляция обнаружена между длительной выживаемостью и иммуногистохимической экспрессией антитела EGFR (p=0,034) и отсутствием таковой при окраске антителами Ki-67 и p53 ($p=0,327$ и $p=0,737$ соответственно).

Заключение. Для пациентов с выживаемостью свыше 3-х лет характерен более молодой возраст, наличие во всех случаях низкого/среднего уровня экспрессии гена MGMT при обязательной ХТ Темозоломидом и более интенсивная терапия после рецидива. Что касается радикальности удаления опухоли, то она не имела решающего значения для долгосрочности выживания у больных с первичной ГБ.

Новообразования головного мозга: регуляция ангиогенеза

Э.Е. Росторгуев¹, Е.М. Франциянц¹, Ю.А. Погорелова¹, Л.С. Козлова¹, Л.Д. Ткаля¹

Место работы: ¹Федеральное государственное бюджетное учреждение «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Министерства здравоохранения Российской Федерации

e-mail: super.gortom@ya.ru

Опухолевый рост относится к заболеваниям с патологическим ангиогенезом. Проблема лечения первичных и метастатических новообразований головного мозга остается нерешенной. Факторы семейства VEGF, помимо своих основных ангиогенных функций, выполняют важные медиаторные функции в иммунной системе. В опухолях головного мозга роль семейства VEGF не изучена.

Цель. Изучение уровня факторов ангио- и лимфангиогенеза в ткани глиобластом (ГлБл), метастазов (MTS) рака в головной мозг, менингиом и соответствующей перитуморальной зоны.

Методы. Изучены ткани опухоли и перитуморальной зоны: 22 больных с ГлБл, 14 больных с MTS рака молочной железы в мозг и 12 больных с менингиомами, средний возраст $39,2 \pm 4,8$ лет. Образцы получены при оперативном лечении. Методом ИФА определяли уровень: VEGF-A, VEGF-R1, VEGF-C, VEGF-R3. Статистика: сертифицированная программа Statistika 10. Достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента.

Результаты. Уровень VEGF-A в ткани ГлБл и MTS был выше, чем в менингиомах в 74,7 и 94,5 раза соответственно, VEGF-R1 — в 2,7 и 3,9 раза; коэффициент равновесия VEGF-A/VEGF-R1 был выше в 28,1 и 24,1 раза соответственно. Уровень VEGF-C и VEGF-R3 был повышен относительно менингиом только в ткани ГлБл в среднем в 1,7 раза. Коэффициент VEGF-C/VEGF-R3 был одинаков во всех исследуемых опухолях. В перитуморальной ткани ГлБл и MTS уровень VEGF-A был выше, чем в перитуморальной ткани менингиом

в 78,2 раза и 110,7 раз соответственно, а VEGF-R1 — только в перитуморальной ткани ГлБл в 5,5 раза. Коэффициент VEGF-A/VEGF-R1 был выше в 14,5 раза и 128,5 раза соответственно. Уровень VEGF-C в перитуморальной зоне был повышен относительно менингиом: при ГлБл — в 6,5 раза, при MTS — в 1,6 раза. Содержание VEGF-R3 во всех перитуморальных образцах не имело достоверных различий, но коэффициент VEGF-C/VEGF-R3 был выше в перитуморальной зоне Г в 9 раз, при MTS — в 2 раза.

Выводы. Относительно ткани доброкачественной менингиомы, в ткани ГлБл активирован ангио- и лимфангиогенез; в ткани MTS — ангиогенез. В перитуморальной ткани Гл, по сравнению с MTS, активнее протекает лимфангиогенез, а в перитуморальной ткани MTS — ангиогенез.

Кросс-поляризационная оптическая когерентная томография при глиальных опухолях головного мозга

К.С. Яшин¹, Л.Я. Кравец¹, Н.Д. Гладкова², Е.Б. Киселева², А.А. Моисеев³, Е.В. Губарькова², Г.В. Геликонов³, С.С. Кузнецов², Медяник

Место работы: ¹ФГБУ «Приволжский федеральный медицинский исследовательский центр» Минздрава России; ²ФГБОУ ВО «Нижегородская государственная медицинская академия» Минздрава России; ³ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт прикладной физики России e-mail: jashinmed@gmail.com

Радикальность оперативного вмешательства у пациентов с глиальными опухолями головного мозга достоверно коррелирует с продолжительностью жизни. Основным фактором, препятствующим радикальному удалению глиом, является инфильтративный рост опухоли вдоль волокон белого вещества. В настоящее время для определения границ опухолевого роста в нейроонкологии перспективными выглядят методы оптической диагностики, одним из которых является оптическая когерентная томография (ОКТ), основанная на использовании рассеянного низкоинтенсивного света ближнего инфракрасного диапазона и позволяющая получить изображения внутренней структуры ткани на глубину до 2 мм с разрешением до единиц микрон. Существенные различия в структурной организации опухолевой ткани и белого вещества могут быть определены при помощи ОКТ. В настоящее время активно разрабатываются различные системы для интраоперационного применения ОКТ, в том числе в виде специального модуля в составе операционного микроскопа.

В настоящем исследовании представлены результаты анализа ОКТ изображений глиальных опухолей различной степени злокачественности и белого вещества по краю опухолевой резекции на основании данных кросс-поляризационной ОКТ (КП ОКТ), которая формирует два вида изображений структуры ткани: (1) изображения в исходной поляризации (на основании обратного рассеяния света от всех элементов ткани), получение которых возможно в большинстве предложенных в настоящее время устройств для интраоперационной диагностики; (2) изображения в кросс-поляризации (на основании выделения обратно рассеянных волн, сменивших исходную поляризацию на ортогональную), на которых возможно дифференцировать элементы ткани, слабо визуализируемые или не визуализируемые на традиционных ОКТ изображениях.

Цель. исследовать возможности метода КП ОКТ в хирургии глиальных опухолей головного мозга для верификации границы опухолевого роста.

Материалы и методы. В исследование был включен материал операционных биопсий (ex vivo образцы) от 30 пациентов с глиомами различной степени злокачественности: Grade I-II — 8, Grade III — 7, Grade IV — 15 пациентов. На скоростном кросс-поляризационном оптическом когерентном томографе (Институт прикладной физики РАН (г. Нижний Новгород) от 176 биоптатов было получено и проанализировано 865 КП ОКТ изображений, среди которых были выделены изображения от глиальных опухолей и белого вещества по краю опухолевой резекции. Для выявления КП ОКТ критериев отличий сигнала от опухоли и белого вещества был разработан тест, включающий 100 (были включены изображения от образцов с типичной гистологической структурой, были исключены изображения с дефектами, а также от образцов с участками некроза и кровоизлияний больших размеров) КП ОКТ изображений из обеих групп для их визуальной оценки по следующим параметрам: (1) интенсивность сигнала вдоль изображения («интенсивный/неинтенсивный»); (2) скорость затухания сигнала («высокая/низкая»); (3) равномерность затухания сигнала вдоль нижней границы изображения («равномерны/неравномерный»); (4) наличие нескольких областей с разной интенсивностью сигнала («есть/нет»). Также, по предварительной оценке, был определен набор параметров ОКТ сигнала от белого вещества: (1) сигнал интенсивный; (2) скоростью затухания низкая; (3) затухание равномерное; (4) область свечения без участков с различной интенсивностью; и опухолевой ткани: (1) сигнал неинтенсивный; (2) скорость затухания может варьировать, что создает (3) неравномерность сигнала при затухании; (4) имеются участки с различной интенсивностью. Далее независимому эксперту были представлены указанные критерии с подробным их описанием и предложено пройти тест, а именно: (1) дать характеристику каждого изображения по предложенным параметрам, (2) определить тип ткани «опухоль/белое вещество». Статистическая обработка результатов с определением связи между параметрами сигнала и морфологией образца с расчетом коэффициентов ассоциации Юла (Q) и Ф была проведена в программе IBM SPSS Statistics 20. Связь считается подтвержденной, если коэффициент Юла $Q > 0,3$, а коэффициент ассоциации $\Phi \geq 0,5$. При $Q (\Phi) \approx 1$ — сопряженность сильная; $Q (\Phi) \approx 0,5$ — сопряженность слабая; $Q (\Phi) \approx 0$ — сопряженность отсутствует. Для определения возможности метода КП ОКТ выявлять тип ткани «опухоль/белое вещество» по визуальным критериям были рассчитаны стандартные диагностические параметры: чувствительность, специфичности, диагностическая точность.

Результаты. Коэффициенты Q и Ф составили для исходной и кросс-поляризации, соответственно: (1) интенсивность сигнала ([0,688; 0,378]; [0,651; 0,357]); (2) скорость затухания сигнала ([0,412; 0,171]; [-0,360; -0,176]); (3) равномерность затухания сигнала ([0,232; 0,160]; [0,518; 0,265]); (4) наличие областей с разной интенсивностью сигнала ([0,774; 0,429]; [0,457; 0,243]). Среди всех опухолей чувствительность и специфичность КП ОКТ метода по данным визуальной оценки составили 91% и 87% соответственно, а диагностическая точность — 89%. По данным ROC-анализа площадь под кривой (AUC) составила $0,896 \pm 0,036$. Отношения правдоподобия положительного и отрицательного результатов теста составили 7 и 0,1 соответственно.

Заключение. Кросс-поляризационная оптическая когерентная томография имеет высокий потенциал для интраоперационного использования в ходе хирургических вмешательств по поводу глиом для уточнения границ опухолевого роста. На основании представленных критериев

может быть проведена дифференциальная диагностика между опухолевой тканью и белым веществом по краю опухолевой резекции в ходе нейрохирургических вмешательств. Среди критериев ОКТ-сигнала достоверную сопряженность с гистологическим строением изучаемой ткани имеют следующие: в исходной поляризации — интенсивность сигнала и наличие областей с разной интенсивностью; в кросс-поляризации — интенсивность сигнала и равномерность его затухания сигнала.

Появление углеводных молекул гепарансульфата в клетках глиобластомы как фактор негативного прогноза течения заболевания

Г.М. Казанская^{1,2}, А.М. Волков², А.Ю. Цидулко¹, Р.С. Киселев³, А.В. Суховских^{1,2}, Д.В. Костромская², В.В. Кобозев², А.С. Гайтан^{3,4}, С.В. Айдагулова^{1,2}, А.Л. Кривошапкин^{3,4}, Э.В. Григорьева¹

Место работы: ¹ФГБНУ Научно-исследовательский институт молекулярной биологии и биофизики, Новосибирск; ²ФГБУ ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина, Новосибирск; ³Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск; ⁴Европейский медицинский центр, Москва

e-mail: g_kazanskaya@meshalkin.ru

Введение. Глиобlastома остается одним из самых смертельных типов опухолей, выбор терапии для которой сильно ограничен, а отсутствие прогностических маркеров не позволяет оптимизировать существующие схемы лечения. Наряду с потенциальными биомаркерами белковой природы перспективными маркерами также могут быть и углеводные молекулы гликозаминогликанов (хондроитинсульфат, гепарансульфат), составляющие основу ВКМ ткани головного мозга.

Цель. Определение содержания гепарансульфатов (ГС) в нормальной и опухолевой ткани головного мозга и изучение их взаимосвязи с общей и безрецидивной выживаемостью пациентов с глиобlastомой.

Материалы и методы. Исследование проводили на клинических образцах глиобlastомы человека (n=41). Содержание и локализацию ГС в образцах определяли методом иммуногистохимического окрашивания с использованием антител на углеводные молекулы ГС, количественную оценку проводили на основе метода дифференциальной интенсивности сигнала (0, 1+, 2+, or 3+) и программного обеспечения ZENblue (Carl Zeiss). Для сопоставления полученных результатов с клиническими данными использовали мультивариативный анализ и графики Каплан-Мейер.

Результаты. В глиальных клетках нормальной ткани головного мозга ГС практически не экспрессируется, однако клетки глиобlastомы показывали выраженное окрашивание на ГС (хотя при этом была отмечена высокая межопухолевая и внутриопухолевая гетерогенность позитивного сигнала, который варьировал от 0 до 3+ в пределах одной и той же опухоли). Присутствие ГС в опухолях было связано не с определенным типом клеток, а скорее с функциональными зонами ткани опухоли (максимальное содержание ГС определялась в железисто-подобных структурах и не границе с некротическими очагами). ГС-позитивные опухоли не были ассоциированы с такими клиническими признаками, как первичная/вторичная опухоль, степень ее резекции, возраст или пол, но проявляли сильную ассоциацию с безрецидивным выживанием пациентов (p<0,05). Сравнительный анализ содержания

ГС в тканях исходной и рецидивирующей опухоли одного и того же пациента (6 пар образцов) показал дальнейшее повышение содержания ГС в рецидивирующих опухолях по сравнению с первоначальной опухолью.

Заключение. Накопление гепарансульфата в клетках глиобlastомы может являться молекулярным маркером высокой вероятности рецидива заболевания, который может быть использован при определении стратегии лечения пациентов с глиобlastомой.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 16-15-10243).

Общая выживаемость пациентов с метастазами в головной мозг после радиохирургического лечения

С.М. Банов^{2,1}, А.В. Голанов¹, Е.Р. Ветлова¹, И.К. Осинцев², С.А. Маряшев^{1,2}, А.А. Дургарян¹

Место работы: ¹ФГБУ ННПЦ нейрохирургии им. ак. Н.Н. Бурденко, Москва; ²Центр Гамма Нож, 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. Течение заболевания у пациентов с МГМ носит в большинстве случаев агрессивный характер. Прогноз у пациентов с МГМ остается плохим: медиана общей выживаемости не превышает одного месяца без лечения. В настоящем исследовании проведен анализ результатов лечения пациентов с МГМ, получивших радиохирургическое лечение на аппарате Гамма нож (РХ) в самостоятельном варианте лечения.

Цель. Изучение показателей общей выживаемости и частоты интракраниальных рецидивов у пациентов с метастазами в головной мозг после проведения радиохирургического лечения в самостоятельном варианте лечения.

