

журнал ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

The Journal MALIGNANT TUMOURS

№2-2013 (6) Русскоязычное издание

Содержание

Роль грибковых инфекций в современной клинике <i>Н. С. Багирова</i>	3
Эндокринные и сопряженные с ними последствия консервативного / химиогормонотерапевтического / лечения онкологических больных: возможности и степень целесообразности коррекции <i>Л. М. Берштейн</i>	12
Дискуссионные вопросы лечения распространенных стадий лимфомы Ходжкина <i>Е. А. Демина</i>	18
Рак среднеампулярного отдела прямой кишки — какую операцию выбрать? — Низкая передняя резекция прямой кишки <i>А. М. Карачун, А. С. Петров</i>	23
Адьювантная и неоадьювантная терапия опухолей желудочно-кишечного тракта <i>М. В. Копп, И. А. Королева</i>	33
Хирургические аспекты лечения рецидивов рака ротоглотки <i>М. А. Кропотов, А. В. Епихина, Д. К. Удинцов, К. Д. Илькаев</i>	43
Наследственный рак молочной железы и яичников <i>Л. Н. Любченко, Е. И. Батенева, И. С. Абрамов, М. А. Емельянова, Ю. А. Будик, А. С. Тюляндина, О. В. Крохина, И. К. Воротников, В. А. Соболевский, Т. В. Наседкина, С. М. Портной</i>	53
Современные тенденции в комбинированном лечении рака прямой кишки <i>А. А. Невольских, Б. А. Бердов, Л. Н. Титова</i>	62
Профилактика катетер-ассоциированных инфекций в онкопедиатрии <i>М. Ю. Рыков, Е. В. Гьокова, Н. А. Сусулева, В. Г. Поляков</i>	71
Роль препаратов железа в лечении анемии у онкологических больных <i>А. В. Снеговой</i>	81
Возможности стереотаксической радиохирургии при лечении больных с метастатическим поражением печени <i>С. И. Ткачёв, С. В. Медведев, Д. С. Романов, П. В. Булычкин, Т. В. Юрьева, Р. А. Гутник, И. П. Яжгунович, А. В. Бердник, Ю. Б. Быкова</i>	86
Химиолучевой компонент комбинированного лечения рака орофарингеальной области <i>Е. Л. Чойнзонов, Д. А. Шишкин, А. А. Шишкин</i>	94
Репродуктивная функция у женщин после лучевого и химио-лучевого лечения лимфомы Ходжкина, состояние здоровья родившихся детей. <i>С. В. Шахтарина, А. А. Даниленко, Л. Н. Щелконогова, В. В. Павлов</i>	95
Результаты лечения больных с местными рецидивами рака ободочной кишки <i>Ю. А. Шелыгин, С. И. Ачкасов, А. Ф. Филон, Л. П. Орлова, В. В. Веселов, И. В. Зароднюк</i>	107
Современные возможности хирургии печени при метастазах колоректального рака <i>Г. Шумахер, Ю. Жукова, М. Кочергин</i>	114
УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ	117
ПОСТЕРЫ	121
ПУБЛИКАЦИИ	133

журнал ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

The Journal MALIGNANT TUMOURS

МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ПО ОНКОЛОГИИ

ГЛУБОКОУВАЖАЕМЫЕ ЧИТАТЕЛИ!

Представляем вам номер журнала «Злокачественные опухоли», который является сборником тезисов работ и обзорных статей по темам докладов участников XVII Российского онкологического конгресса (Москва, 12-14 ноября 2013).

Материал публикуется в редакции авторов.
С уважением, редакционная коллегия журнала

Издается с августа 2010 г.
ISSN 2224-5057

№2-2013 (6)

Официальный печатный орган
Профессионального общества
онкологов-химиотерапевтов (РФ)

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ:

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

Н.В. Жуков, МНИОИ
им. П.А. Герцена МЗ РФ (Москва)

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА:

Руководитель: В. Г. Тюриков

Адрес: 123100, Москва, Пресненская
набережная 12, ММДЦ

«Москва-Сити», Деловой комплекс
«Федерация», этаж 27, офис 13
тел/факс 7 (499) 686 02 37

E-mail: editorial@malignanttumors.org

Вебсайт: www.malignanttumors.org

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

Свидетельство
ПИ № ФС77-4145913.08.2010

Распространяется среди членов
Общества онкологов-химиотерапевтов
бесплатно.

Редакция не несет ответственности
за достоверность информации,
содержащейся в рекламных
материалах.

Выход – 1 раз в три месяца

Формат 210x297

Тираж 3000 экз.

© Фонд «Онкопрогресс»

При перепечатке материалов
цитирование журнала обязательно.

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ:

С.А. Тюлядин, председатель редакционного совета,
РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Л.В. Болотина, МНИОИ им. П.А. Герцена (Москва)

М.Ю. Бяхов, Онкологический центр ОАО «РЖД» (Москва)

В.А. Горбунова, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Е.Н. Имянитов, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова (Санкт-Петербург)

М.В. Копп, Самарский областной клинический
онкологический диспансер (Самара)

В.М. Моисеенко, Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр
специализированных видов медицинской помощи (онкологический)
(Санкт-Петербург)

Д.А. Носов, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Р.В. Орлова, Санкт-Петербургский Государственный Университет
(Санкт-Петербург)

И.В. Поддубная, Российская медицинская академия последиplomного
образования Минздравсоцразвития РФ (Москва)

А.Г. Румянцев, Федеральный научно-клинический центр детской гематологии,
онкологии и иммунологии (Москва)

Д.Л. Строяковский, Городская онкологическая больница №62 (Москва)

И.В. Тимофеев, Общество онкологов-химиотерапевтов,
Бюро по изучению рака почки (Москва)

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ:

Н.С. Бесова, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

В.В. Бредер, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Н.В. Деньгина, Ульяновский областной клинический онкологический
диспансер (Ульяновск)

А.Э. Протасова, Санкт-Петербургская медицинская академия
последиplomного образования (Санкт-Петербург)

Г.А. Раскин, Санкт-Петербургский городской клинический
онкологический диспансер (Санкт-Петербург)

И.В. Рыков, Клиническая больница № 122 имени Л.Г. Соколова
ФМБА России (Санкт-Петербург)

А.В. Снеговой, РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН (Москва)

Электронная версия русскоязычного издания журнала: www.rosoncweb.ru

Электронная версия англоязычного издания журнала: www.malignanttumors.org

Роль грибковых инфекций в современной клинике

БАГИРОВА НАТАЛИЯ СЕРГЕЕВНА

Инвазивные грибковые инфекции (ИГИ) – существенная проблема у определенной группы иммунокомпрометированных больных. Знание эпидемиологии ИГИ в лечебных учреждениях помогает установить поэтапный комплекс действий, необходимых для предотвращения развития инвазивных микозов. Первым шагом является определение групп больных с высоким риском ИГИ, установление точных факторов риска, анализ эпидемиологического профиля родов и видов грибковых патогенов, а также уровень их резистентности к антифунгальным препаратам. Во-вторых, следует создать механизмы предотвращения постоянного воздействия потенциальных грибковых возбудителей, отработать рекомендации, включающие контроль над качеством воздуха и воды в лечебном учреждении. Не менее важен и контроль над архитектурным решением проектов лечебных учреждений. Помимо своевременного осуществления этих мер, важно обратить особое внимание на применение антифунгальных препаратов с целью профилактики ИГИ, которая должна проводиться у пациентов очень высокого риска инвазивных микозов [20].

Ключевые слова: инвазивные грибковые инфекции, микоз

Контактная информация:

Н. С. Багирова, ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РМН, E-mail: nbagirova@mail.ru

Данные по эпидемиологии ИГИ, представленные в литературе, могут существенно отличаться в зависимости от вида возбудителя, группы изучаемых больных, от профиля лечебного учреждения, от основной стратегии и тактики ведения ИГИ, принятых в той или иной стране [21]. В среднем случаи ИГИ, например, среди реципиентов при трансплантации стволовых гемопоэтических клеток (ТСКК) составляют лишь 3,4%, что объясняется внедрением новых стандартов антифунгальной профилактики у данной группы больных [14, 19].

Frank C с соавторами [11] провели анализ 2707 аутопсий и выявили 221 пациента с ИГИ. Частота выявления ИГИ на аутопсии увеличилась с 6,6% в 1993-1996 до 10,4% в 2001-2005. Рост инвазивных микозов обусловлен главным образом *Candida spp.*, в то же время частота выявления микозов, вызванных *Aspergillus spp.*, *Cryptococcus spp.*, *Zygomycetes* и *Pneumocystis spp.* осталась неизменной. Однако лидирующим возбудителем среди последней группы остается *Aspergillus spp.* Онкогематологические больные имели самую высокую частоту ИГИ по данным аутопсии. Желудочно-кишеч-

ный тракт — основная локализация при инвазивном кандидозе, тогда как при аспергиллезе наиболее характерная локализация — легкие. Несмотря на широкий выбор антифунгальных препаратов, ИГИ продолжают оставаться важной причиной заболеваемости и летальности при нозокомиальных инфекциях.

Candida spp. и *Aspergillus spp.* — основные возбудители ИГИ, составляющие 70-90% всех возможных грибковых патогенов. В США случаи грибкового сепсиса увеличились с 1979 по 2000 гг. в три раза. Кроме того, инвазивный кандидоз (ИК) и аспергиллез (ИА) отличаются высокой заболеваемостью и летальностью (40-60% и 60-90%, соответственно) [10, 22].

В настоящее время ИС наиболее часто регистрируется в группе больных отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) (79%), после трансплантации солидных органов (ТСО) (52,9%) и в онкогематологии (13,5% – 44%). ИА чаще всего отмечается в онкогематологии (33% – 69%), при ТСКК (43%) (таблица 1). Зигомикоз в основном актуален в онкогематологии (44%), но также нельзя за-

Таблица 1. Данные литературы о частоте различных инвазивных грибковых инфекций [14].

Группы больных	ИС	ИА	Зигмикоз	прочие	литература
ТСГК	28% (13)	43% (13)	8%–9% (13,23)	15% (13)	13,23
ТОС	52,9%	18,8%	2,3%	19%	19
онкогематология	13,5-44% (7, 16)	33-69% (7, 16)	44% (23)		7, 16, 23
ОРИТ	79%	11%		10%	25

бывать о вероятности его развития при ТСГК (8% — 9%) и при ТОС (2,3%). Крпотококкоз (8%) и фузариоз (3%) при определенных условиях также могут иметь место у больных, относящихся к группе риска [14].

Ранняя диагностика, своевременная и адекватная терапия необходимы для снижения заболеваемости и летальности при ИГИ. Адекватные действия при ИГИ, особенно в группе иммунокомпрометированных больных, остаются актуальными ввиду различных причин. Инвазивный микоз никогда не развивается спонтанно, но всегда — постепенно, незаметно на начальных стадиях у больных высокой степени риска. Иммунокомпрометированные больные высокой степени риска развития ИГИ — это реципиенты ТСГК, реципиенты при ТОС, онкогематологические больные и группа больных с другими возможными нарушениями иммунитета. При ТСГК прослеживается 3 фазы развития риска ИГИ. В первой фазе имеет основное значение нейтропения и нарушение барьера защитных механизмов. Во второй фазе имеет большое значение дисфункция клеточного иммунитета. Острая реакция трансплантат против хозяина (РТПХ) и терапия кортикостероидами — основные составляющие риска ИГИ в течение этой фазы. В третьей фазе хроническая РТПХ и терапия кортикостероидами остаются значимыми факторами риска ослабления клеточного иммунитета.

При трансплантации солидных органов риск ИГИ увеличивается благодаря длительной иммуносупрессивной терапии.

Онкогематологические больные подвергаются наибольшему риску ИГИ при длительной нейтропении вследствие иммуносупрессивной химиотерапии (режимы индукции и консолидации).

Большинство факторов, которые способствуют развитию ИГИ у иммунокомпрометированных больных, невозможно устранить, так как они прямо связаны с основным заболеванием, методами терапии.

Таблица 2. Факторы риска инвазивных грибковых инфекций [14].

Факторы риска	
ИГИ	• Предрасположенность больного • Нейтропения более 10 дней • Факторы окружающей среды
ИА	• РТПХ • Тип ТСГК (аллоТСГК) • Кортикостероиды (доза и длительность) • Истощение Т-клеток вследствие терапии • ЦМВ • Применение ганцикловира • Полиморфизм (TLR 4, TNF или IL 10) • Содержание пациентов после ТСГК вне специальных палат (Нера — фильтры)
ИК	• колонизация • Центральный венозный катетер • гемодиализ • Абдоминальная хирургия (осложненная или повторная) • Клинически нестабильное состояние (острая почечная недостаточность, диссеминированное внутрисосудистое свертывание) • антибиотики • Парентеральное питание • Длительное пребывание в ОРИТ
Аббревиатуры: СМВ, цитомегаловирус; РТПХ, реакция трансплантат против хозяина; ТСГК, трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; IL-10, интерлейкин-10; TLR4, toll-like receptor 4; TNF, фактор некроза опухоли.	

Факторы риска ИГИ специфичны для каждого вида инвазивного микоза (таблица 2).

Риск развития ИГИ возрастает при длительной (свыше 10 дней) и глубокой (нейтрофилы менее 500 клеток/мм³) нейтропении.

Далеко не всегда развитие аспергиллеза связано со снижением функций иммунной системы. Существует популяция людей, генетически наиболее предрасположенная к этим заболеваниям, что связано с особенностями функционирования системы внутриклеточного клиренса фагоцитов, с дефектами системы гуморальных факторов резистентности слизистых оболочек, с наличием лектина, отвечающего за распознавание углеводов у патогенов, а также ассоциировано с определенными белками, экспрессируемыми генами главного комплекса гистосовместимости (HLA I и II классов). Макрофаги и полиморфноядерные нейтрофилы могут распознавать конидии *A. fumigatus*. Долгое время не было понятно, как именно макрофаги и другие фагоцитирующие клетки способны распознавать генетически чужеродный материал и активироваться при первой встрече с патогеном. В настоящее время известно, что именно TLR распознают различные типы патогенов и обеспечивают первую линию защиты организма. Лигандами TLR при аспергиллезе является галактотриптан, антиген в составе клеточной стенки аспергилла. Полиморфизм TLR связан с различными типами инфекций, в том числе и с ИА. TNF- α секретируется макрофагами и активируется Т-лимфоцитами при развитии ИГИ. Точечный полиморфизм нуклеотида в гене TNF связан с риском ИА. Было показано, что усиленная продукция IL-10 связана с ИА. Точечный полиморфизм нуклеотида может повлиять на транскрипцию генов IL-10 [3, 5, 14].

Факторы окружающей среды также могут сыграть определенную роль в развитии ИГИ. Так, очень важно, в каких условиях находятся пациенты группы риска. Реципиент ТСГК, находясь вне специально оборудованного помещения (HEPA-фильтры) в ранний период после трансплантации (до 40 дней), подвергается повышенному риску ИА.

Немаловажным фактором риска ИГИ является пребывание пациентов в ОРИТ, что связано главным образом с ИК, при котором важную роль отводят массивной и мно-

жественной колонизации кандидами кожи и слизистых оболочек, применение центрального венозного катетера, гемодиализа, хирургических вмешательств. Развитие острой почечной недостаточности, шока и диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром) связаны с увеличением риска кандидемии. Значимым фактором риска считают назначение антимикробных препаратов широкого спектра действия, таких, как карбапенемы, метронидазол, клиндамицин и пиперацillin-тазобактам, но не аминогликозидов, цефалоспоринов и фторхинолонов. Длительное применение антибиотиков широкого спектра действия, вероятно, приводит к выведению нормальной микрофлоры желудочно-кишечного тракта и замещением ее кандидами.

Клинические проявления ИГИ у иммунокомпрометированных больных различны, от лихорадки неизвестного происхождения до неспецифических симптомов вследствие иммуносупрессии, кортикостероидной терапии, нейтропении.

Длительная лихорадка несмотря на проводимую терапию антибиотиками широкого спектра действия при нейтропении — оно из наиболее распространенных проявлений кандидемии у иммунокомпрометированных больных. Кандидоз кожи и мягких тканей сопровождается миозитом, появлением сыпи (эритематозные папулы, узлы), нередко подобной гангренозной эритеме. Кандидозные эндофтальмиты могут протекать бессимптомно, но это зависит от локализации процесса. Описаны случаи кандидозного эндокардита, перикардита, поражение клапанов (в т. ч. искусственного), септический тромбофлебит вследствие установки внутрисосудистого катетера.

Опасность кандидемии связана с диссеминацией патогена, развитием висцерального (хронического диссеминированного) кандидоза, который выявляется чаще всего при разрешении нейтропении после цитотоксической химиотерапии острого лейкоза и при ТСГК. Следует отметить, что при данных обстоятельствах кандиды редко удается обнаружить при посеве крови. При этом могут отмечаться лихорадка, боли в области печени при пальпации, гепатомегалия, увеличение щелочной фосфатазы в сыворотке крови. Диагноз в таких случаях чаще всего определяется на основании

ранее полученных положительных посевов крови. При исследовании 2019 эпизодов кандидемии Pagano L, с соавторами [18] определено, что при диссеминированном кандидозе поражение брюшной полости составляет 95%, легких — 9,5%, кожи и мягких тканей — 7,8%, глаз — 5%, сердца — 3,9%, трахеобронхиального дерева — 3,9%, скелета — 1,7%, центральной нервной системы (ЦНС) — 1,1%. Легкие бывают вовлечены редко; проявляется ИК легких в виде множественных узелков. Поражение скелета при ИК проявляется как вертебральный остеомиелит с болевыми ощущениями в спине. Поражение ЦНС сопровождается симптомами менингита или абсцессов головного мозга.

Наиболее часто ИГИ, обусловленные плесневыми грибами (аспергиллы), проявляются как пневмония с классическими симптомами: лихорадка, кашель, боли в области грудной клетки, время от времени кровохарканье, шум трения плевры. Все эти симптомы редко имеют место одновременно. При трансплантации легких наиболее часто развивается аспергиллезный трахеобронхит. Кроме аспергилл, другие плесневые грибы (*Scedosporium spp.*, *Fusarium spp.*, *Acremonium spp.* и *Zygomycetes*) могут быть причиной подобных симптомов. Синуситы, обусловленные плесневыми грибами, проявляются симптомами головной боли и болями в области синусов, заложенностью носа с выделениями или без них, лихорадкой, нарушением иннервации. Быстрое прогрессирование болезни свойственно зигомикозу, и раннее обследование слизистой носовой полости с выявлением бледной слизистой серого оттенка, очагов некроза может помочь своевременно установить верный диагноз. Внутричерепное распространение грибковой инфекции нередко приводит к вовлечению ЦНС с развитием абсцессов, некротического тромбоза, менингита. Инфекция ЦНС может осложниться гематогенной диссеминацией с тромбозом и инфарктами. Тропизм плесневых грибов к сосудам способствует развитию абсцессов головного мозга.

Диагностика ИГИ. EORTC (Европейская Организация по Изучению и Терапии Рака/Микозов) разработаны диагностические критерии прежде всего в целях изучения проблемы ИГИ для внедрения их в практику. Основное значение придается анализу факто-

ров риска (показатели состояния пациента, такие как основное заболевание, иммуносупрессивные режимы терапии, трансплантация), микробиологические данные, серологические тесты (галактоманнан при аспергиллезе, β -1,3-D-глюкан) и рентгенологические исследования. Золотым стандартом диагностики ИГИ считается гистологическое исследование тканей и/или культуральное подтверждение инвазивного микоза [4, 8].

Посев крови является наиболее распространенным и доступным в практической работе методом диагностики кандидемии/висцерального кандидоза, но чувствительность данного метода составляет 50-70%. Положительные результаты посева крови при висцеральном ИК составляют только 20-30% [14]. Компьютерная томография (КТ), ультразвуковая диагностика (УЗИ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) могут существенно облегчить установление диагноза.

Диагностика инвазивных плесневых микозов наиболее сложна по сравнению с ИК. Высокая летальность при инвазивных плесневых микозах ограничивает возможности своевременной прижизненной диагностики на ранних стадиях ИГИ. Сходные неспецифические симптомы и признаки при различных плесневых инвазивных микозах усложняют задачу. Посев крови при аспергиллезе как правило не дает результатов, тогда как при инвазивных плесневых микозах, обусловленных *Fusarium spp.*, *Acremonium spp.* и *Scedosporium spp.* можно получить рост грибов. Рентгенологические исследования необходимо проводить как можно раньше, но их признаки неспецифичны. Существенную помощь в диагностике инвазивных плесневых микозов может оказать серологическое исследование (галактоманнан при аспергиллезе, β -1,3-D-глюкан). Следует заметить, что на выявление антигена галактоманнана с целью диагностики аспергиллеза влияет антифунгальная профилактика, снижающая чувствительность метода.