Материал и методы. Проведен анализ результатов лечения 582 пациентов с метастазами в головной мозг (249 мужчин и 333 женщины), которые получили РХ на аппарате Гамма нож. Первичный онкологический диагноз был представлен немелкоклеточным раком легкого, раком молочной железы, меланомой, раком почки и колоректальным раком у 163, 164, 123, 89 и 43 пациентов соответственно. У 251 пациента (43,1%) были множественные (≥5 очагов) МГМ. Медиана суммарного объема и количества МГМ составила 5,2 см³ (интервал 0,09–56,6) и 4 (интервал 1–39) соответственно. Средняя краевая доза радиации была 21 Гр (диапазон 15–24 Гр). Проведена оценка влияния на общую выживаемость следующих клинических факторов: возраст (≤50 лет/>50 лет), числа МГМ (≥4/≤3), суммарного объема МГМ (≤5 см³/>5 см³), морфологии первичной опухоли, индекса Карновского (≥80/≤70) и экстракраниальных метастазов («да»/«нет»).

Результаты. Общая выживаемость пациентов в целом по группе на сроке 12 и 24 месяцев составила 43,0% и 25,1% соответственно. Медиана общей выживаемости после РХ составила 9,9 месяцев (95% ДИ 8,6–11,4). В многофакторном анализе наличие рака молочной железы (ОР=0,54, p=0,02), число МГМ ≥5 (ОР=1,97; p=0,0021), индекс Карновского ≥80 (ОР=0,49, p<0,0001), возраст ≤50 лет (ОР=0,67, p=0,043) и отсутствие экстракраниальных метастазов (ОР=0,52, p=0,015) ассоциированы с общей выживаемостью.

Выводы. Проведение радиохирургии у пациентов с МГМ обеспечивает медиану общей выживаемости 9,9 месяцев.

Наличие рака молочной железы, хороший функциональный статус, ограниченные (≤ 4 очага) МГМ, возраст ≤ 50 лет и отсутствие экстракраниальных метастазов являются предикторами лучшей выживаемости.

Участие системы глутатион — глутаредоксин в регуляции пролиферации опухолевых клеток линии MCF-7 при индуцированном росковитином окислительном стрессе

Е.В. Шахристова¹, Е.А. Степовая¹, О.Л. Носарева¹, Е.В. Рудиков¹

Место работы: ФГБОУ ВО Сибирский государственный медицинский университет Минздрава России, г. Томск
e-mail: shaxristova@yandex.ru

В настоящее время фундаментальные исследования, проводимые в области молекулярно-клеточных взаимодействий, позволяют выявить молекулярные механизмы развития различных социально-значимых заболеваний, в том числе злокачественных новообразований. Изучение молекулярных механизмов опухолевого роста, сопровождающейся активной пролиферацией трансформированных клеток, дисрегуляцией апоптоза на фоне развития окислительного стресса, является одним из приоритетных направлений трансляционной медицины.

Цель. Установление роли глутатиона и глутаредоксина в регуляции пролиферации опухолевых клеток линии MCF-7 при индуцированном росковитином окислительном стрессе.

Материалы и методы. В исследованиях была использована культура клеток линии MCF-7 (эпителиоподобная аденокарцинома молочной железы человека), полученная из Российской коллекции клеточных культур Института цитологии РАН. Опухолевые клетки культивировали адгезионным методом в полной питательной среде, содержащей 90% EMEM, 10% эмбриональной телячьей сыворотки, 1% заменимых аминокислот, 10 мкг/мл бычьего инсулина, 0,3 мкг/мл L-глутамина и 100 мкг/мл гентамицина. Клетки аденокарциномы молочной железы культивировали в течение 18 ч при 37°C и 5% CO₂ в присутствии и отсутствии росковитина (ROSC («Sigma-Aldrich», США), ингибитор циклинзависимых протеинкиназ) в конечной концентрации 20 мкМ. Оценку распределения опухолевых клеток по фазам клеточного цикла проводили методом проточной цитофлуориметрии по протоколу Cycle Test Plus («Becton Dickinson», США). Продукцию активных форм кислорода (АФК), представленных перекисными группировками гидро- и липопероксидов, в культуре клеток линии MCF-7 оценивали с использованием флуоресцентного зонда 2,7-дихлорфлуоресцеиндиацетата на проточном лазерном цитометре «BD FaCSCanto II» («Becton Dickinson», США). Концентрацию восстановленной (GSH) и окисленной (GSSG) форм глутатиона в клетках линии MCF-7 оценивали методом, основанном на способности GSH взаимодействовать с 5,5-дитиобис-2-нитробензойной кислотой с образованием тионитрофенольного аниона, имеющего характерный максимум поглощения при длине волны 412 нм. Для определения GSSG пробы предварительно инкубировали с блокатором SH-групп — 2-винилпиридином. Методом вестерн-блоттинга с использованием моноклональных антител («Abcam», США) определяли внутриклеточное содержание глутаредоксина по протоколу фирмы-производителя. Расчет содержания исследуемого белка проводили относительно концентрации референсного протеина β -актина. Результаты выражали

в виде медианы (Me) и квартилей (Q1-Q3). Достоверность различий выборок оценивали непараметрическим критерием Манна-Уитни при уровне значимости $p < 0,01$.

Результаты. Культивирование клеток линии MCF-7 в присутствии ROSC способствовало снижению прогрессии фаз клеточного цикла, что выражалось в уменьшении количества опухолевых клеток в 1,4 раза ($p < 0,01$) в G0/G1 фазах и в 2,5 раза ($p < 0,01$) в G2/M фазах по сравнению с соответствующими показателями в интактной культуре, составившими 56,37 (55,89—56,57)% и 7,92 (5,82—10,11)% соответственно. Остановка клеточного цикла в G2/M фазах при действии ROSC сопровождалась активацией окислительного стресса в клетках линии MCF-7 с увеличением генерации АФК в 1,6 раза ($p < 0,01$) по сравнению со значениями показателя в интактной культуре (0,81 (0,80—0,83) у.е.). Ведущую роль в защите клеток от окислительного стресса и поддержании редокс-гомеостаза играет система глутатиона, включающая глутатион и глутатионзависимые ферменты, в частности глутаредоксин. Поскольку АФК способны повреждать макромолекулы клеток, в том числе белки-регуляторы пролиферации, в опухолевых клетках при действии ROSC нами зарегистрировано снижение концентрации GSH в 1,8 ($p < 0,05$) раз по сравнению с интактной культурой, который может использоваться в качестве кофермента в ферментативных реакциях взаимодействия с гидро- и липопероксидами. Отсутствие ожидаемого увеличения содержания GSSG в клетках линии MCF-7 при росковитин-индуцированном окислительном стрессе, может быть следствием глутатионилирования свободных SH — групп аминокислотных остатков в составе редокс-регулируемых белков. Также нами установлено увеличение содержания глутаредоксина в 1,3 раза ($p < 0,01$) в клетках линии MCF-7 при действии ROSC в ответ на индукцию окислительного стресса. Глутаредоксин, катализируя процесс деглутатионилирования, модулирует активность транскрипционных факторов NF- κ B, Nrf2 и AP-1, под контролем которых находятся участки генов, кодирующих ключевые белки антиоксидантной системы, в том числе ферменты синтеза и метаболизма глутатиона. Поскольку глутатионилирование/деглутатионилирование белков при действии ROSC способно приводить к конформационным изменениям структуры белковых молекул, в том числе циклинзависимых протеинкиназ, что может привести к нарушению выполняемых ими функций и остановке пролиферации опухолевых клеток линии MCF-7.

Заключение. Таким образом, остановка пролиферации клеток линии MCF-7 в G2/M фазах клеточного цикла при действии росковитина обусловлена не только механизмом конкурентного ингибирования циклинзависимых протеинкиназ, но и индукцией окислительного стресса. Нами установлено, что индукция росковитином окислительного стресса в опухолевых клетках линии MCF-7 способствовала глутатионилированию/деглутатионилированию белков, изменению их структуры и функций, что ведет к нарушению прогрессии фаз клеточного цикла, указывая на возможность регуляции пролиферации через модуляцию функциональных свойств редокс-зависимых протеинов клетки с помощью системы глутатион — глутаредоксин. Полученные результаты в дальнейшем могут быть использованы для разработки подходов таргетной терапии опухолей молочной железы. Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (гуманитарные и общественные науки) в рамках научного проекта № 17-36-01029.

Визуализация злокачественных фиброно-эпителиальных опухолей в эксперименте с помощью комплекса Mn (II) с димеркаптоянтарной кислотой как парамагнитного препарата для контрастного усиления МР-томографии

В.Ю. Усов^{1,2}, М.Л. Белянин², А.Ю. Коваленко³, А.И. Безлепки¹, Е.Л. Чойнзенов¹, В.Д. Филимонов²

Место работы: ¹Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской Академии наук, Томск; ²Национальный исследовательский Томский политехнический университет, Томск; ³Сибирский государственный медицинский университет, Томск
e-mail: mritomsk@yandex.ru

Цель. Мы попытались разработать парамагнитный контраст для визуализации опухолей без риска высвобождения гадолиния на основе комплекса Mn-димеркаптоянтарной кислоты (ДМСА) и изучили накопление его у животных с фиброно-эпителиальными опухолями носоглотки.

Материалы и методы. Комплекс Mn-ДМСА был получен по нанопорошковой технологии из оксида марганца (II) и димеркатосукцината с получением в итоге 0,5М раствора Mn-ДМСА при pH=6,5–7,2, при этом избыток ДМСА составлял 0,5–0,9%. Препарат Mn-ДМСА вводился внутривенно медленно животным (5 кошек и 4 собаки, все — ветеринарные пациенты с опухолями носоглотки) как 0,05 мл 0,5М раствора на 1 кг веса тела. МРТ в T1-взв. спин-эхо режиме проводилась при TR=500 мс, TE=15 мс срезами по 2–2,5 мм, в матрицу 256×256, при поле зрения 200×200 мм. Поглощение оценивалось визуально как изменение в интенсивности T1-взв. спин-эхо сканов МРТ и с расчетом индекса усиления (ИУ) T1-взв. МРТ как отношение интенсивности на элемент изображения: ИУ= (Средн. Инт. T1-взв. МРТ) Mn-ДМСА/(Средн. Инт. T1-взв. МРТ) исходн. У трех животных оценивалась кинетика поглощения контрастного препарата в опухоли в течение 12–15 мин с ежеминутной записью T1-взв. спин-эхо МР-томосрезом и взятием проб крови, с расчетом констант поглощения из крови в опухоль по Гьедде-Рутланду-Патлаку.

Результаты. Релаксивность R1 для комплекса Mn-ДМСА составила 3,21/(с*мм). Визуально на T1-взв. МРТ в спин-эхо режиме во всех случаях Mn-ДМСА вызывал усиление интенсивности изображения опухоли в целом, наиболее интенсивно в периферических отделах и в меньшей степени — в центральных неперифурируемых отделах. ИУ превышали 1,29 для периферических отделов опухолей во всех случаях (в среднем ИУ=1,62±0,12), при лишь ИУ=1,23±0,07 в центральных участках. Нормальные мышцы практически не накапливали Mn-ДМСА при ИУ=1,07±0,03. Константа скорости диффузии из крови в ткань ккровь—ткань была <0,12 мл/мин/100 г ткани для неопухолевых структур и >0,24 мл/мин/100 г ткани в васкуляризированных отделах опухоли, с медленной обратной диффузией, и ткань—кровь < 0,04 мл/мин/100 г ткани.

Заключение. Mn-ДМСА обеспечивает достоверное усиление фиброно-слизистых опухолей в T1-взв. спин-эхо режиме МР-томографии, не проявляет определяемых токсических и физиологических эффектов. Комплекс Mn-ДМСА обоснованно предполагать в качестве основы для дальнейшей разработки парамагнитного контрастного препарата для визуализации злокачественных новообразований.

Альтернативная система кровоснабжения опухоли

А.А. Вартанян¹

Место работы: ¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ
e-mail: zhivotov57@mail.ru

Введение. По данным ряда клинических испытаний антиангиогенные препараты достоверно увеличивают общую выживаемость онкологических больных. В то же время накапливаются данные, свидетельствующие о том, что не все опухоли отвечают на анти-VEGF терапию. Одной из причин выживаемости опухолевых клеток в условиях блокирования ангиогенеза может быть гетерогенность кровеносных сосудов. Формирование васкулярных каналов опухолевыми клетками (ОК) в отсутствие эндотелиальных клеток (ЭК) и фибробластов получило название васкулогенная мимикрия (ВМ). Целью данной работы явилось исследование молекулярных детерминант опухолевой клетки, позволяющей ей формировать васкулярные каналы.

Методы. В работе были использованы 2D- и 3D- культивирование клеток, формирование сосулисто-подобных структур (СПС) на Матригеле, ИГХ, ИЦХ, нокадаун гена, электрофорез и Вестерн блот, проточная цитофлуориметрия.

Результаты. Впервые в опухолевом материале больных светлоклеточным раком почки обнаружены васкулярные каналы, выстланные ОК.

Двойное окрашивание анти-CD31 антителами и PAS-реагентом наглядно продемонстрировало сайты сообщения сосудов, выстланных ЭК и ОК. Обнаружена высокая статистическая корреляция между появлением в опухоли ВМ и безрецидивным выживанием больных (p=0,05, $\chi^2=7,813$).

Использование нейтрализующих антител к VEGFR1, нокадаун VEGFR1, далее использование ингибиторов к предполагаемому нами адапторному белку — PKC — нокадаун двух его изоформ, подтверждение полученных результатов в экспериментальной модели опухоли позволило идентифицировать ранее не описанный в литературе сигнальный путь VEGFA/VEGFR1/PKC α , участвующий в кровоснабжении опухоли. В условиях анти-Notch терапии активируется альтернативное, независимое от эндотелия кровоснабжение опухоли — ВМ.

При этом в опухоли значительно увеличивается экспрессия маркеров метастазирования MMP-2 и VEGFR1, что свидетельствует о прогрессии опухоли в более агрессивный фенотип. Методом последовательного повышения дозы аранозы, направленного на утрату клетками программы клеточной гибели, была создана модельная клеточная линия меланомы, резистентная к аранозе.

Комбинирование ДНК-повреждающих агентов с нецитотоксическими концентрациями ЛХС1269, низкомолекулярного ингибитора ВМ, восстанавливает чувствительность резистентных клеток к апоптозу. Мезенхимальные стволовые клетки (МСК) при неконтактном культивировании с клетками меланомы приобретают некоторые характеристики ЭК и формируют СПС. Иницирует процесс формирования СПС VEGFA. Обучение МСК про.

Оценка эффективности ингибитора танкиразы как потенциального противоопухолевого средства для терапии колоректального рака

Я.А. Иваненков⁴, С.М. Ярцева^{1,4}, С.В. Леонов², А.Г. Мажуга⁴, А.С. Ерофеев^{1,4}, М.С. Веселов², Е.О. Игнатова³, Е.М. Трещалина³, П.В. Горелкин^{1,4}, А.Г. Шахбазян^{1,2}, Ш. Краусс⁵

Место работы: ¹ООО «Медицинские Нанотехнологии», г. Москва; ²Московский физико-технический институт

(государственный университет), г. Москва; ³ФГБУ «Российский онкологический научный центр имени Н. Н. Блохина», г. Москва; ⁴МГУ им. М. В. Ломоносова
e-mail: as@rcbio.ru

Введение. Гиперактивация Wnt-каскада встречается в широком спектре опухолей и ведет к усилению пролиферации, метастазированию и появлению у раковых клеток устойчивости к апоптозу. Танкираз — сигнальный белок семейства PARP, одна из основных биомаркеров в сигнальном Wnt. Ингибирование танкираз влияет на метаболизм раковых клеток и замедляет рост чувствительных опухолей — в первую очередь колоректальном раке с мутациями APC и KRAS, а также немелкоклеточном раке легких и других.

Цель. Доклиническая оценка эффективности потенциального противоопухолевого лекарственного средства на основе ингибитора танкираз.

Материалы и методы. Для оценки эффективности и специфичности воздействия было проведено исследование на панели белков семейства PARP и 320 киназ человека. Была исследована активность соединения на панели цитохромов и проведена оценка метаболической стабильности на клетках человеческих гепатоцитов и микросомах печени.

Исследования противораковой эффективности ингибитора танкираз *in vivo* были проведены на подкожных ксенографтах лимфолейкоза P388 и колоректального рака человека COLO320-DM у иммунодефицитных мышей BDF 1 [DBA2×C57Bl6j] (30 особей) и balb/c nude (34 особи) разведения ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина». Ингибитор танкираз вводили мышам 10-кратно на 2—11 сутки после трансплантации.

Результаты. В тестах *in vitro* была отмечена высокая активность в отношении танкираз (биохимическая IC₅₀=6,3 nM, в клеточных моделях HEK293 IC₅₀=19 nM, SW480 IC₅₀=70 nM) и отсутствие ингибирования других белков семейства PARP (>10 мкМ). Исследование селективности соединения на панели 320 киназ в концентрации 10 мкМ показало лишь 4 киназы с >50% ингибированием (CLK2, MELK, PRKG1 и TSF1) и ни одной киназы с >90% ингибированием. Среди протестированных цитохромов P450 соединение ингибировало активность изоформ 3A4 и 2C9; в отношении изоформ CYP2C19, CYP1A и CYP2D6 активности не обнаружено (>25 мкМ).

In vivo, ингибитор танкираз показал торможение роста опухоли на 60% (p<0,05) при дозе 30 мг/кг на модели P388. На модели COLO320-DM при дозе 30 мг/кг ингибитор танкираз также показал длительное (9 дней после окончания лечения) ингибирование роста опухоли на 63% (p<0,05).

Заключение. Описанные результаты, а также результаты изучения общей и специфической токсичности, полученные в более поздних работах, позволяют продолжить доклиническое и/или начать клиническое изучение возможностей применения разработанного соединения в качестве противоопухолевого препарата.

В чем различие публикуемых данных диагностики злокачественных новообразований по данным официальной отчетности и баз данных раковых регистров России, работающих по международным стандартам

В. М. Мерабишвили¹

Место работы: ¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России
e-mail: bogdanova.k@mail.ru

Введение. В настоящее время в России только 8 административных территорий (работающих по нашим программам) осуществляют расчеты показателей наблюдаемой и относительной выживаемости. Никакой 5-летней выживаемости онкологических больных в среднем по России не существует. Контингенты больных, состоящие под наблюдением 5 и более лет, и это к показателю выживаемости отношения не имеет. Численность контингентов онкологических больных, официально составляющая более 3,4 миллионов, в большой степени — «мертвые души», что видно при анализе баз данных раковых регистров.

Цель. Провести сравнение показателей удельного веса ранних стадий по формам государственной отчетности и баз данных раковых регистров, работающих по программам лаборатории онкологической статистики НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова и ООО «Новел».

Материалы и методы. Материалами исследования явились формы государственной отчетности и базы данных раковых регистров (БД ПРР). Использованы стандартные методы статистического анализа.

Результаты. Исследование показало, что все больший разрыв происходит при сравнении некоторых аналитических показателей с данными выживаемости онкологических больных. Административное давление на районных и областных онкологов приводит к тому, что, опасаясь выговоров и лишения квартальных премий, онкологи вынуждены подавать наверх искаженные данные, прежде всего, об удельном весе больных, выявленных в ранней стадии развития болезни, числе больных, выявленных активно, одногодичной летальности.

Представляем сравнительные данные в целом по России и некоторым ее административным территориям в сравнении с итогами расчета показателей выживаемости по 3 административным территориям СЗФО и ряда других административных территорий России, работающих по нашим программам. Для исследования использованы материалы государственных форм отчетности (ф. № 7,35) и реальные данные БД ПРР с расчетами выживаемости по ряду административных территорий. Официальные данные (государственной отчетности за 2016 год) свидетельствуют, что в среднем по России удельный вес ранних стадий превысил 50% и составил 54,7% (в некоторых территориях он был выше, вплоть до 65%). Сравнив эти данные с уровнем 5-летней выживаемости по доступным нам крупным административным территориям, мы могли бы ожидать уровень 5-летней выживаемости больных с I стадией заболевания не менее 90% (учитывая возможные другие причины смерти) и 80% со II-ой стадией). Но ни по одной из отобранных для сравнения административных территорий, мы такие результаты не получили.

Выводы. Таким образом, установлено, что удельный вес ранних стадий ЗНО, представляемый по итогам деятельности территориальных служб организации онкологической помощи больным, значительно превышает ее реальное состояние, как и численность контингентов.

Некоторые результаты апробации метода психологической реабилитации онкологических пациентов в НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова

М. В. Вагайцева¹, К. О. Кондратьева¹, В. А. Чулкова¹, Т. Ю. Семиглазова¹, А. П. Карицкий¹

Место работы: ¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения РФ
e-mail: cris.condratiewa@yandex.ru

Общепризнанно сегодня, что онкологическое заболевание сопровождается серьезной психологической травмой для пациента. В НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова более сорока лет предоставляется профессиональная психологическая помощь для пациентов и членов их семей. Работа клинических психологов построена на сочетании индивидуальных психотерапевтических консультаций и групповой работы. Целью исследования является разработка программы психологической реабилитации онкологических больных на ранних этапах заболевания.

Материалы и методы. В исследовании приняло участие 20 пациентов: группа активного воздействия (10 пациентов), группа неактивного воздействия (10 пациентов). Психологическое состояние оценивалось с помощью следующих методик: Symptom Chek List-90-Revised, ИТТ, ШАС, ЛД, ССП, Методика А. Эллиса и EORTC-QLQ-C 30.

Результаты. По результатам исследования выявлено значимое различие между показателями «качество жизни» в группе активного воздействия и группе сравнения: у пациентов, принимавших участие в программе реабилитации, наблюдается улучшение качества жизни (в среднем на 3 пункта по каждому показателю), в то время как в группе сравнения качество жизни незначительно ухудшается по некоторым параметрам (7 пациентов отмечают ухудшение «физического», «познавательного», «ролевого» параметров качества жизни в среднем на 2 пункта). По результатам интегративного теста тревожности, у пациентов группы активного воздействия значительно снижается «фобический компонент тревожности» (— 1,2 в среднем по группе), «тревожная оценка перспективы» (— 1,0 в среднем по группе) и «эмоциональный дискомфорт» (— 0,9 в среднем по группе). У пациентов группы сравнения, по результатам повторного тестирования, уровень тревожности по шкалам «эмоциональный дискомфорт», «астенический компонент тревожности», «тревожная оценка перспективы» значительно увеличивается (2,6 в среднем на группу). При этом по шкале «фобический компонент» в группе сравнения, как и в группе активного воздействия, наблюдается снижение тревожности (— 0,5 в среднем по группе), что может говорить о спонтанной разрядке тревожно-фобических реакций пациента в ситуации болезни.

Заключение. 1. Психотерапевтическое воздействие на ранних этапах онкологического заболевания позволяет выявить и нивелировать острые эмоциональные реакции; является профилактикой ПТСР/ПТР в отдаленном периоде. 2. Пациенты, получившие психотерапевтическую поддержку на ранних этапах заболевания, демонстрируют адаптивное поведение и высокий уровень комплаенса.

Эмоциональное выгорание врачей-онкологов и среднего медицинского персонала онкологического диспансера

Я.А. Копытина¹

Место работы: ¹ГУЗ ООД №2

e-mail: kopitinaya@ood2.ru

Проблема эмоционального выгорания у медиков затрагивается разными авторами как в контексте личностной деструкции, так и с точки зрения профессиональной эффективности. На специалистов-медиков возлагается большая ответственность за жизнь и здоровье человека. Врачи-онкологи и средний медицинский персонал отделений онкологии — люди в высокой степени подверженные этому синдрому. Данный

факт свидетельствует о необходимости постоянной работы по диагностике и профилактике синдрома эмоционального выгорания в каждом конкретном лечебном учреждении. Задачи исследования: проанализировать синдром эмоционального выгорания врачей и среднего медицинского персонала в зависимости от образования, интенсивности взаимодействия с пациентами, стажа работы; выявить ресурсы для построения работы по профилактике СЭВ.

Материалы и методы. В исследовании приняли участие 70 респондентов различных отделений онкологического диспансера (23 человека — средний медперсонал, 47 человек — врачи). Наиболее многочисленной в нашем исследовании оказалась группа врачей с существенным медицинским стажем (свыше 10 лет). Для диагностики уровня эмоционального выгорания использовалась методика диагностики уровня «Эмоционального выгорания» В.В. Бойко. Для анализа отношения медиков к синдрому эмоционального выгорания и выявления основных инструментов, используемых респондентами в профилактике данного явления, использовалась специально разработанная анкета. Математическая обработка данных осуществлялась с помощью программы SPSS.

Результаты. Абсолютное большинство исследуемых медиков показали приемлемый уровень показателя напряжения. Однако 4 человека имеют результаты, указывающие на острый период данной фазы эмоционального напряжения. Среди врачей показатели «общего напряжения» выше, в том числе и по доле респондентов, которые в данный момент находятся в состоянии стресса. Анализ выраженности структурных компонентов фазы напряжения показал, что наиболее значимый «вклад» вносят переживание медиками психотравмирующих обстоятельств. На втором месте по значимости — симптомы тревоги и депрессии. Завышенные показатели, указывающие на сформированность фазы резистенции, выявлены у 14 человек, что составляет 20% от общего числа исследуемых специалистов (3 человека — средний медицинский персонал, 11 человек — врачи). Таким образом, можно сказать, что проявления фазы резистенции эмоционального выгорания более характерны для врачей клиники, чем для медсестер. Наиболее ярким признаком сформированности фазы резистентности для исследуемой группы медиков является симптом «неадекватное избирательное эмоциональное реагирование». Проявляется это в том, что профессионал перестает улавливать разницу между двумя принципиально отличающимися явлениями: экономичное проявление эмоций и неадекватное избирательное эмоциональное реагирование. При этом специалисту чаще всего кажется, будто он поступает допустимым образом. Однако пациент фиксирует иное — эмоциональную черствость, неучтивость, равнодушие. Анализ показателей исследуемых медиков по шкале «истощение» показал относительное сходство результатов для врачей и медсестер. В фазе эмоционального истощения в исследуемой группе находится 8 медиков: 3 человека — это медсестры, 5 человек — врачи. Проявления синдрома не связаны с общим медицинским стажем исследуемых. А вот со стажем работы в текущей должности и в одном и том же лечебном учреждении определенная зависимость выявлена. Чем дольше медик работает в данной клинике без смены должности, тем более вероятны у него проявления общего напряжения (коэффициент корреляции Пирсона = 0,752**). Сами медики факт эмоционального выгорания воспринимают в целом как часть профессии. 34% считают, что факт и проявления эмоционального выгорания не важны, если речь идет о профессионале. Среди врачей данного мнения придерживаются 18 человек, среди среднего медицинского

персонала — 6 человек. 18% считают, что медиков без проявлений эмоционального выгорания просто не бывает (норма для данной профессии). При анализе субъективных оценок специалистами собственной рабочей нагрузки мы выявили следующую зависимость: чем больше времени в структуре рабочего дня занимает непосредственное общение с пациентами, тем чаще специалисты отмечают, что подвергаются перегрузкам (коэффициент корреляции Пирсона = 0,286*). Одной из задач нашего исследования был поиск ресурсов для профилактики и борьбы с проявлениями синдрома эмоционального выгорания. Среди значимых факторов, повышающих работоспособность, значительная часть специалистов указали на важность понимающего («человечного») руководителя. Причем, чем больше медицинский стаж специалиста, тем значимее для него критерий личностного отношения со стороны руководителя (корреляция Пирсона 0,425**). Четко сформулированные задачи являются дополнительным фактором, способствующим повышению общей работоспособности, и могут выступать фактором профилактики проявлений синдрома для абсолютного большинства врачей (100%) и значительной части среднего медицинского персонала (40%). Финансовые поощрения, как дополнительный фактор мотивации и повышения работоспособности, указали многие респонденты, однако особо значимым этот инструмент является для медиков в возрасте от 31 до 50 лет. Значительное число медиков отметили, что обучающие проекты могут стать одним из инструментов профилактики эмоционального выгорания. Ответ «конечно» или «возможно» выбрали 65% специалистов. Однако стоит отметить, что 5 человек из участников исследования выбрали вариант ответа «обучение — это дополнительное обременение». Таким образом, можно сделать вывод, что обучение как инструмент в работе по профилактике синдрома эмоционального выгорания должен применяться строго индивидуально. В противном случае дополнительное обучение может дать обратный эффект.