Противогрибковая терапия. В настоящее время врачи располагают целым рядом антифунгальных препаратов системного действия. Единого мнения относительно предпочтительного варианта терапии ИГИ (эмпирическая либо предупредительная, pre-emptive) не существует [8]. Эмпирическая терапия —

терапия больных высокой степени риска ИГИ с признаками и симптомами заболевания даже в отсутствие микробиологического подтверждения (получен рост возбудителя) и прочих доказательств. Предупредительная (pre-emptive) терапия может быть определена как ранняя терапия инфекции с использованием клинических, лабораторных или рентгенологических данных, подтверждающих ИГИ у больных высокой степени риска, до появления клинических симптомов и признаков развития заболевания [21]. Эмпирическая терапия обычно назначается в учреждениях с ограниченными возможностями установления диагноза. В таких случаях рекомендуется начинать эмпирическую антифунгальную терапию в случае неэффективности антибактериальной терапии антибиотиками широкого спектра в течение 72-96 часов при персистирующей лихорадке. В диагностически-ориентированном подходе напротив, персистирующая лихорадка еще не является поводом к старту противогрибковой терапии, но дает основания для активного использования всех диагностических возможностей лечебного учреждения [8].

Эмпирическая антифунгальная терапия при нейтропении у онкологических больных с персистирующей лихорадкой зависит от основного заболевания, методов терапии. Амфотерицин В дезоксихолат наиболее часто применяется у больных острым лейкозом или при аутоТСГК при проведении индукционной химиотерапии и при консолидации, тогда как липосомальная форма амфотерицина В предпочтительнее при аллоТСГК. Клинические данные о больных также влияют на выбор эмпирической антифунгальной терапии. Амфотерицин В дезоксихолат назначают главным образом при лихорадке неясной этиологии, каспофунгин и флуконазол — больным с энтероколитом и/или при колонизации слизистой *Candida spp.* Вориконазол — препарат выбора при выявлении инфильтратов в легких и/или положительном тесте на галактоманнан. Липосомальная форма амфотерицина В или каспофунгин предпочтительны при нестабильном состоянии пациента [15].

Системные противогрибковые препараты включают в себя полиены, азолы, эхинокандины, флуцитозин (таблица 3)

Следует заметить, что универсального препарата не существует, и для успешной терапии ИГИ необходимо стремиться к точному диагнозу с микробиологическим подтверждением, поскольку каждый возбудитель имеет свои особенности, такие, например, как природная резистентность или низкая чувствительность к тому или иному препарату (таблица 4).

Грибковые патогены могут обладать различными механизмами резистентности, самый распространенный тип резистентности — различные мутации или изменение экспрессии генов, например, ответственных за выведение антифунгального препарата из клетки гриба (efflux pumps). Увеличение экспрессии эффлюкс-генов — наиболее значимый механизм резистентности кандид к азолам, который также связан с перекрестной резистентностью внутри рода *Candida*. Относительно антифунгальных препаратов группы эхинокандинов основной механизм резистентности связан с мутацией гена FKS1, ответственного за синтез белка β -1,3-D-глюкан.

Механизм резистентности плесневых грибов рода *Aspergillus* сходен с таковым у кандид: мутация гена CH3 51, кодирующего синтез 14- α -стерол-деметилазы, приводит к перекрестной резистентности между итраконазолом и позаконазолом, но не к эхинокандинам.

Инвазивный аспергиллез. Вориконазол имеет наилучшую активность против *Aspergillus spp.* и *Scedosporium spp.*, считается препаратом первой линии в терапии инфекций, обусловленных этими грибами. Препарат второй линии — амфотерицин В при непереносимости вориконазола или его неэффективности, эхинокандины рассматривают как альтернативные препараты.

Инвазивный кандидоз. В некоторых случаях, при тяжелом течении ИК амфотерицин В применяют в монотерапии или в комбинации с флуцитозином. Эхинокандины эффективны при ИК и считаются препаратами первой линии. Флуконазол и вориконазол также эффективны при ИК, в сложных случаях как продолжение терапии ИК или кандидемии амфотерицином В или эхинокандинами [12].

Зигомикоз и другие плесневые грибы. Задержка в назначении амфотерицина В при зигомикозе связана с низкой выживаемостью, поэтому при зигомикозе и неизвестных возбудителях

Таблица 3. Выбор антифунгальных препаратов [1, 2].

препарат	применение	комментарии
Полиены: Амфотерицин В и различные его формы	Широкий спектр активности, эмпирическая терапия Терапия при зигомикозе	основной недостаток – нефротоксичность и побочные эффекты при инфузии
Азолы • Флуконазол	Эмпирическая терапия ИК при стабильном состоянии пациента криптококкоз Профилактика при ТСГК	Неактивен при плесневых микозах
• итраконазол	Эмпирическая терапия Терапия при резистентности или непереносимости других азолов при ИК или ИА Криптококкоз Профилактика при ТСГК, высокодозной цитостатической терапии	Ограничено применение Зависимость адсорбции от пищи, pH желудка Побочные эффекты (жкт, сердце, печень) Контроль уровня в крови
• вориконазол	Эмпирическая терапия при фебрильной нейтропении Препарат первой линии при ИА ИК – при стабильном состоянии пациента Профилактика при лихорадке неясного происхождения у пациентов группы риска	Вероятность суперинфекции <i>Zygomycetes</i> При клиренсе креатинина ≤ 50 мл/мин. побочные эффекты (сыпь, печень, сердце) Контроль уровня в крови
• позаконазол	Профилактика при ТСГК и при длительной нейтропении вследствие высокодозной цитостатической терапии ИК, ИА при резистентности или непереносимости других азолов	Адсорбция зависит от содержания жира в пище Побочные эффекты (печень, сердце) Только форма для приема внутрь Контроль уровня в крови
Эхинокандины (каспофунгин, микафунгин, анидулафунгин)	В основном при ИК Каспофунгин в эмпирической терапии при фебрильной нейтропении Терапия при ИА Потенциально в комбинационной терапии Незначительное количество побочных эффектов Активность при пневмоцистозе	Не в монотерапии при ИА Низкая активность для <i>Zygomycetes</i> , <i>Candida parapsilosis</i> , <i>Candida guilliermondii</i> Хорошая переносимость Можно использовать при печеночной недостаточности при снижении дозы (каспофунгин)
Флуцитозин	используется в комбинации с другими антифунгальными препаратами при ИК и <i>Cryptococcus spp.</i>	Токсичен для ткани мозга Только форма для приема внутрь

ИГИ полиены следует считать препаратом первой линии. Из азолов только позаконазол может быть эффективен при зигомикозе [6].

Комбинация антифунгальных препаратов. Различные комбинации противогрибковых препаратов активно изучаются. При инвазивных кандидозах с вовлечением ЦНС, при кандидозных эндокардитах применяют комбинацию

амфотерицина В с флуцитозином, так как имеет место синергизм данной комбинации, а также лучшее проникновение в ЦНС, синовиальную жидкость, в клапаны [12]. В отношении прочих ИГИ данные получены главным образом в исследованиях *in vitro*, на моделях животных, при ретроспективных анализах и при описании отдельных случаев. Комбинация препара-

Таблица 4. Активность системных противогрибковых препаратов против основных возбудителей инвазивных грибковых инфекций [9]

возбудитель	Полиены Амф В	триазолы				эхинокандины		
		флуко- назол	итрако- назол	ворико- назол	позако- назол	каспо- фунгин	мика- фунгин	анидула- фунгин
Candida spp								
C. albicans	++	++	++	++	++	++	++	++
C. glabrata	++	+/-	нд	+	+	++	++	++
C. tropicalis	++	++	++	++	++	++	++	++
C. parapsilosis	++	++	++	++	++	+	+	+
C. krusei	+	+/-	+/-	+	+	++	++	++
Cryptococcus neoformans	++	+	+	++	++	-	-	-
Trichosporon spp	-	++	нд	нд	нд	-	-	-
Aspergillus spp								
A. fumigatus	++	-	++	++	++	+	+	нд
A. flavus	++	-	++	++	++	+	+	нд
A. terreus	-	-	++	++	++	+	+	нд
A. niger	++	-	++	++	++	+	+	нд
A. nidulans	-	-	++	++	++	+	+	нд
Scedosporium prolificans	-	-	нд	нд	нд	-	-	-
Scedosporium apiospermum	-	-	+/-	+	нд	-	-	-
Fusarium spp	+	-	-	+	+	-	-	-
Zygomycetes	+	-	+/-	-	+	-	-	-

тов при лечении ИА — более спорный вопрос. Комбинация амфотерицина В и азола может демонстрировать антагонизм и клиническую неэффективность, если комбинация назначена после лечения итраконазолом. Комбинируя три класса препаратов (вориконазол, каспофунгин и амфотерицин В), можно получить различные результаты. При зигомикозе комбинация позаконазола и амфотерицина В не сопровождается усилением клинической эффективности. Данные в отношении комбинации антифунгальных препаратов при других инвазивных плесневых микозах еще более ограничены.

Хирургическое вмешательство как компонент противогрибкового лечения в некоторых случаях целесообразно, особенно при условиях плохого проникновения препарата в очаг инфекции (очаги в легких, остеомиелит, инфекции перикарда, эндокардит, инфицированные внутрисосудистые катетеры) [26]. В некоторых случаях ИГИ хирургическое вмешательство просто необходимо (риносинусит, поражение мозга, инфицированная кожа и мягкие ткани), особенно при зигомикозе [24].

Подходы к ведению больных с ИГИ широко изучаются в различных направлениях (эм-

пирическая терапия, профилактика, терапия с учетом конкретного возбудителя и проч.). Раннее начало эмпирической терапии при фебрильной нейтропении (упорная лихорадка после 4-7 дней лечения антибиотиками широкого спектра действия) в настоящее время не подлежит сомнению [12]. Но не следует забывать и о своевременных рентгенологических исследованиях, о серологических тестах (галактотрипсин, β -1,3-D-глюкан), гистологическом и микробиологическом исследованиях, которые могут существенно помочь в ранней диагностике ИГИ у пациентов группы риска.

Профилактика ИГИ (флуконазол, позаконазол) при нейтропении у онкогематологических больных острым миелоидным лейкозом или миелодиспластическим синдромом, при ТСГК связана со снижением случаев инвазивных микозов.

Каждый год появляются новые антифунгальные препараты. Большая их часть изучена *in vitro* или на моделях животных. Однако некоторые из них проходят клинические испытания. Появляются новые азолы и эхинокандины, такие как энфумафунгин и изавуконазол. Созданы и изучаются препараты с совершенно новым механизмом действия. Например, E1210 широкого спектра действия, который ингибирует рост грибковой клетки и формирование ею биопленок, подавляет вирулентность *C. albicans* *in vitro* активный против *Aspergillus fumigatus*. Другой класс антифунгальных препаратов включает FG3409. В экспериментальных моделях показано, что этот препарат отличается свойством снижать повреждающее действие аспергилла на ткани, которое превосходит по силе воздействия азолы и амфотерицин В *in vitro*. Кроме того, показана более выраженная активность против *Scedosporium spp.*, включая *S. prolificans* (этот вид резистентен почти ко всем известным антифунгальным препаратам), по сравнению с позаконазолом и вориконазолом [17, 27, 28]. Разрабатывается новая улучшенная форма суспензии итраконазола и позаконазол для приема внутрь с более высокой биодоступностью.

За последние 20 лет количество ИГИ продолжает расти несмотря на появление все новых противогрибковых препаратов, использование стандартов профилактики и терапии ИГИ, применение новых методов диагностики инвазивных микозов. Исследование пробле-

мы продолжается в различных направлениях. Поскольку при ИГИ наиважнейшим является ранняя диагностика, которая обеспечивает своевременную и адекватную терапию, наиболее актуальным направлением следует считать экспресс-методы диагностики инвазивных микозов в группе риска.

Литература

1. Климко Н. Н. Микозы: диагностика и лечение. Руководство для врачей, Москва, 2007 г., 336с.
2. Российские Национальные Рекомендации «Диагностика и лечение микозов в отделениях реанимации и интенсивной терапии» под ред. Н. Н. Климко, Москва, 2010 г., 92 с.
3. Baddley JW, Andes DR, Marr KA, et al. Factors associated with mortality in transplant patients with invasive aspergillosis. Clin Infect Dis. 2010; 50 (12):1559-1567
4. Baron E. J., M. Miller, M. P. Weinstein et al. A Guide to utilization of a microbiology laboratory for diagnosis of infectious diseases: 2013 Recommendations by the Infectious Diseases Society for Microbiology. Clin. Infect. Dis. Advance Acces published July 10, 2013. IDSA Guidelines/Downloaded from <http://oid.oxfordjournal.org/by guest on September 24, 2013>
5. Branger J., Leemans J. C., Florquin S. et al. Toll-like receptor 4 plays a protective role in pulmonary tuberculosis in mice// Int. Immunol. — 2004. — Vol. 16 (3) — P.509-516
6. Chamilos G, Lewis RE, Kontoyiannis DP. Delaying amphotericin B-based frontline therapy significantly increases mortality among patients with hematologic malignancy who have zygomycosis. ClinInfect Dis. 2008;47 (4):503-509
7. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ, et al. Posaconazole vs fluconazole or intravenous voriconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N Engl J Med. 2007;356 (4):348-359.
8. De Pauw B, Walsh TJ, Donnelly JP, et al. Revised Definitions of Invasive Fungal Disease from the European Organization for Research and Treatment of Cancer/Invasive Fungal Infections Cooperative Group and the National Institute of Allergy and Infectious Diseases Mycoses Study Group EORTC/MSG) Consensus Group. Clin Infect Dis. 2008;46 (12):1813-1821

9. Denning David W and William W. Hope Therapy for fungal diseases: opportunities and priorities. *Trends in Microbiology*, Volume 18, Issue 5, 195-204, 09 March 2010
10. Flückiger U., O. Marchetti, J. Bille, P. Eggimann, et al., Treatment options of invasive fungal infections in adults. Review. *Swiss Med. WKLY* 2006;136:447-463
11. Frank C; Engels K; Kriener S; Groll A H; Schwabe D. Trends in the postmortem epidemiology of invasive fungal infections at a university hospital. *The Journal of infection*. 2010, 61 (3):259-65
12. Ito JI, Kriengkauykiat J, Dadwal SS, Arfons LM, Lazarus HM. Approaches to the early treatment of invasive fungal infection. *Leuk Lymphoma*. 2010; 51 (9):1623-1631
13. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ, et al. Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: Overview of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis*. 2010; 50 (8):1091-1100.
14. Kriengkauykiat J., J. I. Ito, S. S. Dadwai, Epidemiology and treatment approaches in management of invasive fungal infections. Review. *Clinical Epidemiology* 2011; 3: 175-191
15. Marchetti O., C. Cordonnier., T. Calandra. EJC, Guidelines from the first European Conference on Infections in Leukemia: ECIL1., EJC Supplements, Volume 5, № 2, July 2007
16. Mattiuzzi GN, Kantarjian H, Faderl S, et al. Amphotericin B lipid complex as prophylaxis of invasive fungal infections in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome undergoing induction chemotherapy. *Cancer*. 2004;100 (3):581-589.
17. Miyazaki M, Horii T, Hata K, Watanabe N. In vitro antifungal activity of E1210: A novel antifungal with activity against clinically important yeasts and moulds. Abstract F1–840 presented at the 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Boston, MA, September 12-15, 2010
18. Pagano L, Mele L, Fianchi L, et al. Chronic disseminated candidiasis in patients with hematologic malignancies. Clinical features and outcome of 29 episodes. *Haematologica*. 2002;87 (5): 535-541
19. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR, et al. Invasive fungal infections among organ transplant recipients: Results of the Transplant-Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis*. 2010; 50 (8):1101-1111
20. Pemán J, Salavert M.. Epidemiology and prevention of nosocomial invasive infections by filamentous fungi and yeasts. *Enferm. Infecc. Microbiol. Clin*. 2013 May; 31 (5):328-41. doi: 10.1016/j.eimc.2013.02.002. Epub 2013 Apr 3
21. Pfaller M. A., and Diekema D. J. Epidemiology of invasive candidiasis; a persistent public health problem. *Clin. Microbiol. Review*, Jan., 2007, p. 133-163
22. Sardi J. C. O., L. Scorzoni, T. Bernard et al. Candida species current epidemiology, pathogenicity, biofilm formation, natural antifungal products and new therapeutic options. *J. Med. Microbiol.*, 2013, 62: 10-24
23. Skiada A1, L. Pagano2, A. Groll et al.. Zygomycosis in Europe: analysis of 230 cases accrued by the registry of the European Confederation of Medical Mycology (ECMM) Working Group on Zygomycosis between 2005 and 2007. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 1859-1867
24. Spellberg B, Walsh TJ, Kontoyiannis DP, Edwards J Jr, Ibrahim AS. Recent advances in the management of mucormycosis: From bench to bedside. *Clin Infect Dis*. 2009;48 (12):1743-1751
25. Vincent JL, Rello J, Marshall J, et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302 (21):2323-2329.
26. Walsh TJ, Anaissie EJ, Denning DW, et al. Treatment of aspergillosis: Clinical practice guidelines of the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008;46 (3):27-60
27. Warn PA, Sharp A, Gould J, et al. Efficacy of FG3409 a new antifungal agent, in reducing tissue burden in murine models of disseminated aspergillosis. Abstract F1–1182 presented at the 48th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Washington, DC, October 25-28, 2008
28. Watanabe N, Horii T, Miyazaki M, Hata K. E1210, a new broadspectrum antifungal, inhibits glycosylphosphatidylinositol (GPI) biosynthesis and effects Candida albicans cell characteristics. Abstract F1–841 presented at the 50th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, Boston, MA, September 12-15, 2010

Эндокринные и сопряженные с ними последствия консервативного/химиогормонотерапевтического/лечения онкологических больных: возможности и степень целесообразности коррекции

Л. М. БЕРШТЕЙН

Лечение больных, страдающих злокачественными новообразованиями, в значительной мере включает в себя применение химиотерапии, таргетной терапии и эндокринотерапии. (антигормональных и гормональных препаратов). В зависимости от локализации и природы опухолевого процесса, хирургические вмешательства, сводящиеся к удалению некоторых эндокринных органов (в частности, яичников, тестикул, щитовидной и внутрисекреторной части поджелудочной железы и т. д.), могут приводить к нарушению их функции. Задача представленной работы состоит в том, чтобы, сконцентрировав наше внимание, преимущественно, на последствиях противоопухолевого лечения оказываемую на эндокринную систему (включая ее стероидный и нестероидный компоненты) и, главное, — на исходы, сопряженные с гормонально-метаболическими сдвигами, клиническими и фенотипическими особенностями. Такие последствия, проявляются не только изменениями лабораторных и инструментальных показателей, но и сопровождаются изменениями клинической картины заболевания, субъективных ощущений пациента. Проводимая терапия нередко оказываются «палкой о двух концах», поскольку на ожидаемые итоговые результаты влияют процессы такого рода, как прибавка массы тела, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, недостаточность овариальной, надпочечниковой, соматотропной и тестикулярной функции, остеопения, приливы, хроническая усталость т. д., что нередко ограничивает успех лечения. Пассивная регистрация подобных нарушений и молчаливое наблюдение за ними — лишь одна и достаточно нередкая сторона проблемы, другая — это вопросы о современных подходах их коррекции и целесообразности последних. Частично эта проблема имеет генетическое основание, которая, наряду с другими показателями, может определять не только реакцию на противоопухолевую терапию, но и степень выраженности эндокринных изменений, их потенциальную прогностическую роль, равно как и показания к их предупреждению/устранению. Круг клинически значимых и нуждающихся в анализе и обсуждении ситуаций, таких как: полная андрогенная блокада при раке предстательной железы, эндокринные последствия адъювантной химиотерапии и гормонотерапии при раке молочной железы у больных репродуктивного и постменопаузального возраста, ожидаемый всплеск частоты выполнения превентивной сальпингоовариэктомии у носительниц мутаций генов BRCA1 и BRCA2; «тиреоидная (в особенности) и адренкортикальная тропность» таргетной терапии, следствия высокодозной кортикостероидной поддержки химиотерапии и т. д., свидетельствует о важности данной проблематики, необходимости ее учета в клинической практике и создании стандартов для ведения пациентов с перечисленными проблемами.