Заключение. Проведенное исследование показало актуальность проблемы эмоционального выгорания для всех категорий медицинских работников, а также выявило ресурсы для построения работы по профилактике. Выявленные закономерности позволят руководству онкологического диспансера индивидуализировать подобную работу.

Опыт внедрения скрининга колоректального рака в рамках городской программы диспансеризации взрослого населения

Е.В. Смирнова¹, В.В. Дудка¹, А.В. Семенов¹, А.В. Седнев¹, Д.Е. Попов¹, С.В. Васильев¹

Место работы: ¹СПб ГБУЗ Городская больница №9
e-mail: dr.smirnova09@gmail.com

Актуальность. Заболеваемость колоректальным раком пока не имеет тенденции к снижению. Доля запущенных форм опухолей достигает 50%. Исправить ситуацию позволит лишь внедрение эффективных скрининговых программ.

Цель. Оценка эффективности пилотной программы скрининга колоректального рака с использованием иммунохимического теста определения скрытой крови в кале.

Материалы и методы. В двух районах Санкт-Петербурга проведен сбор информации и сравнительный анализ данных о ходе диспансеризации взрослого населения за 2015–2016 гг. в части, касающейся ранней диагностики колоректального рака и предраковой патологии. В одном из районов традиционная реакция Грегерсена (FOBT) была

заменена на иммунохимический тест (FIT, «Colon View», Финляндия). При положительных результатах обследуемым предлагалась процедура ФКС. Анализировались эффективность тестов, приверженность обследуемых порядку диспансеризации, трудности проведения и итоги.

Результаты. Реакция Грегерсена была выполнена у 8 750 человек. Положительный тест выявлен у 148 (1,7%). ФКС проведена в 95 (64,2%) случаях. У 1 человека (1%) выявлен рак нижнеампулярного отдела прямой кишки, у 10 (10,5%) — воспалительные заболевания толстой кишки, у 84 человек (88,4%) результат теста оказался ложноположительным. FIT выполнена у 9 365. Положительный тест выявлен у 1 017 человек (10,85%). ФКС проведена в 365 (35,9%) случаях. У 274 (75%) была выявлена патология толстой кишки. Из них у 15 пациентов (4,2%) — рак толстой кишки, у 172 человек (72%) — полипы, у 87 (23,8%) — воспалительные заболевания толстой кишки. У 91 человека (24,9%) патологии толстой кишки не выявлено.

Заключение. FIT-тест обладает значительно большей чувствительностью в определении скрытой крови в образцах стула, чем FOB-тест. Организационные вопросы выполнения эндоскопического этапа скрининга окончательно не решены.

Первое проспективное исследование эффективности применения неоадьювантной фотодинамической терапии с последующим хирургическим лечением у больных меланомой кожи

М.Ю. Мяснянкин¹, М.Л. Гельфонд¹, И.А. Балдуева¹, В.В. Анисимов¹, Г.И. Гафтон¹, А.К. Носов¹

Место работы: ¹ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава РФ, Санкт-Петербург, Россия
e-mail: oncologmisha@gmail.com

Рост заболеваемости населения меланомой кожи, высокий риск развития рецидива, неудовлетворительные показатели выживаемости больных диктуют необходимость совершенствования методов лечения пациентов с данной онкопатологией.

Цель. Определение клинической эффективности неоадьювантной фотодинамической терапии (неоФДТ) при использовании производных хлорина е6 (радахлорин) с последующим хирургическим лечением больных меланомой кожи.

Материалы и методы. Проанализированы данные 458 больных меланомой кожи (клиника НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова). Дизайн исследования — одноцентровое, проспективное, контролируемое, когортное. В основную группу включено 53 пациента, которым на опухоль до хирургического лечения проведена неоФДТ (50 мг радахлорина, лазер «Латус» с длиной волны 662 нм, общая поглощенная световая доза 300 Дж/см²); в контрольную — 405 прооперированных больных меланомой кожи. Оценка состава иммунокомпетентных клеток в периферической крови проводилась до лечения и через 7 дней после операции на проточном цитофлуориметре BD FACSCalibur (tm). По стандартной методике проведено иммуногистохимическое исследование маркеров локального Т-клеточного иммунного звена (Т-хелперов CD4, Т-киллеров CD8), апоптоза (bcl², p53), эндотелия сосудов (CD31).

Результаты. Показатели 3- и 5-летней общей выживаемости (ОВ) у пациентов основной группы составили 96% и 76%, тогда как у контрольной группы пациентов — 72% и 62% соответственно (p=0,02). Медиана общей выживаемости основной группы на период наблюдения не достиг-

нута. При анализе иммунного статуса в основной группе выявлено статистически значимое повышение содержания: CD3 CD19 — ($p=0,019$), CD3 CD8 ($p=0,026$), CD3 CD4 HLADR ($p=0,05$), CD3-CD16 CD56 ($p=0,002$), CD19 CD3- ($p=0,021$). В 31% (4/13) случаях выявлены микроскопические признаки акантолиза и некроза. Иммуноокрашивание CD31 определило неоднородность распределения кровеносных сосудов. Выраженная экспрессия p53 выявлена в 23% (3/13), bcl2 — в 75% (9/12) случаях. Среднее содержание в перитуморальной области опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) CD4 и CD8, 357 и 423 соответственно.

Заключение. 1. Применение неоФДТ с последующим хирургическим лечением у больных меланомой кожи улучшает 5-летний прогноз заболевания. 2. НеоФДТ способствует активации иммунной системы. 3. Фотодинамическое действие радахлорина обусловлено разрушением сосудистого русла, быстрым ингибированием пролиферативной активности и девитализацией опухолевых клеток, локальной иммуномодуляцией.

Математическая модель расчета эффективности иммунотерапии у больных меланомой кожи

Е.Ю. Златник¹, С.С. Кочуев¹, А.А. Демидова¹, Г.И. Загора¹, И.А. Новикова¹, Ю.В. Пржедецкий¹, В.В. Позднякова¹

Место работы: ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ, ФГБУ ВО «РосГМУ» МЗ РФ

e-mail: kochuev7@gmail.com

Цель. Разработка математической модели для расчета эффективности иммунотерапии интерфероном 2α у больных меланомой (МК).

Материалы и методы. Исследовали образцы тканей опухоли и перитуморальной зоны (ПЗ) 56 больных МК. Для исследования факторов локального иммунитета в гомогенатах тканей опухоли и ПЗ определяли популяционный и субпопуляционный состав лимфоцитов на проточном цитометре FACS Cantoll (BD). Для анализа ДНК в ткани опухоли использован проточный цитометр FACS Cantoll (Becton Dickinson, USA) и CycleTESTTMPLUS DNA ReagentKit. Полученные данные обработаны с помощью компьютерной программы ModFit LT, позволяющей анализировать плоидность и распределение клеток опухоли по фазам клеточного цикла и детализировать число клеток в фазах S и G2 + M. Полученные данные подвергли статистической обработке с помощью программы Statistica 10.0 (StatSoft, США). Математическую модель разрабатывали методом логистической регрессии. Поиск предикторов осуществляли с помощью ROC-анализа при оценке популяционного и субпопуляционного состава иммунокомпетентных клеток, ДНК-цитометрических параметров опухоли у пациентов с учетом наличия или отсутствия прогрессирования заболевания. Время наблюдения составило от 3 до 24 месяцев, в течение которого оценивали длительность бессобытийного периода. Для каждого показателя построена ROC-кривая, площадь под которой (AUC) определяла качество теста.

Результаты. Статистическая значимость была установлена для содержания CD3+, CD (16+56) +, CD19+ клеток, CD4+/CD8+ в ткани опухоли, распространенности опухолевого процесса, наличия или отсутствия анеуплоидных клеток. Площадь под ROC-кривой для CD3+ составила 0,902, CD (16+56) + 0,83, CD19+ 0,804, CD4+/CD8+ 0,846, что характеризует все показатели как статистически значимые. Методом логистической регрессии получено уравнение расчета коэффициента K, критический уро-

вень которого равен 0,5. При превышении данного значения у пациентов, проходивших иммунотерапию, в период наблюдения прогрессирования не отмечено. В связи с этим возможно использование данных критериев для расчета эффективности иммунотерапии.

Заключение. Итак, разработана математическая модель, при помощи которой возможно рассчитать эффективность иммунотерапии интерфероном 2α по статистически значимым критериям локального содержания CD3+, CD (16+56) +, CD19+ клеток, CD4+/CD8+ в ткани опухоли и использовать совокупность их значений для расчета коэффициента K, по уровню которого оценивается эффективность адъювантной иммунотерапии.

Тактика лечения аневризм брюшной аорты у больных с сопутствующей онкологической патологией

А.В. Торба¹, П.В. Мирошниченко¹, Е.В. Калинин¹, В.В. Долгополов¹

Место работы: ¹Луганский республиканский клинический онкологический диспансер, г. Луганск, Луганская Народная Республика

e-mail: dr-dolgoplov@mail.ru

Цель. Обобщить опыт лечения больных с аневризмой абдоминальной аорты (AAA) и сопутствующей онкопатологией.

Материалы и методы. Мы располагаем опытом лечения 24 таких больных за период с 2003 по 2016 гг. Возраст больных колебался от 42 до 84 лет. Мужчин было 17, женщин — 7. AAA II типа по А.В. Покровскому отмечалась у 17 больных, III типа — у 7. AAA сочеталась с онкологическими заболеваниями различной локализации: рак поджелудочной железы — 2, рак желудка — 1, рак поперечно-ободочной кишки — 9, рак прямой кишки — 2, рак почки — 8, рак тела матки — 1, рак надгортанника — 1. Все больные входили в III клиническую группу.

Результаты. Были выполнены следующие операции: резекция аневризмы аорты, гастрэктомия — 1 больной; резекция аневризмы аорты, панкреатодуоденальная резекция — 1; резекция аневризмы аорты, резекция хвоста и тела поджелудочной железы — 1; резекция аневризмы аорты, экстирпация матки — 1; резекция аневризмы аорты, брюшно-анальная резекция прямой кишки — 2; резекция аневризмы аорты, гемиколэктомия — 6; резекция аневризмы аорты, нефрэктомия — 8; резекция аневризмы аорты, правосторонняя гемиколэктомия, правосторонняя адреналэктомия — 1; резекция аневризмы аорты, правосторонняя гемиколэктомия, правосторонняя нефрэктомия — 2. Произведено 17 линейных протезирований аорты и 7 аортобифеморальных. Во всех случаях обязательно выполнялась расширенная лимфодиссекция. Операции проводились комбинированной бригадой в составе ангиохирурга и онколога. Первично выполнялся сосудистый этап операции. После выполнения резекции и протезирования аневризмы аорты и тщательной перитонизации и изоляции протеза проводился онкологический этап операции. Обсуждение: послеоперационной летальности и послеоперационных осложнений не было. В отдаленном периоде умерли 6 больных: 1 больной с раком желудка через 1 год, 1 больной с раком головки поджелудочной железы через 2,5 года, 2 больных с раком почки через 3 и 4 года. Перечисленные больные умерли от пролонгации заболевания. Хорошая предоперационная подготовка, а также тщательное планирование операции с учетом всех хирургических и анестезиологических рисков

позволили добиться хороших непосредственных и отдаленных результатов.

Выводы. 1. Наличие курабельной онкопатологии у больных с ААА не является противопоказанием к оперативному лечению. 2. Тщательная подготовка и учет операционных рисков позволяет достичь удовлетворительных результатов. 3. Лечение сочетаний ААА с сопутствующей онкопатологией целесообразно.

Лечение больных раком большого дуоденального сосочка: проблемы и перспективы

Ю.И. Патютко¹, Д.В. Подлужный¹, А.Г. Котельников¹, С.Б. Поликарпова², Н.Е. Кудашкин¹, Е.А. Мороз¹, Е.В. Ястребова²

Место работы: ¹ФГБУ «РОНЦ им Н.Н. Блохина», Москва; ²Первый МГМУ им И.М. Сеченова
e-mail: alyona20.03@mail.ru

По поводу рака большого дуоденального сосочка (БДС) прооперирован 241 больной: 122 (50,6%) мужчины и 119 (49,4%) женщин в возрасте от 20 до 77 лет (медиана 57 лет). Характер операции: стандартная гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР), расширенная ГПДР, привратник-сохраняющая ПДР (ППДР).

Результаты. Из 241 больного у 236 подтверждена аденокарцинома разной степени дифференцировки, у 2 — смешанный рак, у 3 — нейроэндокринный. Распределение по стадиям: IA — 4,6%, IB — 27,8%, IIA — 29,5%, IIB — 18,3%, III — 10,4%, IV — 7,1%. Радикальная операция — 83% больных, паллиативная (метастазы в печени) — у 17%. Уровень послеоперационных осложнений — 51,7%, из них в 18,7% случаев — за счет формирования панкреатического свища. Летальность — 9,6% всех оперированных, из них в 32% случаев причиной смерти был панкреонекроз. От прогрессирования заболевания в отдаленные сроки к настоящему времени умерло 65% оперированных. С 2009 г. 34 больным проводилась адъювантная химиотерапия (преимущественно по схеме XELOX). Нами выполнен пересмотр 116 гистологических препаратов с проведением иммуногистохимического исследования в сомнительных случаях, по результатам которого больные были разделены по патоморфологическому подтипу опухоли на интестинальный — 49,1%, панкреато-билиарный — 48,3% и нейроэндокринный — 2,6% подтипы рака БДС. Общая актуальная выживаемость больных с интестинальным и панкреато-билиарным подтипами рака БДС составила: 1-летняя — 885% и 766%, 3-летняя — 767% и 528%, 5-летняя — 678% и 428%, медиана 73 и 37 месяцев соответственно ($p < 0,05$). При сравнении показателей выживаемости у больных с интестинальным подтипом рака БДС с адъювантной химиотерапией (аХТ) и без нее актуальная выживаемость составила: 1-летняя — 909% и 905%, 3-летняя — 7516% и 807%, 5-летняя — 7516% и 719% соответственно ($p > 0,05$). При сравнении показателей выживаемости у больных с панкреато-билиарным подтипом рака БДС с аХТ и без нее актуальная выживаемость составила: 1-летняя — 8613% и 747%, 2-летняя — 7217% и 578% соответственно ($p < 0,05$).