Ключевые слова: рак, консервативная терапия, эндокринные последствия

Контактная информация:

Л. М. Берштейн, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург levmb@endocrin.spb.ru

Онкоэндокринология принадлежит к числу специальностей, затрагивающих различные аспекты онкологии, включая врожденные, а также рано или поздно (применительно к он-

тогенезу) формирующиеся факторы риска злокачественных новообразований, особенности течения последних и их реакцию на лечение [1, 2]. Вопрос о последствиях противоопухо-

левой терапии также лежит в сфере интересов онкоэндокринологов, хотя этот интерес часто избирателен и далеко не всегда регулярен, о чем приходится говорить с сожалением.

Как известно, помимо хирургических вмешательств, сводящихся к удалению некоторых эндокринных органов (в частности, яичников, тестикул, щитовидной и внутрисекреторной части поджелудочной железы и т.д.), лечение онкологических больных сопровождается применением химиотерапии, таргетной терапии, а также эндокринотерапии, с использованием антигормональных и гормональных препаратов. Объем применения этих трех направлений консервативной терапии (не включая лучевую терапию) определяется в немалой степени структурой онкологической заболеваемости, свойствами выявляемых новообразований и постепенным ростом контингента онкологических больных. Хотя точные данные о частоте использования тех или иных лечебных подходов малодоступны или отсутствуют, опираясь на информацию о том, что 30-40% всех новообразований составляют опухоли гормонозависимых тканей [3], и что в среднем на Земле одновременно живет 60-65 млн онкологических больных, можно, по крайней мере приблизительно, судить о потребности в тех или иных видах консервативной терапии.

Особенностью современного этапа развития онкологии является более быстрое, чем ранее, появление новых противоопухолевых препаратов. В своем большинстве они оказываются более эффективными, чем предшествующие средства. В то время как «стандартная химиотерапия» может повысить безрецидивную и общую выживаемость на 25% и 16%, применение в аналогичных ситуациях таргетных препаратов может вести к увеличению этих показателей, соответственно до 58% и 31% [4]. Однако, относительный риск (ОР) развития осложнений таргетной терапии выше, чем при стандартной терапии и составляет для нейтропении, диареи, стоматита, рвоты, сердечно-сосудистой патологии, нарушений дыхания, нейропатии, дерматологических проявлений соответственно 1,29, 2,14, 1,79, 1,24, 1,68, 1,35, 3,02 и 2,28 [5, 6]. Что в этом плане можно сказать о последствиях эндокринотерапии и об эндокринных последствиях консервативной терапии в целом?

Для ответа на этот вопрос не обязательно прибегать к сравнению «старых» и «новых» противоопухолевых препаратов. Важно, подчеркнуть следующее: последствия противоопухолевой терапии, проявляются не только изменениями лабораторных и инструментальных показателей, но сопровождаются изменениями клинической картины заболевания, субъективных ощущений пациента. Проводимая терапия нередко оказываются «палкой о двух концах», поскольку на ожидаемые итоговые результаты влияют процессы такого рода, как прибавка массы тела, дислипидемия, нарушение толерантности к глюкозе, недостаточность овариальной, надпочечниковой, соматотропной и тестикулярной функции, избыточное — в группах низкого риска — подавление тиреотропной функции при терапии тироксинам больных высокодифференцированной карциномой щитовидной железы, остеопения, приливы, хроническая усталость (в частности, при терапии ряда нейроэндокринных опухолей), стероидный диабет т.д., что нередко ограничивает успех лечения.

Изменения, которые могут быть при этом выявлены, можно подразделить на общие (более или менее типичные) и специфические. Например, более часто в сферу внимания попадают вопросы о сексуальной дисфункции или репродуктивных нарушениях у больных раком молочной железы с исходно сохраненной менструальной функцией (см. ниже). Эта проблема в немалой степени свойственна и постменопаузальным больным с той же локализацией опухоли, получавшим антигормональные препараты на протяжении не менее 6-9 мес [7]. Существенным является то, что различия в спектре побочных реакций в этой группе больных индуцируемых применением, соответственно, антиэстрогенов (тамоксифена) и ингибиторов ароматазы с преобладанием в первом случае тромбозов вен, приливов, гиперплазии эндометрия, а во втором кардиоваскулярной патологии, гиперлипидемии и снижения минеральной плотности кости, хорошо известны, и лишь в относительно недавнее время им стали придавать значение в качестве фактора, обладающего самостоятельным модифицирующим влиянием на общую выживаемость в противоположность безрецидивной [8]. Однако меньшее внимание при-

влекает к себе тот факт, что как малые [9], так и стандартные [10] дозы тамоксифена и в пре-, и в постменопаузальном возрасте могут индуцировать изменения в продукции инсулина или в чувствительности к нему, что может приводить к более частому метастазированию и более раннему прогрессированию заболевания [10, 11].

Здесь же необходимо обратить внимание на проблему избыточной массы тела, которая исходно свойственна части больных раком молочной железы постменопаузального возраста. Так, по данным мета-анализа [12], риск смерти в этой группе повышается приблизительно на 25-30% на фоне как адъювантной гормонотерапии, так и химиотерапии [13, 14], в том числе у пациенток младше 40-50 лет. Если у пациенток постменопаузального возраста механизмы прибавки массы тела на фоне адъювантной химиотерапии менее понятны, а скорее менее изучены (хотя здесь можно предполагать своеобразную роль трио «инсулин-лептин-адипонектин» и изменения пищевого поведения), то в репродуктивном периоде на первый план выходят механизмы выпадения репродуктивной функции и снижения овариального резерва [15], регистрируемых с помощью УЗИ яичников, а также по изменениям уровней гонадотропинов, эстрадиола, антимюллера гормона, ингибина В и, как нам недавно удалось показать, тестостерона в крови. Вопрос о последствиях такого рода воздействия, иногда обозначаемого как вариант «химической кастрации», привлекал и привлекает к себе внимание не только зарубежных [15, 16, 17], но и отечественных авторов (см., например [18, 19]). Такую ситуацию можно рассматривать в качестве примера того, как взгляды на степень серьезности последствий должны соразмеряться с оправданностью и целесообразностью корректирующих вмешательств, всегда думая о том, не приведет ли это вмешательств к ухудшению итоговых результатов лечения. Действительно, неоднократно указывалось на то, что выпадение овариальной функции на фоне химиотерапии больных раком молочной железы способствует удлинению безрецидивного периода и возможно, улучшает показатели общей выживаемости. Соответственно, лекарственное восстановле-

ние менструального цикла может привести к противоположному (неблагоприятному) результату (см. [20]). В этом отношении, попытки решения вопроса об устранении ассоциированной с химиотерапией бесплодии, обсуждаемых в современных публикациях [16, 17, 21, 22], должны быть строго индивидуализированы и оправданы не только с социальной, но и клинической точки зрения.

Даже временная, а тем более длительная аменорея индуцированная химиотерапией, сопровождается снижением овариального резерва, и в качестве одного из своих «эндокринных портретов» проявляется снижением минеральной плотности кости и склонностью к возникновению переломов. Существование этой проблемы и ее серьезность (степень которой может повышаться в случае вероятного более частого применения профилактической овариэктомии у носительниц мутаций гена BRCA1) заставляет нас не останавливаться, как ранее на назначениях препаратов кальция и вит. D, а обращаться к назначению с превентивной целью (пока официально не утвержденных) таких средств, как бисфосфонаты, эффективность которых была показана в ряде клинических испытаний [23, 24].

Аналогичная склонность к остеопорозу наблюдается у больных раком предстательной железы, подвергающимся полной андрогенной блокаде. Хотя определенные побочные эффекты свойственны для многих гормональных препаратов применяемых в терапии этого заболевания (включая, в частности, и эстрогены), полная андрогенная блокада, реализуемая применением агонистов или антагонистов гонадотропин-рилизинг гормонов, орхэктомией с последующим использованием антиандрогенов и т.д., проявляется спектром гормонально-метаболических нарушений, среди которых, помимо снижения минеральной плотности кости, превалируют гипогонадизм и развивающийся на его фоне комплекс, присущий метаболическому синдрому (нарушение толерантности к глюкозе, инсулинорезистентность, увеличение доли жира в теле, гиперлипидемия и т.д.). Значимость этих нарушений для общей и опухоль-специфической выживаемости больных, как уже отмечалось, столь велика [25, 26, 27], что это приводит к назначению различных вариантов корректирующей терапии [27, 28, 29],

от которой ожидается хотя бы частичное исправление ситуации.

Ограничиваясь примерами, взятыми из практики работы с больными раком молочной и предстательной железы, следует отдавать себе отчет в том, что дело этими локализациями в данном случае не исчерпывается. Другими примерами могут служить, в частности, исключение овариальной функции под влиянием химиотерапии при ряде лимфопролиферативных заболеваний, а также последствия применения таргетной терапии (моноклональных антител и маленьких молекул/ингибиторов киназ) при крайне широком спектре новообразований. Нарушения в состоянии эндокринной системы и связанных с ними проявлениями присущи многим из этих средств, особенно группе ингибиторов киназ, таких как, сунитиниб и некоторых других «-ибов». Этим препаратам наиболее часто свойственны нарушения в состоянии тиреоидной системы (гипотиреоз, аутоиммунные сдвиги), а также развитие гинекомастии (до 10% случаев), недостаточности функции надпочечников, расстройства фосфорно-кальциевого обмена, умеренной склонности к гипогликемии и др. [30]. В противоположность гипогликемии, сочетание химиотерапии с применением высоких доз кортикостероидов может вести к гипергликемии вплоть до стероидного диабета. Нарушения углеводного обмена по типу гипергликемии (нередко в комбинации с гиперлипидемией) описаны также при использовании эверолимуза и некоторых других ингибиторов m-TOR [31, 32], что обращает наше внимание к необходимости назначения соответствующей симптоматической, а иногда и превентивной терапии. Поскольку упомянутые таргетные препараты в сочетании, в частности, с аналогами соматостатина (октреотид и др.) или по самостоятельной схеме применяются и при нейроэндокринных опухолях [33], это дополнительно расширяет круг больных, нуждающихся в корригирующих мерах воздействия.

Заслуживает внимания то, что побочные реакции эндокринной природы, ассоциированные с проведением консервативной терапии онкологических больных, очевидно, не всегда должны маркироваться только «темной краской» и вполне вероятно могут служить определенной подсказкой в плане дальнейшего течения заболева-

ния. Показано, в частности, что если у больных раком молочной железы тамоксифен не вызывает приливов, частота рецидивов более высока, чем в том случае, когда приливы возникают [34]. Сходные выводы сделаны в отношении пациенток, лечившихся экземестаном: в группах, отмечавших развитие приливов или наличие костно-мышечной симптоматики, результаты лечения, оценивавшиеся по безрецидивной или общей выживаемости, были более благоприятными, чем в группе сравнения [35].

Следует отметить, что в последние годы значительное место в попытках предсказания гормон-ассоциированных осложнений лечения и в необходимости прекращения из-за этого лекарственного курса отводится генетическим методам исследования. Например, у больных раком молочной железы, получавших ингибиторы ароматазы, выявление определенных полиморфизмов гена CYP17A1 (вовлеченного в процесс стероидогенеза), было сопряжено с развитием артралгии [36]. У аналогичной группы больных при наличии полиморфного варианта рецепторов эстрогенов, пациентки, получавшие экземестан, значимо чаще прекращали лечение из-за костномышечных симптомов, чем лечившиеся летрозолом [37].

Подводя краткие итоги, можно прийти к выводу о том, что такой раздел онкологии как «эндокринология консервативной терапии онкологических больных» заслуживает пристального внимания специалистов с точки зрения как механизмов возникновения осложнений, их последствий и потенциальной предикторной роли, так и использования оправданных и целесообразных мероприятий по их предупреждению и устранению.

Литература

1. Берштейн Л. М. Онкоэндокринология: традиции, современность, перспективы. СПб: Наука. 2004, 344с.
2. Innovative Endocrinology of Cancer (eds. Lev M. Berstein, Richard J. Santen). Springer Science/Landes Bioscience. Austin, Texas (USA). 2008, 242p.
3. World Cancer Report (eds. Peter Boyle, Bernard Levin). International Agency for Research on Cancer. Lyon, 2008, 512p.

4. Amir E., Seruga B., Martinez-Lopez J. et al. Oncogenic targets, magnitude of benefit, and market pricing of antineoplastic drugs // *J Clin Oncol.* — 2011. — Vol. 29 (18). — P.2543-2549.
5. Niraula S., Seruga B., Ocana A. et al. The price we pay for progress: a meta-analysis of harms of newly approved anticancer drugs // *J Clin Oncol.* — 2012. — Vol. 30 (24). — P.3012-3019.
6. Vera-Badillo F.E., Al-Mubarak M., Templeton A.J., Amir E. Benefit and harms of new anti-cancer drugs // *Curr Oncol Rep.* — 2013. — Vol. 15 (3). — P.270-275.
7. Frechette D., Paquet L., Verma S. et al. The impact of endocrine therapy on sexual dysfunction in postmenopausal women with early stage breast cancer: encouraging results from a prospective study // *Breast Cancer Res. Treat.* — 2013. — Vol. 141. — P.111-117.
8. Amir E., Seruga B., Niraula S. et al. Toxicity of adjuvant endocrine therapy in postmenopausal breast cancer patients: a systematic review and meta-analysis // *J Natl Cancer Inst.* — 2011. — Vol. 103 (17). — P.1299-1309.
9. Johansson H, Gandini S, Guerrieri-Gonzaga A et al. Effect of fenretinide and low dose tamoxifen on insulin sensitivity in premenopausal women at high risk for breast cancer // *Cancer Res.* 2008. — Vol. 68 (22). — P.9512-9518.
10. Иванов В. Г., Цырлина Е. В., Коваленко И. Г. и др. Связь гормонально-метаболического статуса больных раком молочной железы с эффективностью адъювантной гормонотерапии // *Вопр. онкол.* — 2006. — Т.52 (2). — С.150-154.
11. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI. et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study // *J Clin Oncol.* 2002. — Vol. 20 (1). P.42-51.
12. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis // *Breast Cancer Res Treat.* — 2010. — Vol.123 (3). — P.627-635.
13. Campbell KL, Lane K, Martin AD. et al. Resting energy expenditure and body mass changes in women during adjuvant chemotherapy for breast cancer // *Cancer Nurs.* 2007. — Vol. 30 (2). — P.95-100.
14. Trédan O, Bajard A, Meunier A. et al. Body weight change in women receiving adjuvant chemotherapy for breast cancer: a French prospective study // *Clin Nutr.* — 2010. — Vol.29 (2). — P.187-91.
15. Gordon AM, Hurwitz S, Shapiro CL, LeBoff MS. Premature ovarian failure and body composition changes with adjuvant chemotherapy for breast cancer // *Menopause.* — 2011. — Vol. 18 (11). — P.1244-1248.
16. Su HJ. Measuring ovarian function in young cancer survivors // *Minerva Endocrinol.* — 2010. — Vol. 35 (4). — P.259-270.
17. Torino F, Barnabei A, De Vecchis L. et al. Chemotherapy-induced ovarian toxicity in patients affected by endocrine-responsive early breast cancer // *Crit Rev Oncol Hematol.* — 2013 [Epub ahead of print].
18. Тюляндин С. А. Системная терапия операбельного рака молочной железы. Практическая онкология: избранные лекции (ред. Тюляндин С. А., Моисеенко В. М.). Спб: Центр ТОММ. 2004, с. 73-83.
19. Семиглазов В. Ф., Семиглазов В. В., Клетсель А. Е. Неоадъювантное и адъювантное лечение рака молочной железы. М.: МИА. 2008. 288с.
20. Park I.H., Han H.S., Lee H. et al. Resumption or persistence of menstruation after cytotoxic chemotherapy is a prognostic factor for poor disease-free survival in premenopausal patients with early breast cancer // *Ann Oncol.* 2012. — Vol. 23 (9). — P.2283-2289.
21. Das M, Shehata F, Son WY et al. Ovarian reserve and response to IVF and in vitro maturation treatment following chemotherapy // *Hum Reprod.* — 2012. — Vol. 27 (8). — P.2509-2514.
22. Ruddy KJ, Gelber S, Ginsburg ES. et al. Menopausal symptoms and fertility concerns in premenopausal breast cancer survivors: a comparison to age- and gravidity-matched controls // *Menopause.* — 2011. — Vol. 18 (1). P.105-108.
23. Aft R. Protection of bone in premenopausal women with breast cancer: focus on zoledronic acid // *Int J Womens Health.* — 2012. — Vol. 4. — P.569-576.
24. Hadji P, Gnant M, Body J.J. et al. Cancer treatment-induced bone loss in premenopausal women: a need for therapeutic intervention? // *Cancer Treat Rev.* — 2012. — Vol. 38 (6). — P.798-806.
25. Kintzel PE, Chase SL, Schultz LM, O'Rourke TJ. Increased risk of metabolic syndrome, diabetes mellitus, and cardiovascular disease in men receiving androgen deprivation therapy for prostate cancer // *Pharmacotherapy.* — 2008. — Vol. 28 (12). — P.1511-1522.

26. Taylor LG, Canfield SE, Du XL. Review of major adverse effects of androgen-deprivation therapy in men with prostate cancer // *Cancer*. — 2009. — Vol. 115 (11). — P.2388-2399.
27. Nobes J. P., Langley S. E., Kloppe T. et al. A prospective, randomized pilot study evaluating the effects of metformin and lifestyle intervention on patients with prostate cancer receiving androgen deprivation therapy // *BJU Int*. — 2012. — Vol.109 (10). — P.1495-1502.
28. Ahmadi H, Daneshmand S. Androgen deprivation therapy: evidence-based management of side effects // *BJU Int*. — 2013. — Vol. 111 (4). — P.543-548.
29. Берштейн Л. М., Цырлина Е. В., Воробьев А. В. и др. Сочетание полной и неполной андрогенной блокады с метформином в лечении больных раком предстательной железы. Тр. 16-го Росс. онкол. конгресса // *Злокачественные опухоли*, 2012. — Т.2 (2) — с.153.
30. Lodish MB. Clinical review: kinase inhibitors: adverse effects related to the endocrine system // *J. Clin. Endocrinol. Metab*. — 2013. — Vol.98 (4). — P.1333-1142.
31. Sivendran S., Agarwal N., Gartrell B. et al. Metabolic complications with the use of mTOR inhibitors for cancer therapy // *Cancer Treat Rev*. 2013 [Epub ahead of print]
32. Paplomata E, Zelnak A, O'Regan R. Everolimus: side effect profile and management of toxicities in breast cancer // *Breast Cancer Res Treat*. —2013. — Vol. 140 (3). — P.453-462.
33. Cummins M., Pavlakis N. The use of targeted therapies in pancreatic neuroendocrine tumours: patient assessment, treatment administration, and management of adverse events // *Ther. Adv. Med. Oncol*. — 2013. — Vol. 5 (5). — P.286-300.
34. Mortimer JE, Flatt SW, Parker BA. et al. Tamoxifen, hot flashes and recurrence in breast cancer // *Breast Cancer Res Treat*. — 2008. — Vol. 108 (3). — P.421-426.
35. Fontein D. B., Houtsma D., Hille E. T. et al. Relationship between specific adverse events and efficacy of exemestane therapy in early postmenopausal breast cancer patients // *Ann Oncol*. 2012. — Vol. 23 (12). — P.3091-3097.
36. Garcia-Giralt N, Rodriguez-Sanz M, Prieto-Alhambra D. et al. Genetic determinants of aromatase inhibitor-related arthralgia: the B-ABLE cohort study // *Breast Cancer Res Treat*. — 2013. — Vol. 140 (2). — P.385-395.
37. Henry NL, Skaar TC, Dantzer J. et al. Genetic associations with toxicity-related discontinuation of aromatase inhibitor therapy for breast cancer // *Breast Cancer Res Treat*. — 2013. — Vol.138 (3). — P.807-816.

ДИСКУССИОННЫЕ ВОПРОСЫ ЛЕЧЕНИЯ РАСПРОСТРАНЕННЫХ СТАДИЙ ЛИМФОМЫ ХОДЖКИНА

ДЕМИНА ЕЛЕНА АНДРЕЕВНА

The best treatment strategy for advanced stage Hodgkin lymphoma (HL) is still a matter of debate. There are three questions which discuss.