Заключение. Стандартом лечения больных раком БДС остается панкреатодуоденальная резекция. Выживаемость больных с интестинальным подтипом рака БДС статистически значимо лучше по сравнению с больными с панкреато-билиарным подтипом ($p < 0,05$) и не зависит от наличия адъювантной химиотерапии. У больных с панкреато-билиарным подтипом рака БДС применение адъювантной химиотерапии статистически достоверно улучшает показатели выживаемости ($p < 0,05$).

Результаты хирургического лечения пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени

Д.В. Подлужный¹, Ю.И. Патютко¹, Н.Е. Кудашкин¹, С. Дин¹
Место работы: ¹Российский онкологический научный центр им Н.Н. Блохина Минздрава России, Москва
e-mail: dxdrexue@163.com

Цель. Оценить отдаленные результаты хирургического лечения пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 100 пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени, находившихся на хирургическом лечении в РОНЦ им. Н.Н. Блохина за период с 2000 по 2016 гг. Средний возраст пациентов составил 52 года (от 22 до 78 лет). Соотношение полов М:Ж — 38:62. Локализация первичной опухоли: 1) тело и хвост поджелудочной железы — 25 больных (25%); 2) подвздошная кишка — 15 больных (15%); 3) первичный очаг не выявлен (первичное поражение печени?) у 13 больных (13%); 4) головка поджелудочной железы — 10 больных (10%); 5) тощая кишка — 9 больных (9%); 6) бронхо-легочная система — 7 больных (7%); 7) прямая кишка — 6 больных (6%); 8) слепая кишка и аппендикс — 6 больных (6%); 9) желудок — 3 больных (3%); 10) 12-перстная кишка — 2 больных (2%); 11) желчный пузырь — 2 больных (2%); 12) почка — 2 больных (2%). У 10 пациентов были проявления карциноидного синдрома.

По степени злокачественности: G1 — 16 (16%); G2 — 55 (55%); G3 — 14 (14,0%); у 15 больных данных не получено. 74 (74%) пациента имели множественное метастатическое поражение печени, 58 (78,4%) из них — с биллобарными метастазами. 79 (79%) больным выполнено радикальное вмешательство, 18 пациентов были повторно оперированы по поводу метастазов в печени. В 49 случаях выполнялось комбинированное вмешательство (удаление первичного очага и метастазов в печени). 42 пациентам выполнены обширные резекции, а у остальных 58 они носили экономный характер.

Результаты. Послеоперационные осложнения отмечены у 44 (44%) пациентов. В раннем послеоперационном периоде погибло 2 человека. Медиана общей выживаемости составила 142 мес., 5-летняя выживаемость — 83%. (медиана наблюдения 59 мес.). В случае выполнения радикальной операции медиана общей выживаемости — 140 мес., при циторедуктивном вмешательстве — 105 мес. ($p = 0,784$). При оценке общей выживаемости в зависимости от степени злокачественности выявлено: при G1 медиана составила 177 мес.; при G2 — 147 мес.; G3 — 97 мес. ($p = 0,145$). У пациентов с солитарным поражением печени медиана общей выживаемости составила 154 мес., при множественном поражении — 111 мес. ($p = 0,368$).

Выводы. Хирургическое лечение пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени имеет приемлемый уровень послеоперационных осложнений и летальности. Вопрос о необходимости выполнения циторедуктивных вмешательств и их оптимальном объеме, а также показаниях к проведению операции при низкодифференцированном нейроэндокринном раке требует дальнейшего изучения.

Зависимость химиочувствительности колоректального рака от эпителиально-мезенхимального перехода

Н.И. Игнатова¹, И.Н. Дружкова¹, М.В. Ширманова¹, Н.Н. Проданец¹, Е.В. Загайнова¹
Место работы: ¹ФГБОУ ВО НижГМА Минздрава России
e-mail: n.i.evteeva@gmail.com

Цель. Исследование влияния эпителиально-мезенхимального перехода (ЭМП) на химиочувствительность клеток колоректального рака к стандартным препаратам, применяемым в клинической практике.

Материалы и методы. На первом этапе работы использованы стандартные клеточные линии колоректального рака человека HCT116 и HT29. Установление ингибирующих концентраций (IC50) для иринотекана, оксалиплатина и 5-фторурацила проводили с помощью МТТ-теста через 72 часа. Индукция ЭМП проводилась у HT29 с использованием StemXVivo™ EMT Inducing Media Supplement. Выявление экспрессии маркеров ЭМП Е-кадгерина, Ki-67 проводили методом иммуноцитохимии. Миграцию клеток изучали по скорости «заживления» монослоя. На втором этапе проведено выделение временных клеточных культур из операционного материала. Для 14 временных культур была установлена химиочувствительность и степень выраженности ЭМП. Окрашивание парафиновых срезов опухолей пациентов на наличие Е-кадгерина проводили стандартными методами иммуногистохимии.

Результаты. Установлено, что стандартные клеточные линии HCT116 и HT29 отличаются по чувствительности к исследуемым препаратам. Клеточная линия HCT116 была более чувствительна ко всем препаратам по сравнению с HT29 и имела признаки ЭМП. Индукция ЭМП у HT29 сопровождалась изменением морфологии клеток, а также усилением скорости миграции («заживление монослоя» у ЭМП-ндуцированной линии проходило в 3 раза быстрее), пролиферации (в 2,3 раза больше Ki-67 позитивных клеток) и снижением экспрессии Е-кадгерина. По результатам оценки величины IC50 установлено увеличение химиочувствительности клеточной линии HT29 в результате индукции ЭМП ко всем тестируемым препаратам. Также установлена более высокая химиочувствительность временных культур клеток с признаками ЭМП, полученных из образцов опухолей пациентов. Наличие ЭМП у временной культуры коррелировало с экспрессией Е-кадгерина в гистологическом срезе той же опухоли.

Заключение. Таким образом, нами впервые была продемонстрирована зависимость химиочувствительности от ЭМП на стандартных клеточных линиях колоректального рака при индукции ЭМП *in vitro* и на временных первичных культурах клеток, выделенных из опухолей толстой кишки и метастазов в печень. Полученные данные указывают на потенциальную возможность использования Е-кадгерина в качестве прогностического критерия химиочувствительности при выборе химиотерапии для пациентов с колоректальным раком. Работа поддержана РНФ (проект № 14-25-00129-П).

Улучшение ранней диагностики рака желудка

А. Ф. Лазарев¹

Место работы: ¹Алтайский филиал ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Алтайский государственный медицинский университет

e-mail: evp59@bk.ru

Несмотря на внедрение новых методов обследования пациентов, в последние годы существенного улучшения ранней диагностики и снижения запущенности рака желудка не произошло. Это связано с тем, что многие методы, позволяющие обнаружить злокачественные новообразования желудка в самом начале своего развития, очень дорогостоящие и для массового применения недоступны, используемые же в рутинной практике выявить рак желудка в ранней стадии в большинстве случаев не могут. Нами предложен двух-

этапный подход к ранней диагностике рака желудка. На первом этапе осуществляется формирование группы пациентов с высоким или абсолютным (100%) онкологическим риском, а затем в ней проводится целевой углубленный поиск злокачественного новообразования желудка. Формирование группы высокого и абсолютного риска рака желудка проводится путем составления индивидуальной карты факторов риска данного заболевания у конкретного пациента, заполнением таблицы влияния этих факторов на развитие заболевания с последующим определением величины онкологического риска по оригинальной формуле. В качестве факторов риска рака желудка взяты все уже доказанные факторы для этого заболевания (отягощенная наследственность, особенности питания, наличие *Helicobacter* и др.). Определена степень влияния каждого (в баллах). Опытным путем на 10 000 больных злокачественными новообразованиями и 5 000 здоровых (контроль) установлено 6 уровней риска рака желудка: 0 уровень (риск отсутствует) — зарегистрирован у 17,35% в контрольной группе и у 0% больных раком желудка; I уровень (низкий) установлен у 51,1% в контрольной группе и у 7,45% больных; II уровень (пониженный) — 19,5% в контрольной и 14,9% больных; III уровень (среднепопуляционный) — соответственно 4,95% и 11,2%; IV (повышенный) — у 4% и 27,1%; V (высокий) — у 2,8% и 19,1% и VI (абсолютный) не зарегистрирован в контрольной группе (0%) и обнаружен у 7,5% больных раком желудка. Мы рекомендуем включить во второй этап углубленных исследований пациентов, имеющих III–VI уровни риска, которые наблюдаются у более чем 80% больных раком желудка; в группе здоровых они зарегистрированы лишь у 10%. Предложенный метод позволил сформировать в КГБУЗ АКОД регистр предрака высокого риска (8 278), при углубленном обследовании выявлено 443 больных ЗН, из них с I–II стадией — 97,5%, в том числе при раке желудка — у 44. Данный подход позволит резко снизить контингент пациентов на дорогостоящие, углубленные исследования (в 10 раз) и повысить эффективность проводимых профосмотров.

Анализ мутаций в гене BRAF в циркулирующей опухолевой ДНК с помощью биологических микрочипов

М.А. Емельянова¹, Е.Н. Тельшева², Г.П. Снигирева², О.О. Рябая³, К.В. Орлова³, И.С. Абрамов¹, Л.Г. Гукасян¹, А.С. Заседателев¹, Т.В. Наседкина¹

Место работы: ¹ФГБУН Институт молекулярной биологии им. В.А. Энгельгардта Российской академии наук; ²ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» Минздрава России; ³ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

e-mail: emel_marina@mail.ru

Цель. Меланома является одной из самых опасных форм рака за счет быстрого прогрессирования. Для ее лечения используют таргетные ингибиторы протеинкиназы BRAF и ее непосредственных эффекторов — MEK1/2. Данные препараты назначаются только пациентам с мутациями в гене BRAF, поэтому его предварительный молекулярно-генетический анализ является обязательным. Как правило, для исследования используется ДНК, выделенная из ткани опухоли, полученной в результате биопсии. Однако такой подход имеет ряд недостатков, прежде всего за счет инвазивности данной процедуры. Анализ циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК)

имеет большой потенциал в диагностике, прогнозе и последующем наблюдении за пациентами из-за низкой инвазивности и возможности быстро и без вреда для пациента проводить исследование.

Материалы и методы. Ранее нами был разработан биологический микроchip для анализа соматических мутаций в гене BRAF (V600E [с. 1799T>A], V600M, V600K, V600R, V600D, V600E [с. 1799_1800delTGinsAA]) в опухолевой ткани. В ходе данной работы он был адаптирован для анализа мутаций и в цоДНК. Для преимущественной амплификации мутантной ДНК на фоне избытка ДНК дикого типа использовали LNA-блокирующую ПЦР. Длина ПЦР-продукта составляла 74 п. о., что позволило успешно анализировать деградированную ДНК. Полученные ампликоны служили матрицей на втором этапе ПЦР, в результате которого получали одноцепочечный флуоресцентно-меченный ПЦР-продукт, который затем гибридизовали с аллель-специфичными олионуклеотидами, иммобилизованными на биочипе. Метод был протестирован на 30 контрольных образцах ДНК, выделенных из опухолевой ткани, и 19 образцах цоДНК. Генотип контрольных образцов был предварительно определен секвенированием по Сенгеру. ЦоДНК была выделена из 2–5 мл плазмы, полученной от пациентов до хирургического вмешательства.

Результаты. Генотипы всех контрольных образцов были определены корректно. Также мы протестировали 19 образцов цоДНК у пациентов с метастатической меланомой с известным статусом BRAF: 12 опухолей были мутированы и 7 были WT. Мутации были обнаружены в 10/12 образцах цоДНК у пациентов, имеющих мутацию BRAF в опухоли, и ни в одном из 7 образцов цоДНК у BRAF WT пациентов. Метод позволяет детектировать мутацию, если ее доля в образце $\geq 0,2\%$.

Заключение. Предложенный метод идентификации соматических мутаций в гене BRAF в цоДНК на основе технологии биочипов является эффективным и простым в применении. Работа выполнена при поддержке гранта президента Российской Федерации (# МК-2519.2017.4).

Изменение профиля экспрессии ключевых генов онкогенеза при различных стадиях колоректального рака

У. Станоевич^{1,2}, В.К. Боженко¹, М.В. Захаренко¹, И.Д. Троценко², Т.В. Крашихина², В.А. Солодкий¹

Место работы: ¹ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» МЗ РФ, Москва, Россия; ²Кафедра онкологии и рентгенодиагностики медицинского факультета Российского университета дружбы народов, Москва, Россия
e-mail: 8158791@gmail.com

Цель. Поиск молекулярно-генетических факторов прогноза клинического течения колоректального рака (КРР).

Материалы и методы. Методом ПЦР в реальном времени проанализирован уровень экспрессии 64 генов, ответственных за пролиферацию, апоптоз, ангиогенез, адгезию, ремоделирование межклеточного матрикса, маркеров и факторов врожденного и приобретенного иммунитета, рецепторов эстрогенов и прогестерона, ароматазы, в 261 образце ткани толстой кишки (132 образцах ткани опухоли и 129 образцах слизистой оболочки толстой кишки без морфологических признаков опухолевого роста (МНТ), полученных от тех же пациентов). Группы сравнения сформированы в зависимости от поставленной задачи: глубина инвазии первичной опухоли (T1, T2, T3, T4), наличие регионарных (N0, N+) и отдаленных

метастазов (M0, M+), прогрессирование заболевания. Средние сроки наблюдения — $31,4 \pm 15,2$ мес.

Результаты. При определении уровня экспрессии изучаемых генов в зависимости от глубины инвазии не выявлено каких-либо достоверных изменений в группах T1, T2 и T3 как в ткани опухоли, так и в МНТ, тогда как при уровне инвазии T4 выявлено большое количество генов, достоверно ($p < 0,05$) отличающих данную группу от остальных, как в ткани опухоли (CD56, MMP2, GNL1, IL2, BAX, LIF, IL7, CD45, TLR4, SCUBE2, IL2Ra, IL15, CD68, VEGFA165, IL12a, LGALS1, IL6, PAPP, LIFR, CD69, COX-2), так и в МНТ (SCUBE2, CD56, BAX, IL15, PTEN, GNL1, LGALS1, LIF, IL12a, PAPP). При анализе экспрессии генов в сравниваемых образцах в зависимости от наличия пораженных лимфатических узлов обнаружена ассоциированность регионарных метастазов с повышением ($p < 0,05$) экспрессии CCND1 и P16 в ткани опухоли и повышением ($p < 0,05$) KI 67 и снижением IL6 в МНТ. Наличие отдаленных метастазов ассоциировалось с достоверным ($p < 0,05$) изменением уровня экспрессии 12 из изученных 64 генов в ткани первичной опухоли (BAX, TGF- β , TLR4, P16I, GNL1, GATA3, IGF1, IL7, LIFR, CD45, HLA-G5, IL6, LIF) и P14 и TGF- β в МНТ. Прогрессирование заболевания также характеризуется ($p < 0,05$) изменением экспрессии большого количества генов в ткани опухоли (P16, IL7, IL2, BAX, CD56, MMP11, IL12a, TLR4, CD45, GNL1, LIFR, IL15, MMP2, IL2Ra, CD69), а также МНТ (CTSL2, CCNB1, MYBL2, TERT, GREM1, CYP19A).

Заключение. Установлен профиль экспрессии генов, ассоциированный с глубиной инвазии, наличием регионарных и отдаленных метастазов и прогрессированием как в ткани самой первичной опухоли, так и в слизистой оболочке толстой кишки без морфологических признаков опухолевого роста больного КРР.

Стратегия лечения нозокомиальных инфекций, вызванных *Enterococcus* spp. (*Enterococcus faecium* и *Enterococcus faecalis*) у онкологических больных

В.В. Агинова¹

Место работы: ¹ГБПОУ ДЗМ «Медицинский колледж № 1», г. Москва

e-mail: in_ter68@inbox.ru

Цель. Анализ резистентности энтерококков, вызывающих инфекционные осложнения у онкологических больных, к антибиотикам для определения стратегии их дальнейшего использования в клинике.

Материалы и методы. Проанализировано 1 419 штаммов энтерококков, выделенных от онкологических больных, имевших различные инфекционные осложнения в период 2014–2016 гг. Идентификация микроорганизмов и оценка их чувствительности к антибактериальным препаратам производилась с помощью современных автоматизированных систем: Vitek-2, WalkAway, MS MALDI TOF.

Результаты. Общее количество *E. faecalis* и *E. faecium* снизилось с 489 штаммов в 2014 г. до 417 штаммов в 2016 г. ($p < 0,001$). Число ампициллин-резистентных штаммов было минимальным для *E. faecalis* и составило 8%, что позволяет рассматривать аминопенициллины, в том числе ампициллин/сульбактам и амоксициллин/клавуланат, как препараты выбора для лечения инфекций, вызванных этим возбудителем. Напротив, почти все штаммы *E. faecium* были резистентны к ампициллину, за исключением 2016 г., когда их количество снизилось до 51,9%, оставаясь в целом

высоким, что не позволяет использовать аминопенициллины в качестве препарата выбора для лечения инфекций, вызванных *E. faecium*. В отношении антибиотика из группы липопептидов-даптомицина сохраняется высокая чувствительность штаммов *E. faecalis* — только 2–5% резистентны, однако настораживает рост резистентности к *E. faecium* — с 10% до 36% ($p < 0,0001$). Поэтому назначение даптомицина должно быть строго ограничено результатами антибиотикограммы. Нерациональное применение ванкомицина индуцирует появление в клинике ванкомицин-резистентных штаммов (VRE). Количество VRE колебалось от 3 до 8% ($p > 0,05$). Препаратом выбора для лечения VRE является линезолид. В 2014 г. появились первые линезолид-резистентные энтерококки (LRE), а в 2016 г. их было уже 15. Крайне низкое количество VRE позволяет продолжать использовать ванкомицин в клинике. Появление LRE требует строго ограничить назначение линезолида только инфекциями, вызванными VRE.

Заключение. Среди энтерококков не отмечено нарастания VRE и LRE, однако их общее количество за весь период наблюдения составило 67 штаммов VRE и 21 штамм LRE, хотя в целом относительное количество VRE было невелико (2–7%), что позволяет использовать ванкомицин для эмпирической терапии. Использование линезолида должно быть строго ограничено как антибиотика резерва для лечения инфекций, вызванных VRE. Ампициллин/сульбактам показал хорошую активность и отсутствие нарастания резистентности в отношении *E. faecalis*, поэтому может быть использован в первой линии терапии инфекций, вызванных этим возбудителем. Использование даптомицина также должно быть ограничено инфекциями, вызванными VRE. Число резистентных случаев к даптомицину составило до 5% для *E. faecalis* и 36% для *E. faecium* в 2016 г.

Место инфекций, вызванных *Candida* spp, в онкологической клинике

И.Н. Петухова¹

Место работы: ¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва
e-mail: in.ter68@inbox.ru

Цель. Определить место грибковых инфекций, вызванных *Candida* spp., в структуре нозокомиальных инфекций у онкологических больных.

Материалы и методы. Были выделены 4 532 штамма (шт.) микроорганизмов из биоматериалов от онкологических больных в течение 12 месяцев (2016–2017). Место *Candida* spp. определено среди следующих микроорганизмов (включая мультирезистентные шт.): *K. pneumoniae*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *A. baumannii*, *S. aureus*, *Enterococcus* spp. Эти штаммы выделены из 993 биоматериалов, включая кровь (95 шт.), мочу (322 шт.), раневое отделяемое (304 шт.), мокроту и материал, полученный при бронхоскопии (271 шт.). Идентификацию шт. и определение чувствительности проводили на анализаторах: MS Maldi Tof, WalkAway, Vitek 2.

Результаты. *K. pneumoniae* была выделена в 15,3% (680/4 532), *E. coli* — 1,7% (81/4 532), *P. aeruginosa* — 8,0% (366/4 532), *A. baumannii* — 7,3% (331/4 532), *S. aureus* — 9,6% (433/4 532), *Enterococcus* spp. — 9,9% (452/4 532), *Candida* spp. — 9,0% (410/4 532), прочие — 39,2%. При инфекциях кровотока выделены: *Candida* spp. — в 16,8%, энтерококки — 15,6%, *K. pneumoniae* — 14,6%, *P. aeruginosa* — 11,5%, *A. baumannii* — 9,3%, *S. aureus* — 9,3%. При раневых инфекциях *Candida* spp. выделена в 10,9%, *A. baumannii* — 11,5%,

K. pneumoniae — 24,0% и *Enterococcus* spp. — 28,2%. При мочевых инфекциях (ИМП) и инфекциях дыхательных путей (ИДП) *Candida* spp. выделялись в 30,7% и 29,5%, а грамотрицательные палочки — в 12–20%. Частота выделения *Enterococcus* spp., *S. aureus* и *Candida* spp. была практически одинакова (9,0–9,9%, $p > 0,05$), и они заняли 2–4-е место после *K. pneumoniae*. Таксономическая структура *Candida* spp., выделенных из крови, была следующей: *C. parapsilosis* (51,1%), *C. albicans* (21,5%), *C. guilliermondii* (7,4%), *C. krusei* (3,5%), *C. glabrata* (3,2%) и *C. tropicalis* (2,6%). Другие виды *Candida* spp. встречались реже <1%. При ИДП *Candida* spp. чаще выделялись в ассоциациях с другими бактериями.

Заключение. При анализе таксономической структуры инфекций у онкологических больных было выявлено, что *Candida* spp. занимает 2–4-е место наряду с энтерококками и золотистым стафилококком. При инфекциях кровотока *Candida* spp. (чаще всего *C. parapsilosis*) — на 1-м месте, что, вероятно, связано с большим количеством катетер-ассоциированных инфекций. При мочевых инфекциях и инфекциях дыхательных путей *Candida* spp. также выделялась наиболее часто. Эти данные необходимо учитывать при планировании эмпирической антибактериальной терапии у онкологических больных.

Лечение нозокомиальных инфекций, вызванных метициллин-резистентными золотистыми стафилококками (MRSA), у онкологических больных

И.В. Терещенко¹

Место работы: ¹Лаборатория микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва
e-mail: in.ter68@inbox.ru

Цель. Анализ резистентности MRSA, вызывающих инфекционные осложнения у онкологических больных, к антибиотикам для определения стратегии их дальнейшего использования в клинике.

Материалы и методы. Исследованию подлежали 2 114 штаммов микроорганизмов, выделенные от онкологических больных, имеющих различные инфекционные осложнения в период 2014–2016 гг. В 38% случаев микроорганизмы были представлены ассоциациями грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов и анаэробами. Идентификация микроорганизмов, оценка чувствительности к антибактериальным препаратам производилась с помощью современных автоматизированных систем: Vitek-2, WalkAway, MS MALDI TOF.

Результаты. В течение периода наблюдения частота выделения золотистых стафилококков увеличилась в 2 раза: если в 2014 г. их количество составляло 160 штаммов, то в 2016 г. — 341 штамм. Все штаммы были устойчивы к ампициллину и в большинстве случаев сохраняли чувствительность к ампициллину/сульбактаму и амоксициллину/клавуланату. Отмечено нарастание устойчивости золотистых стафилококков к амоксициллину/клавуланату с 11,8% до 20,8% ($p < 0,01$) соответственно, в то время как к ампициллину/сульбактаму количество устойчивых штаммов не изменялось, оставаясь на низком уровне 11,7–12,9% и количество резистентных штаммов к нему в 2016 г. было ниже ($p < 0,02$), чем к амоксициллину/клавуланату. Наибольшие проблемы представляют штаммы, резистентные к метициллину/оксациллину-MRSA. Так, количество MRSA увеличилось к 2016 г. с 10,6% до 21,1% ($p < 0,02$), в целом оставаясь на невысоком уровне. MRSA резистентны практически ко всем группам бета-лактамов

антибиотиков, включая цефалоспорины. Так, количество резистентных штаммов к цефтриаксону также составило 21,1% в 2016 г. и их количество увеличилось вдвое по сравнению с предыдущими годами ($p < 0,001$). Настораживает тенденция к увеличению ($p > 0,05$) относительного количества ванкомицин-резистентных и даптомицин-резистентных штаммов золотистых стафилококков, хотя их абсолютное количество составляет 10—11 штаммов в 2016 г. и увеличилось почти в три раза по сравнению с предыдущими годами. Стали выявляться линезолид-резистентные золотистые стафилококки: в течение 2014—2015 гг. было выделено 5 штаммов.

Заключение. Таким образом, проведенный анализ достоверно показал тенденцию к нарастанию MRSA штаммов: их количество к 2016 г. увеличилось в 2 раза и составило 21,1% от общего количества золотистых стафилококков. Отмечена тенденция к нарастанию ванкомицин-резистентных штаммов: к 2016 г. их количество увеличилось более чем в 2 раза, а за весь период наблюдения было выявлено 17 ванкомицин-резистентных штаммов. В целом относительное количество ванкомицин-резистентных стафилококков крайне низко 1,8—2,9%, что позволяет использовать ванкомицин для лечения инфекций, вызванных MRSA.

Бактериemia *Pseudomonas aeruginosa* (PA) у онкологических больных

Ш.Р. Кашия¹, З.В. Григорьевская¹, И.А. Курмуков¹,
О.А. Обухова¹, Н.В. Дмитриева¹

Место работы: ¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

e-mail: kurmukovia@gmail.com

Высокая частота и существенное влияние на ближайший прогноз инфекций, вызванных PA, привели к использованию антибиотиков с антипсевдомонадной активностью в эмпирической антибиотикотерапии онкологических пациентов; закономерно изменились спектр и антибиотикорезистентность возбудителей нозокомиальной инфекции, в том числе инфекции кровотока (ИК).

Цель. Изучить относительную частоту ИК, вызванной PA, ее причины и непосредственные результаты лечения.

Методы. Ретроспективное когортное исследование взрослых пациентов с документированной ИК, проходивших стационарное лечение в нашей клинике в 2011—2014 гг. Идентификация микроорганизмов и определение чувствительности к антибиотикам проводились анализаторами MS MALDI Tof, VITEK-2 и WALK AWAY. Конечной точкой клинической эффективности была 30-дневная летальность; суррогатными — длительность госпитализации после выявления ИК (для выживших) и возможность продолжения противоопухолевого лечения.

Результаты. У 432 пациентов выявлено 654 эпизода ИК; с PA было связано 18 эпизодов (2,8%) у 17 пациентов (3,9% с ИК). У 1 пациента было 2 эпизода ИК с интервалом 10 месяцев, на протяжении которых он получал противоопухолевую терапию. Медиана возраста 57,5 лет (от 22 до 74), мужчин 71%. У 13 были солидные опухоли, у 4 — гематогенные. У 6 пациентов ИК была одним из осложнений хирургического вмешательства. В 14 случаях ИК развивалась вторично при генерализации инфекции вследствие пневмонии (5), холангита (4), тяжелого энтероколита (2), перитонита (2), раневой инфекции (1). В 4 случаях ИК была катетер-ассоциированной. В 13 случаях PA были нечувствительны к некоторым антипсевдомонадным антибиотикам; случаев множественной лекарственной устойчивости не было. Госпитальная летальность составила 61%. Выздоровлением

завершились все эпизоды катетер-ассоциированной ИК, 2 — при холангите и 1 эпизод при перитоните. Медиана длительности госпитализации 7 пациентов, выживших после ИК PA, составила 9 дней (от 4 до 15), однако 4 пациента продолжали получать антибиотики амбулаторно. В исследованной когорте ИК не стала причиной отказа от противоопухолевого лечения.