1. What is better: starting with the less toxic ABVD regimen which relapse free survival only of 60-70% at 5 years and try to salvage relapsing patients with high-dose chemotherapy (CT) or starting with the more effective, but more toxicity BEACOPP escalated (FFTF at 5 years 87%) in order to cure as many patients as possible at once. Several modification of BEACOPP escalated were tested to reduce toxicity. Meta-analysis of 14 trials, including 10,011 patients shows that only 6 cycles of BEACOPP escalated and 8 cycles of BEACOPP-14 were associated with the lowest risk for death of any cause and have the advantage of a five-year survival rate for ABVD. In Russian protocol LHMoscow-1-3 for advanced stage HL the efficacy of another modified regime 6EACOPP-14 was similar to 8BEACOPP-14 by progression-free survival rate (PFS) 89%, overall survival (OS) 96.3% and toxicity.
2. Which dose radiotherapy (RT) and whom are need? After MOPP regimen, there might be a potential advantage of involved field RT (IFRT) as detected by a meta-analysis of 16 randomized studies, whereas this advantage is not evident after ABVD. In the past decades, increasing knowledge on the long-term effects of ionizing radiation, such as secondary malignancies, pulmonary toxicity, and cardiovascular damage, has led to increasing skepticism towards RT among patients and physicians. However, long term analysis (median of follow up more then 10 years) shows that 12-years OS better without RT because less secondary malignancies and cardiovascular damage. But tumor control (PFS) is better with RT. With the development of modern radiation techniques, smaller field sizes, and lower doses, the side effects of radiotherapy and the expected long-term effects can be reduced substantially.
3. Early PET response after two cycles CT is an important tool for planning risk-adapted treatment in advanced HL. Many prospective trails are in going to answer this question. Therefore, current concepts include early response evaluation, guided by FDG-PET, into treatment strategies and will hopefully define a new standard of care in which each patient receives as much therapy as needed.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, распространенные стадии, химиотерапия, лучевая терапия, позитронно-эмиссионная томография

Контактная информация:

Е. А. Демина, ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН. drdemina@yandex.ru

Лимфома Ходжкина стала первым и до настоящего времени одним из немногих высококурабельных онкологических заболеваний. За последние 20 лет вероятность выздоровления больных с распространенными стадиями достигла 70-90%. Однако до сих пор остаются спорными вопросы выбора схемы химиотерапии, необходимости консолидирующей лучевой терапии и значении ПЭТ при сокращении объема лечения.

До появления комбинированной химиотерапии 95% больных с распространенными ста-

диями лимфомы Ходжкина погибали от прогрессирования заболевания в течение 5 лет. Всего лишь 50 лет тому назад первой комбинацией химиопрепаратов, показавшей возможность получения длительной ремиссии у больных с генерализованными стадиями, была схема МОРП (мустарген, онковин, прокарбазин, преднизолон), и это стало крупным достижением в онкологии. Использование схемы МОРП позволило достичь долговременной безрецидивной выживаемости (БВ) почти у 50%

больных [1,2]. Спустя десять лет G. Bonadonna предложил другую комбинацию химиопрепаратов — схему ABVD (адрибластин, блеомицин, винбластин, дакарбазин). Эта схема показала не только более высокую БВ, но и лучшую общую выживаемость (ОВ): 7-летняя БВ составила 87,7% против 77,2% ($p=0,06$), а ОВ 77,4 против 67,9 ($p=0,03$) в рандомизированном исследовании 3ABVD+лучевая терапия+3ABVD против 3MOPP+лучевая терапия+3MOPP [3,4]. Потребовалось почти 20 лет для признания этого преимущества и на рубеже XX и XXI веков схема ABVD была признана «золотым стандартом» для лечения больных лимфомой Ходжкина. Однако отдаленные результаты лечения больных с распространенными стадиями, по-прежнему, оставались хуже результатов лечения больных с ранними стадиями заболевания. Более длительное наблюдение за больными, получившими лечение по схеме ABVD при распространенных стадиях лимфомы Ходжкина, показало, что при медиане продолжительности 14 лет выживаемость, свободная от неудач лечения (ВСНЛ) снижается до 47%, а ОВ — до 59% — аналогично результатам лечения больных по схемам MOPP и её аналогов [5]. Улучшение показателей общей выживаемости за два последних десятилетия было достигнуто благодаря использованию высокодозной химиотерапии при лечении рецидивов, однако этот метод позволяет достичь стойких ремиссий только у половины рецидивировавших больных [6,7].

В середине 90-х годов прошлого века Германской группой по изучению лимфомы Ходжкина (German Hodgkin Study Group — GHSG) была предложена новая интенсифицированная схема — BEACOPP-эскалированный (блеомицин, этопозид, адрибластин, циклофосфан, онковин, преднизолон) с эскалацией доз этопозид, адрибластин и циклофосфана. Отдаленные результаты лечения больных по этой схеме в большом рандомизированном исследовании показали её преимущество перед чередующимися циклами COPP и ABVD. Лучевая терапия на остаточные или исходно массивные опухоли выполнялась в обеих группах. Десятилетняя ВСНЛ составила 64% для COPP/ABVD и 82% для BEACOPP-эск ($p=0,0001$), а ОВ 75% против 86% ($p=0,0001$). Однако схема BEACOPP-эск оказалась более

токсичной, как по непосредственной токсичности, так и по отдаленной [8].

В настоящее время сложились две концепции лечения больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина.

Начинать лечение с менее токсичной программы — «золотого стандарта» — схемы ABVD, понимая, что 5-летнюю безрецидивную выживаемость можно обеспечить не более чем для 60-70% больных, а тех, у кого возникнет рецидив, пытаться лечить высокодозной химиотерапией под защитой трансплантации аутологичных стволовых клеток — высокотоксичного метода лечения, позволяющего достичь длительных повторных ремиссий только у половины больных.

Предоставить сразу всем больным максимальный 80% шанс на выздоровление, начиная лечение с интенсивных схем BEACOPP-эск (10-летняя выживаемость, свободная от неудач лечения для BEACOPP-эск 82%), понимая, что те больные, которых можно было бы вылечить менее токсичной программой ABVD, получают большую токсичность.

Обсуждение этих двух точек зрения привело к инициации нескольких рандомизированных исследований, попытавшихся ответить на вопрос о преимуществе одного из подходов к лечению лимфомы Ходжкина. К настоящему времени опубликованы результаты двух из них. В исследовании HD2000 было выявлено статистически значимое преимущество BEACOPP перед ABVD по 5-летней выживаемости без прогрессирования (ВБП) — 81% против 78%, $p=0,038$, но различия в 5-летней ОВ выявлено не было, так как большинство больных с рецидивами получили высокодозную химиотерапию [9]. Преимущество BEACOPP не отмечено в группе больных с низким международным прогностическим индексом МПИ=0-2 ($p=0,125$) и было статистически значимо больше в группе больных с очень плохим прогнозом с МПИ=3-7 — $p=0,038$ (9). В другом рандомизированном исследовании также показано преимущество BEACOPP перед ABVD при оценке 7-летней ВСНЛ: 85% против 73% — $p=0,0004$. Все больные, у которых развился рецидив (20 получивших BEACOPP и 45 — ABVD), в соответствии с планом протокола получили высокодозную химиотерапию с аутотрансплантацией стволовых клеток. На момент оценки

живы без прогрессирования 15 больных, получивших ABVD и 3 — BEACOPP, что обеспечило отсутствие различия в ОВ: 84% против 89% соответственно $p=0,39$. Однако умерших больных и больных со 2-м рецидивом было больше в группе, получившей ABVD — 30 (18%) против 17 (10%) в группе BEACOPP [10].

Признавая более высокую эффективность программы, включающей 8 циклов BEACOPP-эск, все исследователи указывают на её высокую токсичность по сравнению со схемой ABVD. Для снижения числа токсических осложнений, обусловленных терапией, было предложено несколько вариантов деэскалации схемы BEACOPP: BEACOPP-14 со стандартными дозами препаратов, но сокращенным с помощью колониестимулирующих факторов интервалом, сочетание 4 циклов BEACOPP-эск с 2-4 циклами BEACOPP-стандартный и сокращение программы BEACOPP-эск до 6 циклов. GHSG был проведен мета-анализ 14 рандомизированных исследований, включавших 10011 больных. Этот анализ показал, что наибольшее преимущество по сравнению со схемой ABVD имеют программы, включающие 6 циклов BEACOPP-эск и 8 циклов BEACOPP-14 по параметрам наименьшего риска смерти от любой причины и 5-летней выживаемости [11]. Программы, включающие 8 циклов BEACOPP-эск и сочетание 4 циклов BEACOPP-эск с 2-4 циклами BEACOPP-стандартный, значительно уступают двум предыдущим [11].

Дискуссия на тему выбора схемы химиотерапии для больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина продолжается. Она актуальна и для России. Программа ABVD значительно легче в исполнении, однако дефицит трансплантационных коек в стране остаётся большим, а лечение рецидивов только по схемам II линии малоэффективно. Поэтому для России идеология предоставления сразу максимального шанса большинству больных представляется более предпочтительной.

В рамках протокола ЛХМосква-1 с целью снижения токсичности из схемы BEACOPP-14 был исключен блеомицин, доза адрибластин увеличена до $50\text{mg}/\text{m}^2$, а число циклов сокращено до 6. С июня 2008 до декабря 2012 лечение по этой схеме получили 129 больных с распространенными стадиями. Лучевая терапия СОД 30-36Гр проводилась на остаточную опу-

холь размером 2,5 см и более. Полная или «неуверенная» полная ремиссия достигнута у 92,8% больных, частичная ремиссия — у 1, прогрессирование — у 6 больных и констатирован 1 рецидив после года наблюдения. При медиане прослеженности в 23мес (от 3 до 58мес) 3-летняя ВБП составила 89%, а ОВ — 96,3%. Умерло 3 больных: 1 — от прогрессирования, 2 — в полной ремиссии от пневмонии и от вторичного острого миелобластного лейкоза. Отмечено только 2 (2,2%) клинически значимых пульмонита и у 7 (7,9%) больных рентгенологически выявлен фиброз легочной ткани в зоне облучения.

Вторым дискуссионным вопросом остается роль лучевой терапии при современном лечении распространенных стадий лимфомы Ходжкина. Этот вопрос актуален с одной стороны в свете потенциально более высокой эффективности сочетания химио и лучевой терапии, а с другой — в связи с повышением риска поздних осложнений при облучении средостения, таких как вторые опухоли и сердечно-сосудистые заболевания. Особенно высокий риск развития рака молочной железы (почти в 20 раз выше популяционного) имеют молодые женщины, получившие облучение лимфатических коллекторов выше диафрагмы в возрасте до 20 лет [12]. По данным Бостонского онкологического института относительный риск кардиальных осложнений при длительном наблюдении (медиана 14,6 лет) оказался в 20 раз выше у больных, получивших комбинированное химио-лучевое лечение с антрациклин-содержащими схемами по сравнению с больными, получившими только аналогичную химиотерапию [13].

Роль лучевой терапии для распространенных стадий лимфомы Ходжкина зависит от эффективности предшествующей терапии. При использовании схемы MOPP и её аналогов потенциально возможное преимущество облучения зон исходного поражения было выявлено при проведении мета анализа 16 рандомизированных исследований, однако это преимущество не было очевидным для ABVD и ABVD-содержащих режимов [14,15]. Рандомизированное исследование EORTC продемонстрировало, что лучевая консолидация не улучшает результаты у больных в полной ремиссии, получивших 6 или 8 циклов ABVD,

но потенциально повышает эффективность лечения у больных с частичной ремиссией [16]. Еще одно рандомизированное исследование GELA показало, что консолидирующая лучевая терапия после антрациклин-индуцированной полной ремиссии не превышает эффективности 2 дополнительных циклов химиотерапии [17]. GHSG в рамках HD12 рандомизированного исследования, в котором сравнивалась эффективность 8 циклов BEACOPP-эск с деэскалированной программой 4 цикла BEACOPP-эск + 4 цикла BEACOPP-стандартный, было проведено дополнительное сравнение между консолидирующей лучевой терапией и только наблюдением. Различия между группами выявлено не было [18]. На основании этих данных GHSG провела еще одно рандомизированное исследование HD15, в котором после 6 или 8 циклов BEACOPP-эск и 8 циклов BEACOPP-14 консолидирующую лучевую терапию получали только больные с частичной ПЭТ-позитивной ремиссией. При сравнении 5-летней ВБП у больных, достигших полной и ПЭТ-негативной частичной ремиссий и не получавших лучевой консолидации, различия выявлено не было: ВБП составила 92,6% в обеих группах. Выживаемость без прогрессирования (ВБП) в группе больных, которым проводилась лучевая консолидация после ПЭТ-позитивной частичной ремиссии — всего 11% пациентов — оказалась статистически значимо ниже: 86,2%, $p=0,022$ [19]. Единственным недостатком последнего, наиболее крупного исследования является короткий срок наблюдения. Результаты крупных рандомизированных исследований, анализирующих долговременную выживаемость больных лимфомой Ходжкина с распространенными стадиями, и которые сравнивают комбинированное химио-лучевое лечение и химиотерапию по аналогичной схеме, к настоящему времени не опубликованы. Однако опубликованы результаты большого Канадского исследования, в котором изучалась эта проблема у больных с ранними стадиями заболевания. При медиане прослеженности в 11,3 лет ОВ была выше в группе больных, получивших только химиотерапию по схеме ABVD по сравнению с больными, получившими дополнительно лучевую терапию (12-летняя ОВ 92% против 81%, $p=0,04$), но ВБП оказалась лучше в группе больных, получивших лучевую терапию (87% против 94%,

$p=0,01$), а бессобытийная выживаемость оказалась одинаковой (84% против 78%, $p=0,6$) [20]. Поздние осложнения встречались реже у больных, получивших только химиотерапию: вторые опухоли 6,1% против 10,8%, кардиологические осложнения 9,7% против 14,8% [20]. Авторы делают вывод, что, несмотря на лучшую общую выживаемость больных, получивших только химиотерапию, контроль над болезнью оказался лучше в группе больных, получивших дополнительно лучевую терапию.

Таким образом, вопрос о роли лучевой терапии при лечении больных с распространенными стадиями лимфомы Ходжкина остается открытым и требует дальнейшего исследования при более длительном наблюдении. Также открытым остается вопрос о месте и роли ПЭТ для выбора и коррекции терапии этих больных. Возможно, большое количество рандомизированных исследований, инициированных в последние 5 лет, смогут ответить на этот вопрос.

Литература

1. DeVita Jr VT, Simon RM, Hubbard SM, Young RC, Berard CW, Moxley JH, et al. Curability of advanced Hodgkin's disease with chemotherapy. Long-term follow-up of MOPP-treated patients at the National Cancer Institute. *Ann Intern Med.* 1980;92:587-95.
2. Longo DL, Young RC, Wesley M, Hubbard SM, Duffey PL, Jaffe ES, et al. Twenty years of MOPP therapy for Hodgkin's disease. *J Clin Oncol.* 1986;4:1295-306.
3. Bonadonna G, Valagussa P, Santoro A. Alternating noncross-resistant combination chemotherapy or MOPP in stage IV Hodgkin's disease. A report of 8-year results. *Ann Intern Med.* 1986;104:739-46.
4. Santoro A, Bonadonna G, Valagussa P, Zucali R, Viviani S, Villani F, et al. Long-term results of combined chemotherapy-radiotherapy approach in Hodgkin's disease: superiority of ABVD plus radiotherapy versus MOPP plus radiotherapy. *J Clin Oncol.* 1987;5:27-37.
5. Canellos GP, Niedzwiecki D: Long-term follow-up of Hodgkin's disease trial. *N Engl J Med.* 2002;346:1417-8.
6. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous

- haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin disease: a randomized trial. *Lancet*. 2002;359 (9323):2065-71.
7. Josting A, Rudolph C, Mapara M, Glossmann JP, Sieniawski M, Sieber M, et al. Cologne high-dose sequential chemotherapy in relapsed and refractory Hodgkin lymphoma: results of a large multicenter study of the German Hodgkin Lymphoma Study Group (GHSG). *Ann Oncol*. 2005;16:116-23.
 8. Engert A, Diehl V, Franklin J, Lohri A, Dorken B, Ludwig WD, et al. Escalated-dose BEACOPP in the treatment of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: 10 years of follow-up of the GHSG HD9 study. *J Clin Oncol*. 2009;27:4548-54.
 9. Federico M, Luminari S, Iannitto E, Polimeno G, Marcheselli L, Montanini A, et al. ABVD compared with BEACOPP compared with CEC for the initial treatment of patients with advanced Hodgkin's lymphoma: results from the HD2000 Gruppo Italiano per lo Studio dei Linfomi Trial. *J Clin Oncol*. 2009;27:805-11.
 10. Viviani S, Zinzani PL, Rambaldi A., et al. ABVD versus BEACOPP for Hodgkin's Lymphoma when High-Dose Salvage is planned. *N Engl J Med* 2011;365:203-12.
 11. Borchmann P, Trelle S, Rancea M, et al. First Line Treatment of Advanced Stage Hodgkin Lymphoma with Six Cycles of BEACOPPescalated Results in Superior Overall Survival Compared to ABVD: Results of a Network Meta-Analysis Including 10,011 Patients. *Blood* 2012; 120, Issue 21, abstr 551
 12. Hodgson DC, Gilbert ES, Dores GM, et al. Long-term solid cancer risk among 5-year survivors of Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol*. 2007;25:1489-97.
 13. Myrehaug S, Pintilie M, Yun L, et al. A population-based study of cardiac morbidity among Hodgkin lymphoma patients with preexisting heart disease. *Blood* 2010; 116 (13): 2237-2240
 14. Andrieu JM, Yilmaz U, Colonna P. MOPP versus ABVD and low-dose versus high-dose irradiation in Hodgkin's disease at intermediate and advanced stages: analysis of a meta-analysis by clinicians. *J Clin Oncol*. 1999;17:730-4.
 15. Loeffler M, Brosteanu O, Hasenclever D, Sextro M, Assouline D, Bartolucci AA, et al. Meta-analysis of chemotherapy versus combined modality treatment trials in Hodgkin's disease. International Database on Hodgkin's Disease Overview Study Group. *J Clin Oncol*. 1998;16: 818-29.
 16. Aleman BM, Raemaekers JM, Tirelli U, Bortolus R, van 't Veer MB, Lybeert ML, et al. Involved-field radiotherapy for advanced Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med*. 2003; 348:2396-406.
 17. Sonet A, et al. Long-term results and competing risk analysis of the H89 trial in patients with advanced-stage Hodgkin lymphoma: a study by the Groupe d'Etude des Lymphomes de l'Adulte (GELA). *Blood*. 2006;107:4636-42.
 18. Diehl V, H. H, Mueller RP, Eich HT, Mueller-Hermelink H, Cerny T, Eight Cycles of BEACOPP Escalated Compared with 4 Cycles of BEACOPP Escalated Followed by 4 Cycles of BEACOPP Baseline with Or without Radiotherapy in Patients in Advanced Stage Hodgkin Lymphoma (HL): Final Analysis of the Randomised HD12 Trial of the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*. 2008; 112, Abstract 1558.
 19. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012;379 (9828):1791-9.
 20. Meyer RM, Gospodarowicz M, Connor JM, et al. Final Analysis of a Randomized Comparison of ABVD Chemotherapy with a Strategy That Includes Radiation Therapy (RT) in Patients with Limited-Stage Hodgkin Lymphoma (HL): NCIC CTG/ECOG HD.6. *N Engl J Med*. 2011;366 (5):399-408.

Рак среднеампулярного отдела прямой кишки — какую операцию выбрать? — Низкая передняя резекция прямой кишки

КАРАЧУН АЛЕКСЕЙ МИХАЙЛОВИЧ, ПЕТРОВ АЛЕКСЕЙ СЕРГЕЕВИЧ

Развитие хирургии последнего столетия позволило перейти от выполнения брюшно-промежностной экстирпации прямой кишки всем больным раком прямой кишки к выполнению большинству пациентов операций, сопровождающихся сохранением сфинктерного аппарата, без ущерба онкологической радикальности. Рассмотрены возможности выполнения различных хирургических вмешательств при локализации опухоли в среднеампулярном отделе прямой кишки. Большое значение в современном подходе к лечению имеют не только непосредственные и отдаленные результаты лечения, но и качество жизни пациентов, связанное с адекватностью функции сохраненного сфинктерного аппарата.

Ключевые слова: рак прямой кишки, среднеампулярный отдел, передняя резекция прямой кишки, сфинктер-сохраняющие операции.

Контактная информация:

А. М. Карачун, ФГБУ «НИИ Онкологии им. Н. Н. Петрова», e-mail: dr.a.karachun@gmail.com

А. С. Петров, ФГБУ «НИИ Онкологии им. Н. Н. Петрова», e-mail: alexpetrov@doctor.com

Результаты лечения пациентов, страдающих раком прямой кишки, значительно улучшились с развитием хирургической техники и методов комбинированного и комплексного лечения. В 1908 году Miles была описана брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, которая считается началом хирургии прямой кишки как таковой [26]. С пониманием физиологии тазовых органов и появлением большей информации о закономерностях распространения опухолей стало возможным выполнение операций с соблюдением онкологических принципов, завершающихся восстановлением непрерывности кишки. Колоанальный или ультра-низкий анастомоз могут быть технически выполнены у большинства больных раком среднеампулярного отдела прямой кишки, в случаях если функция сфинктера не была нарушена до операции [45].

Наиболее значимым прорывом последнего времени в хирургии прямой кишки было внедрение тотальной мезоректумэктомии. Основной акцент делается на работу в пределах не-

обходимых слоев и сохранение запирающей функции без ущерба онкологическим принципам [22]. Это связано с достижением удовлетворительных онкологических результатов при сокращении клиренса от видимого края опухоли, что, вместе с развитием сшивающих аппаратов, позволило формировать низкие анастомозы и значительно снизить вклад БПЭ в общую структуру операций [15]. Тенденция к выполнению сфинктер-сохраняющих операций появилась после того, как физиологические исследования показали, что дистальные 1-2 см прямой кишки и верхняя часть внутреннего сфинктера не являются абсолютно необходимыми для обеспечения удержательной функции [58].

Операцией выбора при локализации опухоли в верхнеампулярном отделе является низкая передняя резекция прямой кишки. Брюшно-промежностная экстирпация (БПЭ) прямой кишки длительное время считалась оптимальным выбором при локализации опухоли в нижнеампулярном отделе. Тем не менее, в послед-

нее время многие хирурги считают наилучшим выбором сфинктер-сохраняющие операции (ССО) и при локализации опухоли в нижеампулярном отделе прямой кишки [58], считая, что БПЭ должна использоваться лишь при инвазии опухоли непосредственно в сфинктерный аппарат, когда отрицательный край резекции не может быть получен при выполнении сфинктер-сохраняющей операции [13]. Наиболее противоречивым остается вопрос хирургической тактики при расположении опухоли в среднеампулярном отделе прямой кишки. Широко известны технические трудности формирования «низких» анастомозов и высокая частота осложнений, связанных с несостоятельностью швов анастомоза [15].

Термин «передняя резекция» (ПР) исторически сохранился с того времени, когда применялся задний доступ к прямой кишке, и в названии операции подчеркивается интраабдоминальный характер доступа. О «низкой передней резекции» (НПР) говорят при полной мобилизации прямой кишки и пересечении обеих латеральных связок. Анастомоз формируется ниже передней складки брюшины. При ультра-низкой (ultra low) передней резекции анастомоз формируется на уровне или непосредственно над m. levator ani. В связи с наличием боковой кривизны прямой кишки нередко опухоль, располагавшаяся на 7 см, после мобилизации прямой кишки оказывается на 12 см. Особенно актуальным это является для опухолей, расположенных по задней стенке прямой кишки. Решение о возможности выполнения ультра низкой резекции принимается только после мобилизации задней, передней и боковых стенок прямой кишки. [15]

Интерсфинктерная резекция (ИСР) может быть выполнена в одном из трех вариантов — тотальная, при которой полностью удаляется внутренний сфинктер, и дистальный край резекции проходит на уровне межсфинктерной борозды; субтотальная ИСР — дистальный край резекции находится между зубчатой линией и межсфинктерной бороздой. При наличии достаточного клиренса от края опухоли возможно выполнение частичной ИСР с формированием анастомоза на уровне зубчатой линии или над ней [10].

Немаловажным фактором для хирурга является обеспечение дистального края резек-

ции, свободного от опухолевых клеток. Исследование операционного материала показало, что дистальный клиренс 2 см от нижней границы опухоли адекватен как для внутрисстеночного, так и для лимфогенного распространения опухоли [16, 17, 43]. Три четверти злокачественных опухолей прямой кишки не обладают внутрисстеночным распространением [61]. Исключение составляют низкодифференцированные опухоли, для которых, по некоторым данным, необходимый клиренс составляет 6 см [43]. Некоторые клинические наблюдения показали отсутствие различий в частоте рецидивов в зоне анастомоза, рецидивов в малом тазу и пятилетней выживаемости при клиренсе менее 2 см и более 5 см [62].

В настоящее время активно обсуждается обоснованность представлений о необходимом клиренсе с точки зрения доказательной медицины. Мета-анализ 17 исследований [6] показал, что при определенном подборе пациентов частота местных рецидивов при клиренсе <1 см всего на 1% выше частоты местных рецидивов при клиренсе более 1 см, в то время как при клиренсе 5 мм — частота рецидивов составляет 1,7%, а при 2 мм — 2,7%. Мета-анализ результатов 21 исследования [14] показал, что различия в результатах лечения при клиренсе > 1 см и < 1 см отсутствуют лишь у пациентов, которым выполнялась ТМЕ и/или лучевая терапия. В тех же исследованиях, где не выполнялась ТМЕ и/или лучевая терапия предпочтение отдается клиренсу > 1 см. Таким образом, с ТМЕ и лучевой терапией местный контроль над заболеванием может быть достигнут и при сфинктер-сохраняющих операциях с клиренсом менее 1 см, при условии отрицательных краев резекции по результатам гистологического исследования операционного материала.

Другими факторами, влияющим на выбор между сфинктер-сохраняющими операциями и брюшно-промежностной экстирпацией при раке среднеампулярного отдела являются анатомическая конституция, пол, ожирение, уровень расположения опухоли, местное распространение, наличие перфорации или абсцесса, размеры и фиксация опухоли, уровень дифференцировки, наличие кишечной непроходимости, адекватность подготовки кишки и общее состояние пациента [15].

Показано, что на долю сфинктер-сохраняющих операций, общую выживаемость и частоту рецидивов влияют специализация хирурга и количество колоректальных операций, выполняемых им в год [2, 36].

При раке среднеампулярного отдела колоректальные хирурги реже выполняли БПЭ по сравнению с общими хирургами. При опухлях в среднеампулярном отделе сфинктер-сохраняющие операции выполнены 66% пациентам, которых оперировали общие хирурги, и 74% пациентам, оперированным колоректальными хирургами [49].

В случае выполнения операции хирургом, производящим более 10 операций на прямой кишке в год, вероятность выполнения сфинктер-сохраняющих операций в 5 раз больше, чем при выполнении вмешательства хирургом, сталкивающимся с опухлями прямой кишки реже [42].

Важное значение имеет и учреждение, в котором проводится лечение — ССО чаще выполняется в крупных клиниках (59% пациентов с раком нижне- и среднеампулярного отдела прямой кишки), по сравнению с малыми клиниками (49%) и некрупными больницами (38%). Отношение шансов на выполнение ССО — женский пол 1,99; локализация опухоли в среднеампулярном отделе 19,42 (в сравнении с нижнеампулярным — 1,0), выполнение операции колоректальным хирургом 1,72 (1,0 — общий хирург), мощность лечебного учреждения — меньше 100 коек 0,91; 101-299 коек — 0,76; более 300 коек — 1,0 [49].

В современных исследованиях идеологически разными считаются ССО и БПЭ прямой кишки, в то время как выбор конкретного варианта технической реализации ССО (НПР с колоректальным анастомозом, НПР с колоанальным анастомозом, формирование резервуаров и пр.) осуществляется исходя из конкретной хирургической ситуации.

Многочисленными исследованиями показано, что результаты ССО при раке среднеампулярного отдела по количеству осложнений, летальности и 5-летней выживаемости сопоставимы с БПЭ [23, 35, 51, 53, 63].

По данным исследований, посвященных сравнению результатов ССО и БПЭ, послеоперационная летальность составляет 1-2%, частота несостоятельности анастомоза после

резекции 5%, количество осложнений 39,4% при ССО и 59,0% при БПЭ [25, 65]. 5-летняя выживаемость составляет 71-79,8% при ССО и 56-78,7% при БПЭ [25, 46]. Безрецидивная выживаемость составляет 70-78% для пациентов, перенесших ССО и 54-80% для пациентов, которым выполнялась БПЭ [46, 65]. Частота местного рецидива 3-8,9% при ССО и 4-13,5% при выполнении БПЭ [9, 24, 25, 46, 65]. Медиана до развития рецидива составила 13-18 месяцев для ССО и 17 месяцев для БПЭ, безрецидивная выживаемость — 121-135 месяцев в группе ССО и 100 месяцев в группе БПЭ [9]. Достоверно чаще в группе пациентов, которым выполнялась БПЭ отмечалось наличие положительного латерального края резекции — 9,1% (2,6% при ССО).

Независимыми прогностическими факторами, влияющими на общую выживаемость, были возраст старше 65 лет, стадия заболевания, глубина инвазии опухоли, низкая степень дифференцировки и положительный латеральный край резекции, наличие местного рецидива, периоперационная гемотранфузия, поражение регионарных лимфоузлов [9, 28, 46]. О высокой вероятности развития местного рецидива свидетельствуют большое местное распространение опухоли, низкая степень дифференцировки и положительный край резекции [9, 24].

Большинство ретроспективных исследований не выявляет достоверных различий в общей выживаемости и частоте развития местного рецидива при использовании ССО и БПЭ, однако при ретроспективном анализе результатов лечения 1306 пациентов были получены достоверные различия в общей выживаемости и частоте развития рецидивов. К недостаткам данного исследования необходимо отнести его ретроспективный нерандомизированный характер [46]. При ретроспективном анализе результатов лечения 599 пациентов, которым выполнялись ССО и БПЭ была показана значимо более низкая 5-летняя выживаемость при БПЭ 67,5% (75,2% при НПР) [28].

При мета-анализе результатов 24 исследований [20], сравнивающих результаты лечения с использованием ССО и БПЭ, показано, что БПЭ выполнялась пациентам с более низко расположенными опухолями и с опухолями с большим местным распространением.

Показана более высокая частота рецидивов при БПЭ. ССО характеризовались более высокими показателями безрецидивной выживаемости и общей выживаемости по сравнению с БПЭ. У пациентов, которым выполнялась ССО, реже встречалась интраоперационная перфорация опухоли и положительный край латеральной резекции.

Проспективное исследование, проведенное в 47 клиниках Норвегии, включало всех пациентов, которым выполнялась ТМЕ при опухолях от 0 до 12 см. Развитие местного рецидива значительно ниже встречалось после ССО — 10% (БПЭ — 15%), 5-летняя выживаемость при ССО составила 62% пациентов, что значительно отличалось от отдаленных результатов БПЭ — 55%. ($p < 0,001$). При многофакторном анализе показано, что уровень расположения опухоли влиял на частоту местного рецидива, а характер операции влиял на 5-летнюю выживаемость [60].

Таким образом, после ССО результаты лечения (частота местных рецидивов и выживаемость) лучше, однако БПЭ чаще выполняется пациентам с местно-распространенными низкими опухолями. Выбор в качестве хирургического пособия БПЭ является сложным и многофакторным и, возможно, БПЭ выполняется при онкологически неблагоприятных опухолях, так как они имеют большее местное распространение, низкое расположение и плохую чувствительность к лучевой терапии. В то же время нельзя исключить, что хирургическая техника БПЭ несовершенна, что приводит к худшим результатам [20]. Внедрение в практику ТМЕ в качестве золотого стандарта в хирургии прямой кишки привело к тому, что онкологические результаты при ССО стали казаться лучшими как в частоте местных рецидивов, так и по общей выживаемости по сравнению с БПЭ. Выполнение экстралеваторной БПЭ позволяет снизить частоту развития местного рецидива с 11,9% до 6,6% [54].

Предположение о том, что применение предоперационной химиолучевой терапии способно снизить количество выполняемых БПЭ в пользу ССО не подтвердилось — при анализе 10 рандомизированных исследований [5], в которых приняло участие 4596 пациентов, было показано, что частота выполнения ССО не изменяется в зависимости от наличия или отсутствия химиолучевого лечения.

Таким образом, с онкологических и физиологических позиций показана целесообразность выполнения ССО, которые можно считать операциями выбора у больных раком среднеампулярного отдела прямой кишки. Благодаря современной хирургической технике, ССО позволяют добиться лучших непосредственных и отдаленных результатов лечения.

Значительно меньшее внимание исследователей привлекает вопрос технической реализации ССО. Рандомизированных исследований, посвященных сравнению результатов выполнения различных вариантов ССО, в настоящее время нет, в связи с чем, преимущества какой-либо конкретной операции объективно не доказаны. Как правило, результаты всех вариантов передней резекции прямой кишки рассматриваются совместно, практически не разделяют результаты колоректальных и колоанальных анастомозов, в некоторых случаях отдельно оценивают результаты ИСР [57].

При выполнении передней резекции прямой кишки с колоректальным анастомозом оптимальным считается применение циркулярных сшивающих аппаратов, что позволяет добиться частоты несостоятельности на уровне 3,1%–7,4% [30, 41]. В то же время использование циркулярных сшивающих аппаратов предъявляет определенные требования к размеру культи прямой кишки. Наиболее низкие аппаратные анастомозы возможно сформировать при использовании техники «double staple», когда препарат отсекается от культи прямой кишки при помощи линейного сшивающего аппарата, после чего с помощью циркулярного сшивающего аппарата формируется анастомоз [11, 59]. Факторами риска несостоятельности анастомоза являются низкое расположение анастомоза (ниже 6 см), предоперационная лучевая терапия, технические сложности во время операции, мужской пол [30, 32].

При ретроспективном анализе результатов лечения 112 пациентов, не было выявлено отличий в общей и безрецидивной выживаемости при выполнении аппаратного колоректального или ручного колоанального анастомоза [34, 55].

При анализе отдаленных результатов ИСР на основании 39 исследований показано, что 5-летняя выживаемость составляет 80–86,3%; безрецидивная выживаемость —

69,1-78,6%; частота развития местного рецидива 2-31% [7, 10, 31].

Наиболее часто ИСР выполняется при опухолях, расположенных в 1 см от аноректального кольца (верхняя граница сфинктерного аппарата), возможно выполнение ИСР и при инвазии во внутренний сфинктер. Противопоказаниями к выполнению ИСР являются опухоли, распространяющиеся на наружный сфинктер или m.levator ani, опухоли T4, не ответившие на неоадьювантную терапию, распространение опухолевого процесса на предстательную железу или влагалище и нарушение запирающей функции до операции [10].

Наиболее серьезным осложнением ССО является несостоятельность швов анастомоза. Одним из методов улучшения результатов лечения является формирование превентивной коло- или илеостомы. Существуют противоречивые данные об эффективности этого подхода. По данным проспективного наблюдения, формирование превентивной стомы не уменьшает количество несостоятельств, но значительно уменьшает тяжесть их клинических проявлений [64]. При мета-анализе результатов лечения 878 пациентов, вошедших в 5 исследований, напротив, показано, что формирование превентивной стомы значительно снижает частоту развития несостоятельности анастомоза и необходимости повторной операции [8]. При мета-анализе 31 исследования [21] показано, что формирование превентивной стомы снижает количество клинически значимых несостоятельств анастомоза и повторных операций. У пациентов с превентивной стомой статистически достоверно реже выполнялись повторные операции, в то время как достоверных различий в летальности получено не было. Мета анализ 4 рандомизированных и 21 нерандомизированного исследования показал снижение частоты возникновения несостоятельности, необходимости выполнения повторной операции и снижение смертности в группе пациентов, которым выполнялось формирование превентивной стомы [56].

Несостоятельность швов анастомоза развивается в 0,9-13% случаев, и является наиболее частой причиной развития сепсиса, который осложняет течение заболевания у 5% пациентов [7]. Интраоперационная гемотрансфузия и наличие сопутствующей легочной па-

тологии являются независимыми прогностическими факторами развития несостоятельности анастомоза [1]. При лечении несостоятельности анастомоза используют формирование илеостомы (если не была сформирована во время первого вмешательства) или чрезкожное дренирование. Если причиной несостоятельности анастомоза является ишемия дистального сегмента, может потребоваться резекция зоны анастомоза или выполнение БПЭ [10].

Есть и другие факторы, которые необходимо принимать во внимание при выборе вида вмешательства. Предсуществующее недержание может являться противопоказанием к выполнению сфинктер-сохраняющих операций, так как ухудшение резервуарной функции может приводить к усугублению проблем с удержанием стула и газов. Пациенты с диссеминированным заболеванием не всегда имеют достаточную продолжительность жизни, чтобы почувствовать преимущества сфинктер-сохраняющих операций с формированием превентивной стомы.

До недавнего времени операции при раке прямой кишки были фокусированы на предотвращение развития местного рецидива и сохранение сфинктера — эти цели и сегодня остаются важными. «Синдром передней резекции» сопровождается большинством, пациентов подвергающихся ССО [4]. Для уменьшения выраженности этих нарушений используются различные методики протезирования резервуарной функции прямой кишки. Лишь при возможности обеспечения лучшего качества жизни пациентов, целесообразно выполнение ССО вместо формирования перманентной стомы [15].

После прямого колоанального анастомоза 28% пациентов оценивали результат как отличный, 28% — хороший, 32% — удовлетворительный, 12 — неудовлетворительный [39].

Неудовлетворенность функциональными результатами после выполнения колоанального анастомоза привела к попыткам протезирования резервуарной функции прямой кишки. В 1986 году Lazorthes и Parc предложили формирование резервуара из толстой кишки в виде латинской буквы J, что в англоязычной литературе получило название J-pouch [27, 37]. Использование резервуара рекомендовано, при высоте анастомоза менее 8 см от перианальной кожи, и считается необходимым

при высоте менее 4 см [19]. Внедренный несколько позже вариант формирования резервуара — колопластика позволяет достичь практически тех же результатов, что и применение J-pouch и применяется в тех случаях, когда формирование J-pouch технически затруднено — узкий таз, длинный и узкий анальный канал, сфинктеры, занимающие большой объем [50]. Вопрос о функциональных результатах и выборе предпочтительной методики остается актуальным в настоящее время.

Оценка функциональных результатов после ПР затруднена отсутствием единых ее критериев. При мета-анализе результатов лечения 3349 пациентов из 17 стран 65% исследований не имели адекватных критериев оценки функциональных результатов. Наиболее частым критерием являлась частота развития недержания. Частота недержания составляла от 3,2% до 79,3%. Факторами риска развития недержания была предоперационная лучевая терапия и в особенности крупно-фракционная [48].

По данным 8 рандомизированных исследований, включивших 378 пациентов, через 12 месяцев наблюдения существуют значимые отличия в частоте стула, императивных позывов и применении медикаментов [40]. При мета-анализе 35 исследований, включивших 2240 пациентов не выявлено различий в количестве послеоперационных осложнений при выполнении колоанального анастомоза, J-pouch или колопластики. Даже более чем через два года наблюдения показано меньшее количество дефекаций в день в группе пациентов с J-pouch или колопластикой [18]. Имеется отрицательная корреляционная связь между максимальным объемом резервуара и частотой стула, и между уровнем анастомоза и частотой развития недержания, в то время как возраст не являлся прогностическим признаком развития недержания [3, 44].

Формирование превентивной стомы не влияет на функциональный результат лечения [29].

На функциональные результаты лечения отрицательно влияет предоперационная лучевая терапия, приводя к увеличению количества дефекаций до 4,2 в день (3,5 в группе контроля), императивному позыву у 85% пациентов (67% в группе контроля, пациенты после облучения чаще пользовались антидиарейными медикаментами. Показано ухудшение сексу-

альной функции у мужчин при оценке через 24 месяца [38].

Таким образом, есть тенденция к лучшим функциональным результатам J-pouch, однако этих данных недостаточно для того, чтобы делать однозначные выводы. Формирование резервуара должно быть тщательно продумано, так как это дополнительно усложняет вмешательство, а положительный эффект данной манипуляции окончательно не доказан [33].

При мета-анализе результатов рандомизированных исследований, оценивающих качество жизни не было выявлено отличий в общей оценке здоровья, в то время как жизненная активность, физическое функционирование и сексуальная функция были лучше в группе ПР, а когнитивные и эмоциональные показатели были выше в группе БПЭ [12]. При удалении сфинктера качество жизни не отличается от аналогичных показателей при сфинктер-сохраняющих операциях. [52]. Таким образом, необходим индивидуальный подход к выбору оперативного вмешательства, однако, попытка избежать БПЭ в связи с более низким качеством жизни в настоящее время не имеет под собой доказательной базы.

Рандомизированным исследованием доказано лучшее качество жизни пациентов с J-pouch по сравнению с колоанальным анастомозом. Несмотря на то, что оценочная характеристика аноректальной функции практически сравнивается через 12 месяцев, качество жизни при прямом колоанальном анастомозе остается ниже, чем при J-pouch. Обращает на себя внимание волна ухудшения качества жизни в группе пациентов, которым выполнялся колоанальный анастомоз, после закрытия илеостомы [47].