Заключение. В 2011—2014 гг. в нашей клинике PA стали причиной всего 2,8% микробиологически подтвержденных ИК; при этом высокая летальность была обусловлена преимущественно уже имевшимися у пациентов тяжелыми мультиорганными расстройствами.

Ключевые слова: онкология, госпитальная инфекция, бактериemia, *Pseudomonas aeruginosa*

Инфекция *Clostridium difficile* в онкологической практике

И.А. Ключникова¹

Место работы: ¹ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» МЗ

e-mail: dr.ryabova@yandex.ru

Clostridium difficile — анаэробная грамположительная спорообразующая палочка, являющаяся одной из основных причин развития внутрибольничной антибиотик-ассоциированной диареи (ААД).

Цель. Исследовать факторы риска и частоту развития ААД у онкологических больных, находящихся на стационарном лечении.

Материалы и методы. Наличие в кале токсинов A и B *C. difficile* определяли методом ИФА на автоматическом анализаторе miniVidas (BioMerieux SA), Франция. Положительным считали значение теста $\geq 0,37$. В исследование включили 303 пациента с диареей. У 64 больных (21%) (38 женщин и 26 мужчин) результат оказался положительным. Средний возраст составил 50 лет (18—78). Количество койко-дней — 47 (12—164). Пациенты с онкогематологическими заболеваниями составили 28,1%, с опухолями репродуктивной системы и желудочно-кишечного тракта — по 20,3%, заболеваниями мочевыделительной системы — 4,7% и дыхательной системы — 3,1%. До развития диареи 6 человек (10%) проходили курс химиотерапии и 58 пациентов (90%) принимали антибиотики в различных режимах: цефалоспорины — 36%, карбапенемы — 13%, фторхинолоны — 13% и ингибитор-защищенные пенициллины — 10%. У 42 пациентов (65%) диарея протекала в легкой форме, у 17 (27%) — средней степени тяжести, 5 (8%) — в тяжелой форме. В качестве лечения использовали ванкомицин и метронидазол: комбинация ванкомицина 500 мг. × 4 раза в сутки внутрь и метронидазола 500 мг × 3 раза в сутки в/в — 28%, монотерапия ванкомицином 500 мг × 4 раза в сутки внутрь — 49% и метронидазолом 500 мг × 3 раза в сутки внутрь — 23%. Клинический эффект при монотерапии и в комбинациях был достигнут у всех пациентов. Осложнений, связанных с этим заболеванием или проводимой терапией, не было.

Заключение. Наше исследование показало, что *Clostridium difficile* играет немаловажную роль в развитии диареи у онкологических пациентов, что в 90% случаев связано с применением антибиотиков. Наиболее часто ААД развивалась после применения цефалоспоринов (36%). ААД в 65% протекала в легкой форме. В 8% выявлена тяжелая форма заболевания. Однако излечение было достигнуто у всех больных, и осложнений выявлено не было. Монотерапия ванкомицином или метронидазолом была равноэффективна применению комбинации этих препаратов, что позволяет использовать

монотерапию для лечения ААД. При любом случае диареи необходимо проводить исследование кала на токсины А и В *C. difficile*, так как своевременное выявление ААД способствует раннему началу терапии и позволяет избежать тяжелых осложнений.

Стратегия лечение инфекций, вызванных высокорезистентными (XDR) штаммами синегнойной палочки у онкологических больных

З.В. Григорьевская¹

Место работы: ¹Лаборатория микробиологической диагностики и лечения инфекций в онкологии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

e-mail: in.ter68@inbox.ru

Цель. Разработка режимов антибактериальной терапии для лечения нозокомиальных инфекций, вызванных XDR-штаммами *P. aeruginosa*.

Материалы и методы. В клиническое исследование вошли 74 онкологических больных, имеющих 86 инфекционных осложнений. Было оценено 3 группы (гр.) пациентов с инфекциями, вызванными XDR *P. aeruginosa*: I гр. — 30 больных — получала имипенем/циластатин 2 г/сут. либо меропенем 3 г/сут. в/в в течение 20 мин. II гр. — 20 пациентов — получала лечение имипенемом/циластатин 4 г/сут. сутки в/в либо меропенем 6 г/сут. в/в кап., 3-х часовые инфузии. III гр. — 24 больных — получала лечение имипенемом/циластатин 4 г/сут. кап. либо меропенем 6 г/сут. 3-х часовые инфузии+азтреонам 6 г/сут. Длительность лечения составляла 28 дней (от 19 до 30). Идентификация микроорганизмов производилась с помощью автоматических анализаторов Vitek-2, WalkAway, MS Maldi Tof.

Результаты. Полный клинический эффект (ПЭ) отмечен в 16,7% случаев в I гр., в 60,0% — II гр. и в 66,7% — III гр. Частичный клинический эффект (ЧЭ) отмечен в 56,7% случаев в I гр., в 30,0% — II гр. и в 20,8% — III гр. Без эффекта (БЭ) были лечены 26,7% — I гр., 10,0% — II гр. и 12,5% — III гр. Количество больных, пролеченных с ПЭ, было достоверно больше во II гр. и III гр. по сравнению с I гр. Количество больных с ЧЭ — в 2,8—3,4 раза больше в этих же группах. Наибольшее количество ПЭ — 66,7% отмечено в III гр. по сравнению со II гр., где ПЭ было 60,0%. Наилучшие результаты получены при лечении инфекций мочевыводящих путей, при которых ПЭ был достигнут у 100% больных. У пациентов с инфекциями нижних дыхательных путей и области хирургического вмешательства ПЭ отмечался только в 42,8—55,0% пациентов. В целом высокий лечебный эффект был достигнут в среднем у половины пациентов, страдающих инфекциями нижних дыхательных путей и раневыми инфекциями. Общая длительность госпитализации при использовании длительных инфузий карбапенемов в максимальных дозах и их комбинации с азтреонамом составила 39,9—43,3 дней, а при стандартном введении карбапенемов — 64,8—66,8 дней, т.е. в 1,5 раза больше. При использовании I режима терапии длительность лечения инфекции была в 1,2—1,3 раза больше (27,5—28,9 дней) по сравнению с режимами II и III (19,8—23,4 дней).

Выводы. Таким образом, при лечении инфекций, вызванных XDR штаммами *P. aeruginosa*, комбинированное использование длительных инфузий карбапенемов в максимальных

дозах в сочетании с азтреонамом наиболее предпочтительны, т.к. в 1,5 раза уменьшается общая длительность госпитализации, в 1,2 раза — длительность лечения инфекции, достоверно больше пациентов имели полный терапевтический эффект. Включение в схему терапии имипенема было наиболее финансово выгодно по сравнению с использованием меропенема.

Резистентность *Candida spp.* к системным антимикотикам в РОНЦ им. Н.Н. Блохина МЗ РФ

Н.В. Дмитриева¹

Место работы: ¹ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, г. Москва

e-mail: in.ter68@inbox.ru

Цель. Оценка чувствительности/резистентности штаммов *Candida spp.*, выделенных от онкологических больных с различными инфекционными осложнениями к системным антимикотикам.

Материалы и методы. 294 штаммов *Candida spp.* было выделено из различных очагов инфекции у онкологических больных при подозрении на системный кандидоз: кровь — 46 штаммов, БАЛ — 27 шт., раны — 138 шт., мокрота — шт., плевральная жидкость — 10 шт., моча — 32 шт. Идентификация *Candida spp.* была выполнена на MS MALDI-TOF. Минимальные ингибирующие концентрации (МИК) определены к следующим антимикотикам: флуконазол (FLU), вориконазол (VOR), позаконазол (POS), анидулафунгин (AFG), каспофунгин (CFG), микафунгин (MFG) для основных видов *Candida spp.*: *C. albicans* — 141 шт., *C. parapsilosis* — 59 шт., *C. glabrata* — 39 шт., *C. tropicalis* — 25 шт., *C. krusei* — 9 шт. Резистентность определена с использованием Е-тест-систем (Bio-Merieux) на RPMI-агаре. Интерпретировали в соответствии с рекомендациями EUCAST.

Результаты. Количество резистентных (R) штаммов к FLU составило: 42,9% для *C. albicans* (MIC₃₂≥256 мкг/мл), 61,5% — *C. parapsilosis* (MIC₂₄≥256 мкг/мл), 62,5% — *C. glabrata* (MIC₃₂≥256 мкг/мл), 0% — *C. tropicalis*. Количество R-штаммов для VOR составило: 40,0% для *C. albicans* (MIC_{0,75}≥32 мкг/мл), 4,4% — *C. glabrata* (MIC_{0,75}≥32 мкг/мл), 25% — *C. tropicalis* (MIC_{0,16}≥32 мкг/мл), 50% — *C. krusei* (MIC₃₂≥32 мкг/мл). Количество штаммов R для POS: 56,4% — *C. albicans* (MIC_{0,064}≥32 мкг/мл), 3,4% — *C. parapsilosis* (MIC_{1,0}≥32 мкг/мл), 84,6% — *C. glabrata* (MIC₆≥32 мкг/мл), 36,0% — *C. tropicalis* (MIC_{0,125} — 0,19 мкг/мл), 22,2% — *C. krusei* (MIC_{1,5}≥32 мкг/мл). Количество R-штаммов к CFG составляло: 4,2% — *C. albicans* (MIC_{0,075}—3,0 мкг/мл), 32,2% — *C. parapsilosis* (MIC_{6,0}≥32 мкг/мл), 11,1% — *C. krusei* (MIC_{1,5} мкг/мл). Количество штаммов R к AFG составляло: 2,1% — *C. albicans* (MIC_{1,0}≥32 мкг/мл), 3,4% — *C. parapsilosis* (MIC₃₂≥32 мкг/мл). Количество штаммов R к MFG составило: 1,4% — *C. albicans* (MIC_{0,75}≥2 мкг/мл), 1,7% — *C. parapsilosis* (MIC₃₂≥32 мкг/мл), 2,6% — *C. glabrata* (MIC_{0,19} мкг/мл).

Заключение. Эхинокандины, вследствие низких минимальных ингибирующих концентраций, являются препаратами выбора для лечения кандидозных инфекций. Анидулафунгин и микафунгин были более активны в отношении *C. parapsilosis*, чем каспофунгин: количество резистентных штаммов составляло 3,4%, 1,7% и 32,2% соответственно. Точная оценка минимальных ингибирующих концентраций с использованием Е-тестов обеспечивает возможность прогнозировать тенденции устойчивости к системным антимикотикам.

Выживаемость после комбинированного лечения рака тела поджелудочной железы и хирургические особенности модифицированной операции Appleby. Опыт 21 операции без артериальных реконструкций

В.И. Егоров¹, Р.В. Петров¹, Н.С. Старостина³, Т.В. Журенкова², М.В. Петухова⁴, Ю.А. Журина¹, М.В. Григорьевский¹
 Место работы: ¹ГКБ им. братьев Бахрушиных ДЗМ; ²Институт хирургии им. А.В. Вишневского; ³Московский клинический научный центр; ⁴Городская поликлиника №5 ДЗМ, Москва, Россия
 e-mail: egorov12333@gmail.com

Цель. Оценить непосредственные и отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения рака тела поджелудочной железы (ПЖ), вовлекающего чревный ствол и (или) его ветви.

Введение. Дистальная резекция ПЖ с иссечением чревного ствола (ДРПЖЧС, модифицированная операция Appleby) используется при погранично-резектабельном раке тела ПЖ. Обсуждается вопрос об онкологической целесообразности и хирургической безопасности ДРПЖЧС. Считается, что существенная редукция артериального кровоснабжения печени при иссечении чревного ствола может приводить к абсцессам печени и/или некрозу желчного пузыря. Дискуссионным остается вопрос о необходимости восстановления кровотока через общую печеночную артерию после резекции чревного ствола.

Пациенты и методы. У 110 последовательных пациентов с раком тела-хвоста ПЖ (32), раком желудка с вовлечением ПЖ (30) и опухолями печени (45) при КТ до операции, а после ДРПЖЧС (17) и после оценивался тип артериальной архитектуры, диаметры общей и собственной печеночных, гастродуоденальной артерий, наличие и ширина панкреатодуоденальных аркад.

Интраоперационно определялись диаметры магистральных артерий, скорость кровотока в печеночных артериях до и после пережатия общей, добавочной и замещающей печеночных артерий, а также наличие артериального кровотока в печени с помощью Допплеровского сканирования. Оценена выживаемость больных раком тела ПЖ после ДРПЖЧС.

Результаты. Медиана выживаемости больных раком тела ПЖ после ДРПЖЧС составила 24 месяца, актуальная 5-летняя выживаемость — 15%, что сопоставимо с результатами панкреатодуоденальных резекций по поводу рака ПЖ. Медиана выживаемости была значимо больше у пациентов, получивших неоадьювантную терапию. Не отмечено ишемических осложнений со стороны печени. Трижды возникала ишемическая гастропатия, всегда излеченная консервативно.

ПДА в 20% не выявлялись до операции, в т.ч. у 3-х, перенесших ДРПЖЧС. В 9 наблюдениях после пережатия ОПА, дЛПА и зЛПА не отмечалась пульсация печеночных артерий, но артериальный кровоток в паренхиме печени определялся во всех случаях.

После ДРПЖЧС 1. отмечено увеличение диаметров ГДА и зЛПА в 1,2—1,52. ПДА всегда определялись в виде магистралей, хотя не были видны в половине случаев до операции.

Заключение. Модифицированная операция Appleby онкологически обоснована при раке тела ПЖ с вовлечением чревного ствола. При сохранении артериального кровотока в паренхиме печени при доплеровском ИОУЗИ, коррекция артериального кровоснабжения печени после иссечения ЧС.