При анализе 4 рандомизированных исследований изучены результаты лечения 273 пациентов — 138 пациентам выполнено формирование J-pouch, 135 анастомоз конец-в-бок. Не было выявлено отличий по сроку госпитализации, времени операции, интраоперационной кровопотере, количеству осложнений и летальности. Resting pressure (давление в покое) через 24 месяца после операции было ниже в группе с J-pouch ($p=0,053$). Не было выявлено различий в объемных показателях (объем, при котором пациент впервые ощущает позыв к дефекации и максимально переносимый объ-

ем). Не было получено отличий в функциональных результатах через 6 месяцев (применение клизм, медикаментозная поддержка, прокладки, неполная дефекация и частота стула), кроме urgency. Таким образом, обе методики являются надежными и безопасными вариантами передней резекции прямой кишки при раке [50].

Существует тенденция к лучшим функциональным результатам J-rouch, однако этих данных недостаточно для того, чтобы делать однозначные выводы. Формирование резервуара должно быть тщательно продумано, так как это дополнительно усложняет вмешательство, а положительный эффект данной манипуляции окончательно не доказан [33].

Таким образом, выбор вида оптимального хирургического вмешательства является сложной и актуальной проблемой современной онкологии и хирургии. Последние данные о закономерностях распространения опухолей прямой кишки, физиологии запирающего аппарата, а также развитие хирургической техники и сшивающих аппаратов, в большом количестве случаев позволяют выполнить резекцию прямой кишки с формированием анастомоза без ущерба онкологическим принципам. Тем не менее, выбор оптимальной тактики лечения должен осуществляться индивидуально для каждого пациента с учетом всех факторов, касающихся как пациента, так и опухоли. Многофакторный индивидуальный подход позволит провести лечение с наилучшим онкологическим и функциональным результатом.

Литература:

1. Akasu T., Takawa M., Yamamoto S. et al. Risk factors for anastomotic leakage following intersphincteric resection for very low rectal adenocarcinoma. *Journal of Gastroenterology*, 2010, v. 14, № 1, p. 104-111.
2. Archampong D., Borowski D., Wille-Jorgensen P. et al. Workload and surgeon's specialty for outcome after colorectal cancer surgery. *Cochrane Database Syst Rev*, 2012, v. 14, № 3, p. CD005391
3. Bittorf B., Stadelmaier U., Gohl J. et al. Functional outcome after intersphincteric resection of the rectum with coloanal anastomosis in low rectal cancer. *European Journal of surgical oncology*, 2004, v. 30, № 3, p. 260-265.
4. Bryant C. L., Lunniss P. J., Knowles C. H. et al. Anterior resection syndrome. *The Lancet Oncology*, 2012, v. 13, № 9, p. 403-408.
5. Bujko K., Kepka L., Michalski W. et al. Does rectal cancer shrinkage induced by preoperative radio (chemo) therapy increase the likelihood of anterior resection? A systematic review of randomised trials. *Radiotherapy and oncology*, 2006, v. 80, № 1, p. 4-12.
6. Bujko K., Rutkowski A., Chang G. J. et al. Is the 1-cm rule of distal bowel resection margin in rectal cancer based on clinical evidence? A systematic review. *Annals of surgical oncology*, 2012, v. 19, № 3, p. 801-808.
7. Chamliou R., Parc Y., Simon T. et al. Long-term results of intersphincteric resection for low rectal cancer. *Annals of Surgery*, 2007, v. 246, № 6, p. 916-921.
8. Chen J., Wang D., Yu H. et al. Defunctioning Stoma in Low Anterior Resection for Rectal Cancer: A Meta-Analysis of Five Recent Studies. *Hepatogastroenterology*, 2011, v. 591, № 118, p. Epub
9. Chuwa E. W., Seow-Choen F. Outcomes for abdominoperineal resections are not worse than those of anterior resections. *Diseases of the colon and rectum*, 2006, v. 49, № 1, p. 41-49.
10. Cipe G., Muslumanoglu M., Yardmici E. et al. Intersphincteric resection and coloanal anastomosis in treatment of distal rectal cancer. *International journal of surgical oncology*, 2012, v. Epub 2012 May 29,
11. Cohen Z., Myers E., Langer B. et al. Double stapling technique for low anterior resection. *Diseases of the colon and rectum*, 1983, v. 26, № 4, p. 231-235.
12. Cornish J. A., Tilney H. S., Heriot A. G. et al. A meta-analysis of quality of life for abdominoperineal excision of rectum versus anterior resection for rectal cancer. *Annals of surgical oncology*, 2007, v. 14, № 7, p. 2056-2068.
13. Di Betta E., D'Hoore A., Filez L. et al. Sphincter saving rectum resection is the standard procedure for low rectal cancer. *International journal of colorectal disease*, 2003, v. 18, № 6, p. 463-469.
14. Fitzgerald T. L., Brinkley J., Zervos E. E. Pushing the envelope beyond a centimeter in rectal cancer: oncologic implications of close, but negative margins. *Journal of the American College of Surgeons*, 2011, v. 213, № 5, p. 589-595.

15. Gordon P. H. Principles and practice of surgery for the colon, rectum, and anus./by Philip H. Gordon, Santhat Nivatvongs... 3rd ed., 2003, p. 1330
16. Grinnell R. S. Distal intramural spread of carcinoma of the rectum and rectosigmoid. Surgery, gynecology & obstetrics, 1954, v. 99, № 4, p. 421-430.
17. Grinnell R. S. Lymphatic block with atypical and retrograde lymphatic metastasis and spread in carcinoma of the colon and rectum. Annals of Surgery, 1966, v. 163, № 2, p. 272-280.
18. Heriot A. G., Tekkis P., Constantinides V. et al. Meta-analysis of colonic reservoirs versus straight coloanal anastomosis after anterior resection. The British journal of surgery, 2006, v. 93, № 1, p. 19-32.
19. Hida J., Yasutomi M., Maruyama T. et al. Indications for colonic J-pouch reconstruction after anterior resection for rectal cancer: determining the optimum level of anastomosis. Diseases of the colon and rectum, 1998, v. 41, № 5, p. 558-563.
20. How P., Shihab O., Tekkis P. et al. A systematic review of cancer related patient outcomes after anterior resection and abdominoperineal excision for rectal cancer in the total mesorectal excision era. Surgical Oncology, 2011, v. 20, № 4, p. e149-e155.
21. Huser N., Michalski C. W., Erkan M. et al. Systematic review and meta-analysis of the role of defunctioning stoma in low rectal cancer surgery. Annals of Surgery, 2008, v. 248, № 1, p. 52-60.
22. Inoue Y., Kusunoki M. Resection of rectal cancer: a historical review. Surgery today, 2010, v. 40, № 6, p. 501-506.
23. Jarvinen H. J., Ovaska J., Mecklin J. P. Improvements in the treatment and prognosis of colorectal carcinoma. British Journal of Surgery, 1988, v. 75, № 1, p. 25-27.
24. Kellokumpu I., Vironen J., Kairaluoma M. et al. Quality of surgical care, local recurrence, and survival in patients with low- and midrectal cancers following multimodal therapy. International journal of colorectal disease, 2012, v. 27, № 1, p. 111-120.
25. Konn M., Morita T., Hada R. et al. Survival and recurrence after low anterior resection and abdominoperineal resection for rectal cancer: the results of a long-term study with a review of the literature. Surgery today, 1993, v. 23, № 1, p. 21-30.
26. Lange M. M., Rutten H. J. van de Velde C. J. One hundred years of curative surgery for rectal cancer: 1908-2008. European Journal of surgical oncology, 2009, v. 35, № 5, p. 456-463.
27. Lazorethes F., Fages P., Chiotasso P. et al. Resection of the rectum with construction of a colonic reservoir and colo-anal anastomosis for carcinoma of the rectum. British Journal of Surgery, 1986, v. 73, № 2, p. 136-138.
28. Li C., Wan D., Pan Z. et al. Multivariate prognostic analysis of patients with low and middle rectal cancer after curative resection. Chinese journal of cancer, 2006, v. 25, № 5, p. 587-590.
29. Lindgren R., Halbrook O., Rutegard J. et al. Does a defunctioning stoma affect anorectal function after low rectal resection? Results of a randomized multicenter trial. Diseases of the colon and rectum, 2011, v. 54, № 6, p. 747-752.
30. Lipska M. A., Bisett I. P., Parry B. R. et al. Anastomotic leakage after lower gastrointestinal anastomosis: men are at a higher risk. ANZ Journal of Surgery, 2006, v. 76, № 7, p. 579-585.
31. Martin S. T., M. H. H. Winter D. C. Systematic review of outcomes after intersphincteric resection for low rectal cancer. British Journal of Surgery, 2012, v. 99, № 5, p. 603-612.
32. Mathiessen P., Hallbook O., Andersson M. et al. Risk factors for anastomotic leakage after anterior resection of the rectum. Colorectal Disease, 2004, v. 6, № 6, p. 462-469.
33. Murphy J., Hammond T. M., Knowles C. H. et al. Does anastomotic technique influence anorectal function after sphincter-saving rectal cancer resection? A systematic review of evidence from randomized trials. Journal of the American College of Surgeons, 2007, v. 204, № 4, p. 673-680.
34. Nakagoe T., Ishikawa H., Sawai T. et al. Oncological outcome of ultra-low anterior resection with total mesorectal excision for carcinoma of the lower third of the rectum: Comparison of intrapelvic double-stapled anastomosis and transanal coloanal anastomosis. Hepatogastroenterology, 2005, v. 52, № 66, p. 1692-1697.
35. Nicholls R. J., Ritchie J. K., Wadsworth J. et al. Total excision or restorative resection for carcinoma of the middle third of the rectum. British Journal of Surgery, 1979, v. 66, № 9, p. 625-627.
36. Nugent E., Neary P. Rectal cancer surgery: volume-outcome analysis. International journal of colorectal disease, 2010, v. 25, № 12, p. 1389-1396.
37. Parc R., Tiret E., Frileux P. et al. Resection and colo-anal anastomosis with colonic reservoir for

- rectal carcinoma. *British Journal of Surgery*, 1986, v. 73, № 2, p. 139-141.
38. Parc Y., Zutshi M., Zalinski S. et al. Preoperative radiotherapy is associated with worse functional results after coloanal anastomosis for rectal cancer. *Diseases of the colon and rectum*, 2009, v. 52, № 12, p. 2004-2014.
 39. Paty P. B., Enker W. E., Cohen A. M. et al. Long-term functional results of coloanal anastomosis for rectal cancer. *American journal of surgery*, 1994, v. 167, № 1, p. 90-94.
 40. Peng J., Zhan W., Zhao X. et al. Comparison of colonic J-pouch and straight coloanal anastomosis after low anterior resection for rectal carcinoma: a meta-analysis of 8 randomized trials. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*, 2002, v. 40, № 12, p. 905-908.
 41. Piecuch J., Wiewora M., Jopek J. et al. Mortality and anastomotic leakage after anterior resection for rectal cancer. *Hepatogastroenterology*, 2012, v. 115, № 59, p. 721-723.
 42. Purves H., Pietrobon R., Herbvey S. et al. Relationship between surgeon caseload and sphincter preservation in patients with rectal cancer. *Diseases of the colon and rectum*, 2005, v. 48, № 2, p. 195-202.
 43. Quer E. A., Dahlin D. C., Mayo C. W. Retrograde intramural spread of carcinoma of the rectum and rectosigmoid. *Surgery, gynecology & obstetrics*, 1953, v. 96, № 1, p. 24-30.
 44. Rasmussen O. O., Petersen I. K., Christiansen J. Anorectal function following low anterior resection. *Colorectal Disease*, 2003, v. 5, № 3, p. 258-261.
 45. Read T. E., Kodner I. J. Proctectomy and coloanal anastomosis for rectal cancer. *Archives of Surgery*, 1999, v. 134, № 6, p. 670-677.
 46. Reshef A., Lavery I., Kiran R. P. Factors associated with oncologic outcomes after abdominoperineal resection compared with restorative resection for low rectal cancer: patient- and tumor-related or technical factors only? *Diseases of the colon and rectum*, 2012, v. 55, № 1, p. 51-58.
 47. Sailer M., Fuchs K. H., Fein M. et al. Randomized clinical trial comparing quality of life after straight and pouch coloanal reconstruction. *British Journal of Surgery*, 2002, v. 89, № 9, p. 1108-1117.
 48. Scheer A. S., Boushey R. P., Liang S. et al. The long-term gastrointestinal functional outcomes following curative anterior resection in adults with rectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diseases of the colon and rectum*, 2011,
 49. Schroen A. T., Cress R. D. Use of Surgical Procedures and Adjuvant Therapy in Rectal Cancer Treatment. *Annals of Surgery*, 2001, v. 234, № 5, p. 641-651.
 50. Siddiqui M. R., Sajid M. S., Woods W. G. et al. A meta-analysis comparing side to end with colonic J-pouch formation after anterior resection for rectal cancer. *Techniques in Coloproctology*, 2010, v. 14, № 2, p. 113-123.
 51. Slanetz C. A., Herter F. P., Grinnell R. S. Anterior resection versus abdominoperineal resection for cancer of the rectum and rectosigmoid. An analysis of 524 cases. *American journal of surgery*, 1972, v. 123, № 1, p. 110-117.
 52. Smith-Gagen J., Cress R. D., Drake C. M. et al. Quality-of-Life and Surgical Treatments for Rectal Cancer-a Longitudinal Analysis Using the California Cancer Registry. *Psychooncology*, 2010, v. 19, № 8, p. 870-878.
 53. Staerns M. W. The choice among anterior resection, the pull-through, and abdominoperineal resection of the rectum. *Cancer*, 1974, v. 34, № 3, p. 969-971.
 54. Stelzner S., Koehler C., Stelzer J. et al. Extended abdominoperineal excision vs. standard abdominoperineal excision in rectal cancer--a systematic overview. *International journal of colorectal disease*, 2011, v. 26, № 10, p. 1227-1240.
 55. Takase Y., Oya M., Komatsu J. Clinical and functional comparison between stapled colonic J-pouch low rectal anastomosis and hand-sewn colonic J-pouch anal anastomosis for very low rectal cancer. *Surgery today*, 2002, v. 32, № 4, p. 315-321.
 56. Tan W. S., Tang C. L., Shi L. et al. Meta-analysis of defunctioning stomas in low anterior resection for rectal cancer. *The British journal of surgery*, 2009, v. 96, № 5, p. 462-472.
 57. Temple L., Romanus D., Niland J. et al. Factors associated with sphincter-preserving surgery for rectal cancer at national comprehensive cancer network centers. *Annals of Surgery*, 2009, v. 250, № 2, p. 260-267.
 58. Tytherleigh M. G., McC Mortensen N. J. Options for sphincter preservation in surgery for low rectal cancer. *British Journal of Surgery*, 2003, v. 90, № 8, p. 922-933.
 59. Varma J. S., Chan A. C., Li M. K. et al. Low anterior resection of the rectum using a double stapling technique. *British Journal of Surgery*, 1990, v. 77, № 8, p. 888-890.

60. Wibe A., Syse A., Andersen E. et al. Oncological outcomes after total mesorectal excision for cure for cancer of the lower rectum: anterior vs. abdominoperineal resection. *Diseases of the colon and rectum*, 2004, v. 47, № 1, p. 48-58.
61. Williams N. S., Dixon M. F. Johnston D. Reappraisal of the 5 cm rule of distal excision for carcinoma of the rectum: a study of distal intramural spread and of patients' survival. *British Journal of Surgery*, 1983, v. 70, № 3, p. 150-154.
62. Wilson S. M., Beahrs O. The curative treatment of carcinoma of the sigmoid, rectosigmoid, and rectum. *Annals of Surgery*, 1976, v. 183, № 5, p. 556-565.
63. Wolmark N., Fisher B. An analysis of survival and treatment failure following abdominoperineal and sphincter-saving resection in Dukes' B and C rectal carcinoma. A report of the NSABP clinical trials. National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project. *Annals of Surgery*, 1986, v. 204, № 4, p. 480-489.
64. Wong N. Y., Eu K. W. A defunctioning ileostomy does not prevent clinical anastomotic leak after a low anterior resection: a prospective, comparative study. *Diseases of the colon and rectum*, 2005, v. 48, № 11, p. 2076-2079.
65. Zaheer S., Pemeberton J. H., Farouk R. et al. Surgical treatment of adenocarcinoma of the rectum. *Annals of Surgery*, 1998, v. 227, № 6, p. 800-811.

Адьювантная и неоадьювантная терапия опухолей желудочно-кишечного тракта

М. В. КОПП, И. А. КОРОЛЕВА

Опухоли желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) — это чрезвычайно разнородная группа опухолей, характеризующаяся различными морфологическими, генетическими характеристиками и различными подходами к лечению. Большая часть опухолей может быть удалена хирургически, но, как показывают результаты последующего наблюдения, даже в этом случае не менее половины, радикально прооперированных больных погибают через некоторое время от отдалённых метастазов. Это говорит о том, что в момент проведения радикальной операции у большого числа больных имеются не определяемые микрометастазы, а, следовательно, болезнь носит системный характер. Адьювантная терапия — это лекарственная терапия после проведения радикальной операции, направленная на уничтожение отдалённых микрометастазов с целью увеличения безрецидивной и общей выживаемости больных. Пристальное внимание онкологов к адьювантной терапии опухолей ЖКТ несомненно, и продиктовано оно желанием добиться увеличения безрецидивной выживаемости больных после проведения радикальной хирургической операции. Именно этот период жизни онкологического больного можно приравнять к периоду временного «выздоровления», когда больной в течение значительного отрезка времени не нуждается ни в каком специальном лечении, ведет активный образ жизни и даже может вернуться к работе. С точки зрения общественной пользы именно адьювантная химиотерапия (ХТ) является наиболее значимой. В настоящее время продолжаются исследования и поиск оптимальных режимов адьювантной ХТ опухолей ЖКТ. Основной принцип выбора режима для адьювантной терапии — его доказанная высокая эффективность при терапии метастазов. Одновременно изучаются неоадьювантные режимы терапии, т. е. проводящиеся до хирургического этапа лечения. Задачи неоадьювантной ХТ — уменьшить размер опухоли, привести к частичной гибели опухолевых клеток (в идеале — к полной морфологической регрессии), выполнить операцию меньшего объема, чем была бы выполнена без неоадьювантной терапии.

В настоящее время на основе рандомизированных клинических исследований с высоким уровнем доказательности сформулированы принципы выбора адьювантной и неоадьювантной ХТ опухолей ЖКТ.

Контактная информация:

М. В. Копп, И. А. Королева — ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», г. Самара.

Рак желудка и рак пищевода-желудочного перехода

При раке желудка (РЖ) и раке пищевода успех лечения зависит, прежде всего, от хирургического этапа. Роль адьювантной терапии, выбор оптимального режима остается темой дискуссии. В 2010 году были опубликованы данные мета-анализа, ответившего на вопрос), какова польза от адьювантной ХТ при резектабельном РЖ [1]. В данный мета-анализ были включены 17 исследований (3838 пациентов), медиана времени наблюдения составила 7 лет. Средний возраст больных составил 57,8 лет, мужчин было 66,3%, женщин 33,7%. Общее состояние больных было удовлетворительным,

у 55% больных Performance status (PS) = 0. Распределение по стадиям было следующее: T1= 8%, T2= 39%, T3= 36%, T4= 15%, но авторы отмечают различия в системе стадирования в различных исследованиях и странах. У 64% больных была II стадия, у 21% — IIIa стадия и у 8% — IIIb стадия. Лимфодиссекция в объеме D2 была выполнена у 74% больных. На момент проведения анализа умерли 1000 больных из 1924 в группе получавших адьювантную химиотерапию и 1067 больных из 1857 в группе получивших только хирургическое лечение. Продолжительность общей и безрецидивной выживаемости рассчитывалась от момента рандомизации. Были выделены 4 подгруппы в зависимости от вида химиотерапии: 1 под-

группа — монокимиотерапии, 2 подгруппа — полихимиотерапии, включающая 5-фторурацил (ФУ), митомицин и другие препараты, за исключением антрациклинов, 3 подгруппа — полихимиотерапии, включающая ФУ, митомицин и антрациклины, 4 подгруппа — другие режимы полихимиотерапии. Также был проведен анализ выживаемости в зависимости от возраста, стадии, PS, расы (азиаты и неазиаты). Было показано статистически значимое преимущество общей выживаемости (HR 0,82; 95% CI 0,76-0,90; $P < 0,001$) при проведении любой адъювантной ХТ. Выигрыш пятилетней общей выживаемости составил 5,8% (49,6% в группе только хирургического лечения и 55,3% в группе ХТ) при проведении любой адъювантной ХТ. Выигрыш десятилетней общей выживаемости составил 7,4% (37,5% и 44,9% соответственно). При этом не было выявлено различия в подгруппах в зависимости от вида адъювантной ХТ. Мета-анализ продемонстрировал также статистически значимое увеличение безрецидивной выживаемости (HR 0,82; 95% CI 0,75-0,90; $P < 0,001$) при проведении любой адъювантной ХТ. Выигрыш пятилетней безрецидивной выживаемости составил 5,3% (с 48,7% до 54%). Анализ в подгруппах по возрасту, стадии, PS также показал преимущество адъювантной ХТ. Выживаемость пациентов азиатской расы была выше [1].

Большинство исследований, посвященных РЖ, проводится в настоящее время в Восточной Азии, что логично, так как именно в странах Восточной Азии заболеваемость РЖ крайне высока. В настоящее время ведется поиск оптимальной адъювантной ХТ операбельного РЖ, которая позволит значительно повлиять на продолжительность безрецидивной выживаемости. В настоящее время в Японии при различных опухолях ЖКТ широко применяется пероральный фторпиримидин S1, включающий в себя тегафур, 5-хлоро-2,4-дигидропиримидин и оксониевую кислоту. Следует отметить, что переносимость S1 у больных европеоидной расы значительно хуже, чем у монголоидов.

Рандомизированное исследование S. Sakuramoto было посвящено адъювантной терапии S-1 при операбельном РЖ. В 2001-2004 годах в данное исследование были включены 529 больных, которым после хи-

рургического лечения РЖ с лимфодиссекцией D2 проводилась адъювантная терапия S-1, и 530 больных, получивших только хирургическое лечение. Общая выживаемость была статистически значимо выше в группе адъювантной ХТ ($P = 0,002$). Трехлетняя выживаемость составила 80,1% в группе S-1 и только 70,1% в группе хирургического лечения. Было показано значимое увеличение общей выживаемости в группе S-1 (HR 0,68; 95% CI 0,52-0,87; $P = 0,003$). Нежелательные явления 3-4 степени в группе S1 были достаточно редки: анорексия — 6%, тошнота 3,7%, диарея — 3,1% [2].

Другое большое исследование CLASSIC выполнялось в Китае, Корее и Тайване у больных раком желудка после гастрэктомии и лимфодиссекции D2 [3]. В этом исследовании, в которое было включено 1035 больных, в качестве адъювантной терапии использовали комбинацию CAPOX (оксалиплатин в дозе 130 мг/м² 1 день и капецитабин в дозе 1000 мг/м² внутрь 2 раза в день 1-14 дни, каждые 3 недели 8 курсов лечения). При среднем сроке наблюдения 34 месяца 3-летняя безрецидивная выживаемость составила 59% в группе только хирургического лечения и 74% в группе адъювантной терапии (снижение относительного риска прогрессирования на 44%; HR=0,56; $p < 0,0001$). Из нежелательных явлений 3-4 степени наиболее часто наблюдалась нейтропения (22%), тромбоцитопения (8%), тошнота (8%) и рвота (8%). Частота развития сенсорной нейропатии 1-2 степени составила 10%, и лишь у 3 больных это осложнение достигло 3 степени выраженности. Все 8 курсов терапии получили 67% больных, однако почти все они потребовали снижения дозы. Токсичность была причиной прекращения терапии у 10% больных. Авторы данного исследования также сделали вывод о том, что проведение адъювантной терапии после гастрэктомии с лимфодиссекцией D2 уменьшает риск прогрессирования заболевания у больных РЖ [3].

Поскольку результаты терапии опухолей ЖКТ в азиатской и европейской популяциях заметно различаются, крайне интересным представляются результаты европейского исследования. В 2012 году были доложены результаты проведенного в Италии многоцентрового исследования ITACA-S ($n = 1106$), в котором изучался интенсивный режим адъювантной

терапии после радикального хирургического лечения РЖ [4]. Больные рандомизировались на два рукава. Больные рукава А получали исследуемый режим адьювантной терапии, который состоял из 4 последовательных циклов FOLFIRI, затем 3 цикла: доцетаксел 75 мг/м² в день 1 и цисплатин 75 мг/м² в день 1, продолжительность цикла 21 день. Больные рукава В получали лейковорин (ЛВ) 100 мг/м² в день 1 и 2, ФУ 400-600 мг/м² в день 1 и 2, продолжительность цикла 14 дней всего 9 циклов. В исследовании были проанализированы результаты лечения 1100 больных (562 в рукаве А и 538 в рукаве В), медиана наблюдения составила 49 месяцев, на момент проведения анализа прогрессирование или смерть наступили у 538 больных. При этом не было выявлено различия в безрецидивной выживаемости (HR = 0,98; 95% CI 0,83-1,16; P = 0,83). Был сделан вывод, что применение более интенсивного режима не улучшает безрецидивную и общую выживаемость по сравнению с режимом ФУ/ЛВ [4].

Проведение адьювантной ХТ при раке желудка увеличивает выживаемость, но выигрыш в пятилетней выживаемости не превышает 5-10%, риск смерти снижается на 20%. Эффективность адьювантной ХТ выше при более ранних стадиях рака желудка. В Европе ни один режим полихимиотерапии не показал преимущества перед монохимиотерапией. Добавление препаратов платины, антрациклинов или таксанов к ФУ не привело к улучшению результатов в европейских исследованиях.

В реальной жизни большое число больных оказываются слишком слабыми для назначения им адьювантной ХТ, медленно восстанавливаются после хирургического лечения, отмечается целый ряд проблем с дефицитом веса пациентов и нормализацией их питания. По различным данным число таких больных, которым адьювантная ХТ не будет назначена, может достигать 30-50%. Эти же медицинские проблемы приводят к тому, что при проведении адьювантной терапии у больных РЖ высокая частота редукции доз препаратов, смещения сроков их введения, досрочного завершения терапии. Все это приводит к повышенному интересу к периоперационной или неоадьювантной терапии при РЖ, особенно при инфильтративных формах.

В настоящее время доступны результаты трех европейских исследований, посвященных периоперационной ХТ. В исследование MAGIC было включено 503 больных резектабельным РЖ и пищеводно-желудочного перехода. Больные рандомизировали в две группы: периоперационной ХТ или только хирургического лечения. Больные получали 3 предоперационных и 3 послеоперационных цикла ХТ (эпирубицин, цисплатин и инфузия ФУ). Резекция R0 была выполнена у 69% больных группы ХТ и 66% группы только хирургии. Существенно то, что 86% больных получили предоперационную ХТ, 55% — начали получать послеоперационную ХТ и лишь 42% полностью получили все 6 циклов ХТ. Общая 5-летняя выживаемости была значительно выше в группе ХТ: 36% против 23%. По показателям послеоперационной летальности различий между группами не было [5].

В Французское проспективное рандомизированное исследование были включены 224 больных раком желудка или пищеводно-желудочного перехода, получавшие либо периоперационную химиотерапию (n=113), либо только хирургическое лечение (n=113). До операции пациентам проводилась 2 цикла ФУ+цисплатин, а после операции, при подтверждении ответа на терапию, им проводили еще 4 таких же цикла. 87% больных получили полностью предоперационный этап ХТ и лишь 48% полностью получили все циклы ХТ. Показатели пятилетней общей и безрецидивной выживаемости были статистически значимо выше в группе периоперационной ХТ (38% против 24% и 34% против 21% соответственно) [6].

В исследование EORTC было рандомизировано 144 больных РЖ или пищеводно-желудочного перехода. Группа неоадьювантной химиотерапии получила 3 предоперационных цикла (цисплатин, ФУ, ЛВ). Была выявлена большая частота резекции R0 (82% против 67%) в группе неоадьювантной ХТ, но различий в общей выживаемости не было [7].

Неоадьювантная химиотерапия лучше переносится пациентами, чем послеоперационная. В двух исследованиях было показано, что 90% больных смогли пройти предоперационный этап ХТ по сравнению с 50-70% получивших послеоперационную ХТ. Неоадьювантная терапия увеличила частоту R0 резекции, не по-

влияла на послеоперационную летальность, значительно увеличила 5-летнюю выживаемость. Несмотря на эти данные реальная стратегия ведения пациентов при РЖ и раке пищеводно-желудочного перехода в ряде странах различается. В США при III стадии используется послеоперационная химиорадиотерапия, во Франции и Великобритании при II и III стадиях используют периоперационную химиотерапию, в Азии адъювантная терапия S1 является стандартом.

Рак ободочной кишки

Адъювантная ХТ при раке толстой кишки вошла в клиническую практику в 1990 году, когда были опубликованы результаты исследования С. Moertel et al., позволившие рекомендовать в США комбинацию ФУ + левамизол в качестве стандартной адъювантной терапии больных раком ободочной кишки с регионарными метастазами [8]. В это рандомизированное исследование было включено 929 радикально прооперированных больных с III стадией рака ободочной кишки. Больные рандомизировались на три группы. При этом больные в 1-й группе после операции получали левамизол, во 2-й группе — ФУ + левамизол и в 3-й контрольной группе больные не получали адъювантного лечения. Частота рецидивов составила соответственно 48%, 34% и 49%, 3-летняя выживаемость — 57%, 71% и 58%. Частота рецидивов при применении ФУ была статистически значимо ниже ($P=0,0001$), а 3-летняя выживаемость статистически значимо выше ($P=0,0064$) [8]. Позднее было показано, что добавление к ФУ фолиниевой кислоты (лейковорина) увеличивает его эффективность, воздействуя на метаболизм пиримидинов, потенцируя способность ФУ ингибировать активность фермента тимидилат синтетазы. В клиническом исследовании было показано, что у больных раком ободочной кишки адъювантная ХТ в режиме Мейо (ФУ 370-400 мг/м² 1-5 дни, интервал 4 недели) в комбинации с высокой дозой ЛВ (200 мг/м² 1-5 дни) 6 циклов с интервалом 4 недели значительно увеличивает безрецидивную выживаемость по сравнению с только операцией при стадии Dukes B и C [9]. С 1995 года комбинация ФУ/ЛВ стала стандартной для адъювантной терапии рака ободочной кишки III стадии.

В последующем было продемонстрирована лучшая переносимость инфузий ФУ/ЛВ с частотой 1 раз в 2 недели, чем ежемесячный режим Мейо; различие было статистически значимым ($P<0,002$), при этом различия в общей выживаемости не было выявлено [10]. Таким образом, до 2003 года стандартными режимами для адъювантной ХТ рака ободочной кишки III стадии были различные комбинации ФУ и ЛВ.

В 2003 году были доложены результаты исследования MOSAIC, которые показали, что добавление оксалиплатина к ФУ улучшает результаты адъювантной ХТ [11]. В исследование было включено 2246 больных со II или III стадией рака ободочной кишки. Больные получали адъювантно в течение 6 месяцев режим FOLFOX4 или такой же режим без оксалиплатина. Трехлетняя безрецидивная выживаемость составила в группе оксалиплатина 78,2% (95% CI 75,6-80,7), а в группе ФУ — 72,9% (95% CI 70,2-75,7). Преимущество режима FOLFOX4 было статистически значимым ($P=0,002$) [11].

После появления перорального фторпиримидина капецитабина было проведено исследование XELOXА, в которое было включено 1886 пациентов, получавших либо 8 циклов XELOX, либо стандартный режим ФУ/ЛВ [12,13,14]. В этом исследовании было продемонстрировано увеличение 3-х летней безрецидивной выживаемости до 70,9% при использовании режима XELOX по сравнению с ФУ/ЛВ (66,5%) при раке ободочной кишки III стадии (HR 0,80; 95% CI 0,69-0,93; $P=0,0045$). Значимых различий в 3-х и 5-летней общей выживаемости выявлено не было [13,14].

К сожалению, иринотекан, показавший высокую эффективность при метастическом колоректальном раке (КРР), не оправдал надежд исследователей при адъювантной терапии. В исследовании CALGB 89803 было включено 1264 больных с III стадией рака ободочной кишки. Больные получали либо инфузию ФУ/ЛВ/иринотекан, либо болюс ФУ/ЛВ. Добавление иринотекана не привело к выигрышу ни в безрецидивной выживаемости ($P=0,85$), ни в общей выживаемости ($P=0,74$) [15]. В клинических исследованиях ACCORD-2 (n=400), PETACC-3/V307 (n=2094) пациенты с III стадией рака ободочной кишки получали адъювантно либо инфузию ФУ, либо инфузию ФУ и иринотекан. Не было выявлено различий

в 3-летней безрецидивной выживаемости, составившей 51% против 60% (HR 1,19; $P < 0,22$) в исследовании ACCORD2 [16], и 63% против 61% (HR 0,90; $P = 0,106$) в исследовании PETACC-3/V307 [17].

Идея усиления адьювантной химиотерапии таргетным препаратом бевацизумабом была также продиктована его относительно высокой эффективностью при метастатическом КРР. Несомненно, в 2012 все онкологи с нетерпением ждали итоговых результатов клинического исследования AVANT [18]. Задачей исследования AVANT стала оценка эффективности комбинации бевацизумаба и оксалиплатин-содержащей химиотерапии в адьювантном режиме у пациентов с операбельным раком ободочной кишки III стадии или II стадии при высоком риске рецидива. Ожидалось, что бевацизумаб даст преимущество в выживаемости пациентам группы высокого риска, если его использовать в адьювантном режиме. В рандомизированное открытое исследование 3 фазы было включено 3451 пациент из 330 центров 34 стран. Хирургическое вмешательство выполнялось не позднее 4-8 недель до дня рандомизации. В соотношении 1:1:1 больные были разделены на 3 группы: FOLFOX4 (оксалиплатин 85 мг/м², лейковорин 200 мг/м², 5-фторурацил 400 мг/м² болюсно плюс 600 мг/м² 22-часовая продолжительная инфузия в 1-й день; лейковорин 200 мг/м², 5-фторурацил 400 мг/м² болюсно плюс 600 мг/м² 22-часовая продолжительная инфузия во 2-й день) каждые 2 недели, 12 циклов; бевацизумаб 5 мг/кг плюс FOLFOX4 (каждые 2 недели, 12 циклов) с последующим назначением монотерапии бевацизумабом 7,5 мг/кг каждые 3 недели (8 циклов за 24 недели); бевацизумаб 7,5 мг/кг плюс XELOX (оксалиплатин 130 мг/м² день 1-й каждые 2 недели плюс капецитабин 1000 мг/м² дважды в день, дни 1-15-8 циклов) с последующим назначением монотерапии бевацизумабом 7,5 мг/кг каждые 3 недели (8 циклов за 24 недели). Первичной конечной точкой была безрецидивная выживаемость, у пациентов с III стадией. В исследование было включено 2867 больных с III стадии КРР, из которых 955 получили режим FOLFOX4, 960 — бевацизумаб и FOLFOX4, 952 — бевацизумаб и XELOX. При медиане наблюдения 48 месяцев 237 (25%) больных из 1 груп-

пы, 280 (29%) — из 2 группы и 253 (27%) — из 3 группы имели прогрессирование заболевания, развитие новой опухоли или умерли. Различия в безрецидивной выживаемости не было выявлено ни в одной группе: FOLFOX4 против бевацизумаб-FOLFOX4 (HR 1,17; 95% CI 0,98-1,39; $p=0,07$), бевацизумаб-XELOX против FOLFOX4 (HR 1,07; 95% CI 0,90-1,28; $p=0,44$). При минимальной медиане наблюдения 60 месяцев различия были незначительными и для общей выживаемости: FOLFOX4 против бевацизумаб-FOLFOX4 — (HR 1,27; 95% CI 1,03-1,57; $p=0,02$), бевацизумаб-XELOX против FOLFOX4 (HR 1,15; 95% CI 0,93-1,42; $p=0,21$). Таким образом, можно сделать вывод, что добавление бевацизумаба в адьювантном режиме не увеличивает безрецидивную выживаемость больных раком ободочной кишки III стадии [18]. Данные по общей выживаемости свидетельствуют о некотором положительном влиянии бевацизумаба. Применение бевацизумаба в адьювантной терапии КРР было признано нецелесообразным.

Другой высоко эффективный при метастатическом КРР таргетный препарат цетуксимаб был изучен в адьювантной терапии КРР в сочетании с FOLFOX при диком типе KRAS в клиническом исследовании NO147. Добавление цетуксимаба к 12 циклам FOLFOX6 не привело к выигрышу в общей и безрецидивной выживаемости [19, 20]. Трехлетняя безрецидивная выживаемость была сравнима при FOLFOX и FOLFOX+цетуксимаб, и составила 75,8% против 72,3%. Применение цетуксимаба в адьювантной терапии КРР также было признано нецелесообразным.

В 2012 году было опубликовано руководство ESMO (Consensus Guideline) по лечению колоректального рака (КРР) [21]. Эта большая работа группы европейских экспертов крайне важна, так как в ней подробно отражены различные аспекты диагностики и лечения КРР, в том числе адьювантная и неоадьювантная химиотерапия. В руководстве сформулированы алгоритмы лечения при различных клинических ситуациях. После выполнения радикальной операции по поводу рака толстой кишки проведение адьювантной химиотерапии снижает риск смерти на 3-5% при II стадии при применении ФУ и на 15-20% при III стадии при применении комбинации ФУ и оксалиплатина.

Адьювантная химиотерапия при III стадии КРР должна быть назначена всем больным, не имеющим противопоказаний.

Адьювантная химиотерапия при II стадии рака ободочной кишки должна назначаться только больным группы высокого риска при наличии следующих факторов риска: проведено гистологическое исследование менее 12 лимфатических узлов, низкодифференцированная опухоль, инвазия опухоли в сосуды или брюшину, pT4, непроходимость или перфорация опухоли. Больные со II стадией рака ободочной кишки группы высокого риска должны получать как минимум режим ФУ/ЛВ.

Наиболее активными комбинациями при III стадии признаны FOLFOX и XELOX. В случае развития нейротоксичности после нескольких циклов целесообразно отменить оксалиплатин и продолжить ФУ/ЛВ или капецитабин. Инфузия ФУ предпочтительнее, чем его болюсное введение. Капецитабин равноэффективен инфузии ФУ. Пациентам старше 70 лет целесообразна терапия ФУ/ЛВ. Продолжительность адьювантной химиотерапии 6 месяцев [10].

Рассматривая возможности неоадьювантной химиотерапии, наиболее интересным представляется подход к лечению больных, у которых синхронно выявлены первичная опухоль толстой кишки и отдаленные метастазы в легкие и/или печень [21]. В данной ситуации оптимальным является проведение хирургического лечения R0 в сочетании с лекарственной терапией. Для определения тактики ведения пациентов их относят к одной из 4 групп. Группа 0 — это пациенты, которым возможно выполнить резекцию R0 метастатических очагов в легких или печени. Для этих пациентов рекомендуется периоперационная химиотерапия (3 месяца предоперационной и 3 месяца послеоперационной химиотерапии FOLFOX). Альтернативно может назначаться хирургическое удаление первичной опухоли и метастазов, с последующими 6 месяцами адьювантной химиотерапии FOLFOX. Группа 1 — пациенты с потенциально резектабельными метастазами после проведения дооперационной химиотерапии. Для этих больных должно быть выбрано максимально активное индукционное лекарственное лечение. Если метастазы станут резектабельными, следует выполнить хирургическое удаление первичной опухоли и ме-

тастазов, после операции следует продолжить химиотерапию в том же режиме, продолжительностью 6 месяцев (включая предоперационную терапию). Если метастазы остались нерезектабельными, то продолжение или прекращение химиотерапии зависит от выраженности ответа на терапию. Для больных группы 2 и 3 (нерезектабельные метастазы) рекомендуется паллиативные хирургические вмешательства, абляция, химиотерапия. В случае выраженных симптомов первичной опухоли, вначале может быть проведено какое либо вмешательство (стент, стома) или резекция опухоли, а затем химиотерапия [21].