Онкологическая адекватность экстренных хирургических вмешательств по поводу осложненного колоректального рака

С.Н. Щаева¹

Место работы: ¹ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава РФ
 e-mail: shaeva30@mail.ru

Цель. Недостаточное количество исследованных лимфатических узлов и R1-резекции являются предикторами неблагоприятного прогноза при колоректальном раке. Целью данного исследования было определить онкологическую адекватность экстренных хирургических вмешательств по поводу осложненного колоректального рака (ОКРР).

Материалы и методы. Исследование представляло когортный ретроспективный анализ (с 2001 г.) с проспективным заполнением базы данных с 2011 г. по 2014 г. больных с ОКРР перенесших экстренные хирургические вмешательства в стационарах г. Смоленска, включающее 1098 больных. В зависимости от специализации стационара выделены три группы: колопроктологический стационар (n=352), онкологический (n=69) и общехирургический (n=677). Оценивалось количество исследованных лимфатических узлов, характер выполненного резекционного вмешательства (R0/R1), сведения об адьювантном лечении.

Результаты. Выполнено 888 резекционных вмешательств: одноэтапные операции — 364, многоэтапные с удалением опухоли на первом этапе — 337, многоэтапные с удалением опухоли на втором этапе — 187; симптоматических операций было 210. В общехирургическом стационаре количество R1 резекций составило 22,3% (114/525), что значительно больше по сравнению со специализированными стационарами (p<0,0001): 8% в колопроктологии (25/311) и отсутствие R1 в 65 экстренных резекционных хирургических вмешательствах в онкологическом стационаре по поводу ОКРР. Количество исследуемых лимфатических узлов в общехирургическом стационаре составило: 0—3 л/узлов — 71,6% (376/525), 4—7 л/узлов — 24,2% (127/525), 8—11 л/узлов — 2,5% (13/525), что отличалось от специализированных стационаров (p<0,0001 и p<0,0001 соответственно).

Общее количество пациентов, получивших адьювантное лечение составило: 44,5% (301/667) перенесших хирургическое лечение в общехирургическом стационаре по поводу ОКРР, что отличалось от колопроктологического — 73,9% ((260/352), p<0,0001) и онкологического стационаров — 73,9% ((51/69), p=0,0001). 5-летние показатели ОБ и БРВ у больных с ОКРР, перенесших хирургическое вмешательство в общехирургическом стационаре, составили 19,4% и 16,2% соответственно, что отличалось от колопроктологического стационара — ОБ 35,5%, БРВ 33,2% (p<0,0001) и онкологического — ОБ 37,0%, БРВ 34,8% (p=0,00019).

Заключение. Оперативные вмешательства, выполненные в специализированных стационарах по поводу ОКРР соответствовали критериям онкологической адекватности по сравнению с подобными операциями в общехирургических стационарах.

Робот-ассистированные операции при колоректальном раке: кривая обучения и непосредственные результаты

Р.А. Мурашко¹, Е.А. Ермаков¹, И.Б. Уваров¹

Место работы: ¹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, г. Краснодар, Россия
 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–III 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. 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 χ^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 $241,5 \pm 78,8$ мин.), статистически значимо не отличаясь от длительности ЛС вмешательств (120,0–465,0 мин.; среднее — $243,3 \pm 72,9$ мин.; $p = 0,314$). Интраоперационная кровопотеря в Р-А группе составила в среднем $109,0 \pm 29,4$ мл (50,0–150,0 мл) в сравнении с $141,7 \pm 76,0$ 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 — тромбоз 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 ($14,5 \pm 4,6$ vs $16,1 \pm 3,7$ дней; $p = 0,082$). В послеоперационном периоде восстановление перистальтики отмечалось на 1–3 сутки ($1,1 \pm 0,19$ сут.). Начало функционирования стомы или первый стул — на 2–4 сутки послеоперационного периода (среднее значение — $2,2 \pm 0,28$ 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 подгруппах 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 $4,2 \pm 2,7$ см), статистически значимых различий с подгруппой ЛС не выявлено. Опухолевого роста в проксимальном и дистальном краях препарата не обнаружено ни в одном случае. Хирургический клиренс (расстояние от дистального края опухоли до дистальной линии резекции) в Ia подгруппе составил $3,6 \pm 1,5$ см, во IIa — $2,3 \pm 1,2$ 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 $12,3 \pm 3,1$ лимфатических узлов (12–22). Метастазы в лимфоузлы выявлены у 5 пациентов. Поражения атипичного 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.

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ СТАТЕЙ

Уважаемые авторы!

Представляем Вашему вниманию требования, которым должны соответствовать направляемые нам материалы. Полностью правила представления рукописей к публикации размещены на сайте журнала <http://www.malignanttumours.org>

Общие положения

1. Статьи должны отвечать тематике журнала «Злокачественные опухоли» и соответствовать принятым в журнале требованиям. Типы статей: оригинальная статья (фундаментальные и клинические исследования), обзор литературы, лекция, клинический случай.
2. Рассматриваются только оригинальные материалы, ранее не публиковавшиеся и не нарушающие авторские права других лиц. Не допускается направление в редакцию работ, которые отправлены в другие издания. Все статьи проходят проверку в системе «Антиплагиат».
3. Все научные статьи, поступающие в редакцию журнала, проходят рецензирование.
4. Научные статьи для публикации в журнале «Злокачественные опухоли», оформленные надлежащим образом, следует направлять через специальный сервис «Подать статью» на сайте журнала.
5. Редакция оставляет за собой право редактирования и отбора материала для публикации.
6. Плата с аспирантов и соискателей за публикацию статей не взимается.
7. Статьи, представленные с нарушением правил оформления, не рассматриваются.
8. Присланные рукописи обратно не возвращаются.

Оформление статей

1. Статья печатается шрифтом Times New Roman, кегль 14, через 1,5 интервала, 60–62 знака в строке, 30 строк на страницу. Страницы должны быть пронумерованы.
2. Формат документа при отправке в редакцию .doc или .docx, единицы измерения даются в системе СИ, употребление в статье не общепринятых сокращений не допускается.
3. Объем статей не должен превышать 12 стр., редакция оставляет за собой право сокращать статьи.
4. Статьи должны быть четко структурированными, актуальными, обладать научной новизной, содержать постановку задач (проблем), описание методики и основных результатов исследования, полученных автором.
5. На первой странице статьи пишут название статьи, инициалы и фамилии авторов, полное название учреждения (учреждений), в котором выполнена работа, город, страну. Следует указать места работы всех авторов статьи.
6. На первой странице также размещают резюме (объем 500–1000 знаков) и ключевые слова (не более 5).
7. Авторское резюме должно быть четко структурировано (цель исследования, материал и методы, результаты, заключение). Рубрики в резюме отделяются абзацем, названия рубрик выделяются жирным шрифтом. При написании резюме следует использовать приведенные ниже ключевые слова.
8. В разделе информации об авторах должны быть представлены данные о каждом из авторов: имя (полностью), отчество (сокращенно) и фамилия (полностью); ученая степень и звание; должность; название учреждения, в котором работает автор (полностью и сокращенный вариант); адрес электронной почты. Для связи с редакцией дополнительно указывают телефон отвечающего за это автора.
9. Название статьи, информация об авторах, аннотация и ключевые слова должны быть переведены на английский язык.
10. Основная часть статьи должна иметь следующие разделы: введение, материал и методы исследования, результаты исследования, обсуждение, заключение (выводы).

Частные положения

1. Все аббревиатуры должны быть расшифрованы при первом упоминании, далее по тексту используется только аббревиатура; малоупотребляемые и узкоспецифические термины должны быть расшифрованы.
2. При описании лекарственных средств при первом их упоминании должна быть указана активная субстанция (международное непатентованное название – МНН) и фирма-производитель.
3. Иллюстрированный материал прилагается по тексту и отдельным файлом. В статье может содержаться не более 5 рисунков и/или 3 таблиц. Редакция оставляет за собой право сокращать количество иллюстративного материала в статье.
4. Фотографии, рисунки, схемы, диаграммы в виде изображений (черно-белых или цветных) предоставляются только в электронном виде в форматах: TIFF, JPG, PDF с разрешением не менее 300 dpi.
5. Местоположение иллюстрации указывается в тексте статьи путем ссылки на таблицу или рисунок. Нумерация иллюстративного материала ведется в порядке упоминания.
6. Таблицы должны иметь номер и название; единицы измерения каждого показателя указываются в системе СИ.
7. Рисунки, диаграммы, графики должны быть легко читаемыми, иметь подписи всех осей с указанием единиц измерения по системе СИ. Легенда выносится за пределы рисунка.
8. Библиографические ссылки в тексте статьи располагаются в квадратных скобках в порядке цитирования автором в строгом соответствии с пристатейным списком литературы.
9. Список литературы составляют по правилам оформления пристатейных списков литературы (библиографии) с учетом «Единых требований к рукописям, представляемым в биомедицинские журналы» Международного комитета редакторов медицинских журналов (Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals).
10. В списке литературы все работы перечисляются в порядке цитирования (ссылок на них в тексте, а не по алфавиту). В оригинальных статьях допускается цитировать не более 30 источников, в обзорах литературы – не более 50, в лекциях и других материалах – до 15.
11. Автор несет полную ответственность за точность данных списках литературы.

Соблюдение этических норм и регулирование спорных ситуаций

1. Статья должна иметь официальное направление (сопроводительное письмо) в адрес главного редактора журнала от учреждения, в котором выполнена работа, и визу руководителя на первой странице, заверенную круглой печатью.
2. Автор полностью берет на себя ответственность за возможный плагиат текста, рисунков и др. Информация об этом в сопроводительном письме в обязательном порядке заверяется подписью автора. Ставя свою подпись, автор тем самым передает редакции право на издание статьи.
3. Коллективная статья должна быть подписана всеми авторами.
4. Необходимо заявить о наличии или отсутствии потенциального конфликта интересов (например, конкурирующие интересы, которые, по мнению автора, могут иметь прямое или опосредованное влияние на публикационный процесс) согласно рекомендации Международного комитета редакторов медицинских журналов (ICJME).
5. Авторам рекомендуется предоставлять ссылку на свой цифровой профиль в ORCID или других системах идентификации.

ВОЗЬМИТЕ ПОД КОНТРОЛЬ

BRCA-ассоциированный
рак яичников
с препаратом Линпарза

Первый в своем классе PARP-ингибитор, применение которого значительно увеличивает выживаемость без прогрессирования у пациенток с платиночувствительным рецидивом рака яичников с наличием мутации BRCA1/2¹

Поддерживающая терапия препаратом Линпарза статистически значимо увеличивает выживаемость без прогрессирования у больных с платиночувствительным рецидивом рака яичников с мутацией BRCA1/2 до 11,2 месяца в сравнении с 4,3 месяца при использовании плацебо и снижает риск прогрессирования на 82% (ОР 0,18; 95% ДИ 0,10-0,31; $p < 0,0001$)¹

Инструкция по медицинскому применению препарата Линпарза, капсулы 50 мг (ЛП-003716 от 11.07.2016 с изменениями от 07.08.2017) с учетом изменения 1.
Регистрационный номер: ЛП-003716 от 11.07.2016. Торговое наименование: Линпарза. Международное непатентованное наименование: олапариб. Лекарственная форма: капсулы 50 мг.
Показания к применению: поддерживающая монотерапия при платиночувствительном рецидиве серозного эпителиального рака яичников, маточных труб или первичного перитонеального рака высокой степени злокачественности с наличием герминальной (наследственной) мутации гена BRCA и/или соматической мутации гена BRCA (возникшей в клетках опухоли) у взрослых пациенток, ответивших (полный или частичный ответ) на платиносодержащий режим химиотерапии. Противопоказания: повышенная чувствительность к олапарибу или любому из компонентов препарата; беременность и период грудного вскармливания (во время терапии и в течение 1 месяца после последнего приема препарата); нарушение функции почек тяжелой степени; нарушение функции печени средней и тяжелой степени; дети и подростки в возрасте до 18 лет (данные отсутствуют). С осторожностью: совместный прием с мощными индукторами или ингибиторами изоферментов цитохрома CYP3A и ингибиторами P-gp. Способ применения и дозы: внутрь по 400 мг (8 капсул) 2 раза в сутки (суточная доза 800 мг). Пациентки должны начать поддерживающую терапию препаратом Линпарза не позднее 8 недель после завершения курса химиотерапии, содержащей препарат платины. Рекомендуется продолжать терапию до прогрессирования основного заболевания. Информацию по коррекции дозы и дозировке у особых категорий пациенток смотрите в полном варианте инструкции. Побочное действие: наблюдавшиеся нежелательные реакции 3 и выше степеней CTCAE представлены ниже. Определение частоты побочных реакций: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100, < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000, < 1/100$), редко ($\geq 1/10000, < 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$). Нарушения метаболизма и питания: нечасто – снижение аппетита. Нарушения со стороны нервной системы: нечасто – головная боль, головокружение. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: часто – тошнота, рвота, диарея; нечасто – боль в верхней части живота, стоматит. Общие нарушения и реакции в месте введения: часто – утомляемость (включая астению). Изменения параметров лабораторных и инструментальных исследований (приведена частота отклонений результатов лабораторных исследований, а не отмеченных нежелательных реакций): очень часто – анемия (снижение концентрации гемоглобина), лимфопения (снижение количества лимфоцитов), часто – нейтропения (снижение абсолютного количества нейтрофилов), тромбоцитопения (снижение количества тромбоцитов), нечасто – повышение концентрации креатинина в крови. Рекомендуется выполнить клинический анализ крови до начала терапии, повторять его ежемесячно в течение первых 12 месяцев терапии, и затем – периодически для мониторинга клинически значимых изменений гематологических параметров во время лечения, которые могут потребовать приостановки терапии или снижения дозы препарата и/или дополнительного лечения.
Перед назначением препарата ознакомиться с полной инструкцией по медицинскому применению. Дальнейшая информация предоставляется по требованию.

1. Ledermann, J. et al. 2016. Olaparib maintenance therapy in patients with platinum-sensitive relapsed serous ovarian cancer: a preplanned retrospective analysis of outcomes by BRCA status in a randomized phase 2 trial. Lancet Oncol. 15(8), pp.852-864.