Представляется, что в обозримом будущем нас ждет изменение подходов к назначению адьювантной химиотерапии на основе генетических свойств опухоли. Крайне интересной и актуальной представляется работа I. Simon et al. [22]. Авторами разработана новая генетическая классификация колоректального рака (КРР), позволяющая прогнозировать течение заболевания и ответ на адьювантную терапию. Выделение молекулярных подтипов стало уже обычной практикой для рака молочной железы. Для КРР выделение молекулярных подтипов является новой вехой в понимании процессов регуляции опухоли и возможностей лекарственного воздействия на нее. В данном исследовании был проведен генетический анализ образцов опухоли 188 больных КРР (стадии I-IV), при этом были выделены 3 генетических подтипа. Авторы считают, что тремя основными биологическими критериями подтипов являются: эпителиально-мезенхимальный переход (признак более агрессивной опухоли), дефект коррекции неспаренных оснований ДНК (mismatch repair) и, как результат этого дефекта, высокая частота мутаций, ассоциированных с микросателлитной нестабильностью (молекулярно-генетический феномен, открытым в 1993 г. М. Peggucci и отражающим дефект mismatch repair и скорости пролиферации клеток). Вторым был проведен этап валидации данных, в котором результаты генетического анализа образцов опухоли 543 больных КРР II и III стадии, коррелировались с клиническими данными, мутационным статусом (BRAF, KRAS, PIK3CA) и ответом на терапию. На основании данного исследования были выделены 3 молекулярных подтипа

KPP: А- тип, В- тип и С- тип. При этом 21,5% проанализированных образцов принадлежали к подтипу А, 62% образцов — к подтипу В и 16,5% — к подтипу С.

А-тип (эпителиальный фенотип, deficient epithelial) KPP имеет изначально благоприятный прогноз, больные могут получить некоторую пользу от адьювантной химиотерапии. В-тип (пролиферирующий эпителиальный фенотип) KPP имеет несколько худший прогноз, опухоль потенциально чувствительна к химиотерапии, больные получают пользу от адьювантной химиотерапии. С-тип (мезенхимальный фенотип) KPP — опухоль с изначально неблагоприятным прогнозом, резистентная к химиотерапии, польза от проведения адьювантной терапии минимальна, для этого подтипа таргетная терапия, видимо, будет более предпочтительна. Для А-типа и С-типа характерна высокая частота мутаций.

Дальнейшие научные изыскания в этой области могут дать в руки онкологов механизм индивидуализации терапии больных KPP.

Рак прямой кишки (РПК)

Говоря об неоадьювантной и адьювантной химиотерапии РПК необходимо остановиться на химиолучевой терапии, которая в настоящее время является общепринятой при лечении прямой кишки Т3-4b и/или N+ [21].

Предоперационная лучевая терапия при РПК обычно в одном из двух режимов: 5 x 5 Гр и затем операция не позднее через 2-3 дня после окончания лучевой терапии или длительный курс терапии до суммарной очаговой дозы 50,4 Гр за 25-28 фракций и последующей операцией через 4-8 недель после окончания лучевой терапии. Предоперационная лучевая терапия должна всегда комбинироваться с химиотерапией фторпиримидинами [21]. Предпочтительны режимы введения ФУ в виде длительных инфузий (ФУ 225 мг/м² в/в длительная инфузия в 1-5 дни каждой недели лучевой терапии или ФУ 1000 мг/м² в/в длительная инфузия в дни 1-5, в 1-ю и 5-ю недели лучевой терапии) или пероральное введение фторпиримидинов (капецитабин 800-825 мг/м² внутрь 2 раза в день 1-5 день каждой недели лучевой терапии).

Предоперационная химиолучевая терапия при РПК была изучена в клиническом исследовании III фазы NSABP R-04, при этом сравнивалась непосредственная эффективность четырех различных режимов ХТ, которые использовались одновременно с предоперационной лучевой терапией. В исследование было включено 1608 больных с II или III клинической стадией РПК и с потенциальной возможностью выполнения сфинктеросохраняющей операции, которым проводилась предоперационная ЛТ (СОД 45 Гр за 25 фракций в течение 5 недель + буст до 54-108 Гр фракционно за 3-6 дней) и 4 варианта лекарственной терапии: — длительная инфузия ФУ (225 мг/м² 5 дней в неделю); длительная инфузия ФУ (225 мг/м² 5 дней в неделю) + оксалиплатин (50 мг/м² 1 раз в неделю в течение 5 недель); капецитабин (по 825 мг/м² два раза в день 5 дней в неделю); капецитабин (по 825 мг/м² два раза в день 5 дней в неделю) + оксалиплатин (50 мг/м² еженедельно в течение 5 недель). Целями исследования стали определение частоты полных патоморфологически ответов (pCR), выполнения сфинктеросохраняющих операций и уменьшения стадии по результатам изучения операционного материала. Было проведено сравнение групп с ФУ против капецитабина и групп с оксалиплатином против режимов без оксалиплатина. Было показано, что эффективность капецитабина была эквивалентна длительной инфузии ФУ: частота pCR составила 22,2% и 18,8% соответственно (p=0.12), сфинктеросохраняющие операции выполнены 62,7% и 61,2% больных (p=0.59), стадия уменьшилась в 23,0% и 20,7% случаев (p=0.62) при сравнимой токсичности: диарея 3/4 степени регистрировалась в 10,8% и 11,2% наблюдений [23]. Преимуществом капецитабина при этом является его пероральная форма и возможность избежать использования центрального венозного катетера. Применение во время предоперационной терапии режимов, содержащих оксалиплатин, не показали преимущества по сравнению с монотерапией ФУ.

В Германии в исследование III фазы CAO/ARO/AIO-04 было рандомизировано 1236 пациентов с раком прямой кишки Т3—4 или N+ 12 см от ануса. В данном исследовании больные получали стандартную предоперационную химиолучевую терапию: 50,4 Гр + инфузия ФУ (1000 мг/м² в дни 1-5 в 1-ю и 5-ю недели лучевой

терапии) или экспериментальную химиолучевую терапию: 50,4 Гр + инфузия ФУ (250 мг/м² в дни 1-14 и 22-35) и оксалиплатин (50 мг/м² в дни 1, 8, 22, 29). В послеоперационном периоде больные получали в группе фторурацила 4 цикла ФУ болюс (500 мг/м² в дни 1-5), а в экспериментальной группе 8 циклов FOLFOX. В данном исследовании полный морфологический ответ был статистически значимо выше в группе получавшей оксалиплатин (17% против 13%, 95% CI 1,02-1,92; P = 0.038) [24].

Опубликованы результаты исследования интенсивной неоадъювантной химиотерапии рака прямой кишки без лучевой терапии. Режим FOLFOX-бевацизумаб позволил добиться полного морфологического ответа у 27% больных (8 из 29 больных). Несмотря на многообещающие данные данный вид терапии остается в настоящее время применимым только в клинических исследованиях [25].

Послеоперационная адъювантная химиолучевая терапия при раке прямой кишки проводится пациентам, которым была показана, но не была проведена предоперационная химиолучевая терапия. Адъювантная ХТ проводится в случае: выявления опухолевых клеток по линии резекции, при перфорации опухоли, p > T3b и/или N+). Химиотерапия проводится в течение 6 месяцев капецитабином или ФУ (струйно или в виде длительной инфузии). Оптимально время начала послеоперационной лучевой терапии — после 2 или 3 циклов химиотерапии, причем при химиолучевой терапии рекомендуется применять только капецитабин или длительные инфузии ФУ. Проведение послеоперационной лучевой терапии без одновременного введения фторпиримидинов считается устаревшим. В том случае, если больной получил предоперационную химиолучевую терапию, число циклов адъювантной химиотерапии уменьшается на 2 [21].

Был проведен анализ результатов клинических исследований, в которые были включены суммарно 2795 больных раком прямой кишки, из которых 1572 получили адъювантную химиотерапию ФУ. В результате проведенного анализа было показано значительное увеличение общей выживаемости в группе больных получивших адъювантную химиотерапию ФУ. (P < 0,001) [26]. Применение оксалиплатина в адъювантной терапии рака прямой кишки в настоящее время не является стандартом в Европе.

Выводы:

1. При раке желудка и пищеводно-желудочного перехода адъювантная ХТ увеличивает безрецидивную и общую выживаемость, независимо от режима терапии.
2. Периоперационная ХТ (неоадъюванная и адъювантная ХТ) при раке желудка позволяет увеличить число резекций R0, увеличить общую выживаемость. Большее число больных может перенести неоадъювантную ХТ по сравнению с адъювантной ХТ.
3. При раке ободочной кишки III стадии и II стадии высокого риска адъювантная ХТ должна назначаться всем пациентам, не имеющим противопоказаний. Наиболее эффективный режим FOLFOX. Может также быть использован режим ФУ/ЛВ. Продолжительность адъювантной ХТ — 6 месяцев.
4. Нецелесообразно назначение бевацизумаба и цетуксимаба с адъювантной целью при КРР.
5. Выделены молекулярно-генетические подтипы КРР, которые в будущем могут быть использованы как прогностические и предиктивные факторы.
6. При раке прямой кишки III стадии необходимо проведение предоперационной химиолучевой терапии (с ФУ или капецитабином), а после операции проведение адъювантной терапии (ФУ или капецитабин).

Литература:

1. GASTRIC «Global Advanced/Adjuvant stomach Tumor Research through International Collaboration» Benefit of adjuvant chemotherapy for resectable gastric cancer: a meta-analysis. JAMA. 2010 May 5;303 (17):1729-1737.
2. Sakuramoto S., Sasako M., Yamaguchi T., et al. Adjuvant Chemotherapy for Gastric Cancer with S-1, an Oral Fluoropyrimidine. N Engl J Med 2007; 357:1810-1820.
3. Bang Y. J., Kim Y. W., Yang H. K., et al. Adjuvant capecitabine and oxaliplatin for gastric cancer after D2 gastrectomy (CLASSIC): a phase 3 open-label, randomized controlled trial. Lancet 2012; 379: 315-321.
4. Bajetta E., Floriani I., Bartolomeo M. D., et al. Intergroup Trial of Adjuvant Chemotherapy in Adenocarcinoma of the Stomach (ITACA-S) trial:

- Comparison of a sequential treatment with irinotecan (CPT-11) plus 5-fluorouracil (5-FU)/folinic acid (LV) followed by docetaxel and cisplatin versus a 5-FU/LV regimen as postoperative treatment for radically resected gastric cancer. *J Clin Oncol* 30, 2012 (suppl; abstr LBA4001).
5. Cunningham D., Allum W. H., Stenning S. P., Thompson J. N., Van de Velde C. J., Nicolson M. et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med* 2006; 355: 11-20.
 6. Boige, V. and Pignon, J. P. Final results of a randomized trial comparing preoperative 5-fluorouracil (F)/cisplatin (P) to surgery alone in adenocarcinoma of stomach and lower esophagus (ASLE): FNLCC ACCORD07-FFCD 9703 trial. Proceedings of the ASCO 2007 Annual Meeting.
 7. Schuhmacher, C., Schlag, P., Lordick, F., Hohenberger, W., Heise, J. and Haag, C. Neoadjuvant chemotherapy versus surgery alone for locally advanced adenocarcinoma of the stomach and cardia: Randomized EORTC phase III trial #40954. In: Proceedings of the ASCO 2009 Annual Meeting.
 8. Moertel C. et al. Levamisole and fluorouracil for adjuvant therapy of resected colon cancer. *New Engl J Medicine*, 1990, 322:352-358
 9. O'Connell M. J. et al. Controlled trial of fluorouracil and low-dose leucovorin given for 6 months as postoperative adjuvant therapy for colon cancer. *J Clin Oncol* 1997; 15:246.
 10. Andre T., Colin P., Louvet C., et al. Semimonthly versus monthly regimen of fluorouracil and leucovorin administered for 24 or 36 weeks as adjuvant therapy in stage II and III colon cancer: results of a randomized trial. *J Clin Oncol* 2003; 21 (15): 2896-903.
 11. Andre T., Boni C., Mounedji-Boudiaf L. et al. Oxaliplatin, Fluorouracil, and Leucovorin as Adjuvant Treatment for Colon Cancer *N Engl J Med* 2004; 350:2343-2351.
 12. Haller D. G., Tabernero J., Maroun J., de Braud J., Price T., Van Cutsem E., et al. First efficacy findings from a randomized phase III trial of capecitabine + oxaliplatin vs. bolus 5-FU/LV for stage III colon cancer (NO16968/XELOXA study). *Eur J Cancer Supplements* 2009; 7:4.
 13. Schmoll H. et al. Phase III trial of capecitabine plus oxaliplatin as adjuvant therapy for stage III colon cancer: a planned safety analysis in 1,864 patients. *J Clin Oncol* 2007; 25:102
 14. Haller D. G., Tabernero J., Maroun J., de Braud F., Price T., Van Cutsem E., Hill M., Gilberg F., Rittweger K., Schmoll H. J. Capecitabine plus oxaliplatin compared with fluorouracil and folinic acid as adjuvant therapy for stage III colon cancer. *J Clin Oncol* 2011, 29:1465-1471.
 15. Saltz L. B., Niedzwiecki D., Hollis D., Goldberg R. M., Hantel A., Thomas J. P., Fields A. L., et al. Irinotecan fluorouracil plus leucovorin is not superior to fluorouracil plus leucovorin alone as adjuvant treatment for stage III colon cancer: results of CALGB 89803. *J Clin Oncol*. 2007;25 (23):3456-3461.
 16. Ychou M., Hohenberger W., Thezenas S., Navarro M., Maurel J., et al. A randomized phase III study comparing adjuvant 5-fluorouracil/folinic acid with FOLFIRI in patients following complete resection of liver metastases from colorectal cancer. *Ann Oncol*. 2009;20 (12):1964-1970.
 17. Van Cutsem E., Labianca R., Bodoky G., Barone C., Aranda E., Nordlinger B., Topham C., et al. Randomized phase III trial comparing biweekly infusional fluorouracil/leucovorin alone or with irinotecan in the adjuvant treatment of stage III colon cancer: PETACC-3. *J Clin Oncol*. 2009;27 (19):3117-3125.
 18. de Gramont A. et al. Bevacizumab plus oxaliplatin-based chemotherapy as adjuvant treatment for colon cancer (AVANT): a phase 3 randomised controlled trial. *The Lancet Oncology*, 2012, Volume 13, Issue 12, Pages 1225-1233.
 19. Alberts S. R., Sargent D. J., Smyrk T. C., et al. Adjuvant mFOLFOX6 with or without cetuximab in KRAS wild-type patients with resected stage III colon cancer: results from NCCTG intergroup phase III trial NO147, *Journal of Clinical Oncology*, vol. 28, no. 18, supplement, article 959s, 2010, supplement; abstract CRA3507.
 20. Goldberg R. M., Sargent D. J., Thibodeau N., et al., Adjuvant mFOLFOX6 plus or minus cetuximab in patients with KRAS mutant resected stage III colon cancer: NCCTG intergroup phase III trial NO147. *Journal of Clinical Oncology*, vol. 28, no. 15, supplement, article 262s, 2010.
 21. Schmoll H. J., Van Cutsem E., Stein A., et al. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making. *Ann Oncol*. 2012 Oct; 23 (10):2479-516.

22. Simon I., Roepman P., Schlicker A., et al.
Association of colorectal cancer intrinsic subtypes with prognosis, chemotherapy response, deficient mismatch repair, and epithelial to mesenchymal transition (EMT). *J Clin Oncol* 30: 2012 (suppl 34; abstr 333).
23. Roh M. S., Yothers G. A., O'Connell M. J., et al.
The impact of capecitabine and oxaliplatin in the preoperative multimodality treatment in patients with carcinoma of the rectum: NSABP R-04. *J Clin Oncol*. 2011;29 (suppl 15). Abstract 3503 and oral presentation at: American Society of Clinical Oncology Annual Meeting; June 3-7, 2011; Chicago, IL.
24. Rödel C., Liersch T., Becker H., et al.: Preoperative chemoradiotherapy and postoperative chemotherapy with fluorouracil and oxaliplatin versus fluorouracil alone in locally advanced rectal cancer: initial results of the German CAO/ARO/AIO-04 randomised phase 3 trial. *Lancet Oncol* 13 (7): 679-87, 2012.
25. Schrag D., Weiser M. R., Goodman K. A., Reidy D. L., Cercek A., Gonen M., et al.
Neoadjuvant FOLFOX-bev, without radiation, for locally advanced rectal cancer. *J Clin Oncol* (Meeting Abstracts) 2010;28:3511.
26. Valentini V., van Stiphout R. G., Lammering G., Gambacorta M. A., Barba M. C., et al. Nomograms for predicting local recurrence, distant metastases, and overall survival for patients with locally advanced rectal cancer on the basis of European randomized clinical trials. *J Clin Oncol* 2011; 29: 3163-3172.

Хирургические аспекты лечения рецидивов рака ротоглотки

М. А. КРОПОТОВ, А. В. ЕПИХИНА, Д. К. УДИНЦОВ, К. Д. ИЛЬКАЕВ

Ротоглотка представляет собой анатомически и топографически сложную область, границы которой начинаются за полостью рта, что несмотря на визуальную локализацию, делает ее не всегда легко доступной для осмотра. Это особенно ярко проявляется при нарушениях функции нижней челюсти в виде ограничения открывания рта, некоторых анатомических особенностях, выраженном рвотном рефлексе и гипертрофии небных миндалин. Данные факторы, а также низкая онкологическая настороженность врачей общего профиля, во многом являются причиной запущенности новообразований ротоглотки.

Контактная информация:

М. А. Кропотов, А. В. Епихина, Д. К. Удинцов, К. Д. Илькаев — РОНЦ имени Н. Н. Блохина РАМН.

Рак ротоглотки составляет 0,48% в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России и занимает 4 место среди опухолей головы и шеи соотношение между мужчинами и женщинами 9/1. Стоит особенно обратить внимание на высокие показатели титра ВПЧ у больных раком ротоглотки от 60-70%. В 80% наблюдений встречается ВПЧ 16 подтипа, в остальных случаях 18-го типа. Оба подтипа вируса являются факторами высокого риска. До 80% больных поступают на лечение в специализированные стационары с местнораспространенной формой заболевания. Особенностью клинического течения рака ротоглотки является локорегионарное развитие опухолевого процесса с частым регионарным метастазированием (до 80%) и относительно редкими отдаленными метастазами (до 10%). Опухоли данной локализации являются крайне чувствительными к лучевому и лекарственному лечению. Плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки является преобладающим морфологическим вариантом среди опухолей, развивающихся в ротоглотке. Значительно реже встречаются железистый рак, исходящий из малых слюнных желез (чаще в области корня языка), меланомы, лимфомы и различного вида саркомы. Корень языка является наиболее частой локализацией рака ротоглотки (до 50%), реже поражаются миндалины, мягкое небо и крайне редко — задняя стенка ротоглотки.

Чувствительность рака ротоглотки к лучевому и лекарственному воздействию, а также

первичная запущенность опухолевого процесса, сложность хирургического доступа, а следовательно и возможность радикального удаления опухоли сделали химиолучевую терапию методом выбора в лечении вышеуказанной патологии (9). Применение конкурентного химиолучевого лечения позволяет усилить воздействие двух противоопухолевых методик за счет их синергического воздействия как на первичную опухоль, так и на регионарные метастазы (1). Лекарственная терапия также направлена на эрадикацию субклинических отдаленных метастазов. Но надо иметь в виду, что применение двух повреждающих противоопухолевых агентов увеличивает частоту и тяжесть побочных эффектов.

В то же время Р. J. Donald (19) считает, что возможности химиолучевого лечения преувеличены и больные погибают либо от последствий лекарственного лечения, либо в результате продолженного роста опухоли, поэтому при выборе варианта лечения необходимо тщательно взвешивать риск гибели больного от рецидива болезни с надеждой на сохранение пораженного органа в результате химиолучевого лечения.

В настоящее время при местнораспространенных опухолях полости рта и ротоглотки обсуждается термин «функциональная неоперабельность», когда даже несмотря на современные возможности реконструктивной хирургии выполнение хирургического вмешательства приводит к выраженным

функциональным и эстетическим нарушениям и страданиям. Больным данной категории рекомендуется проведение интенсивного химиолучевого лечения, так как по данным авторов результаты хирургического и консервативного лечения сопоставимы (20).

Несмотря на постоянное совершенствование методов лучевого лечения, схем и режимов лекарственной терапии у части больных в дальнейшем диагностируется остаточная опухоль, либо рецидив первичной опухоли. В зависимости от вида химиолучевого лечения, режимов индукционной и конкурентной полихимиотерапии, вида лучевой терапии частота достижения полных эффектов колеблется от 60 до 80% (6). В данной ситуации только хирургическое вмешательство, при условии, что оно выполнимо, дает больному шанс на излечение. Попытки применения лекарственного лечения и повторной лучевой терапии позволяет достигнуть эффекта только у отдельных пациентов (7). Но оперативные вмешательства при опухолях ротоглотки вообще, а при рецидивах после химиолучевого лечения в особенности представляют значительные технические трудности вследствие сложности хирургического доступа и оценки распространенности рецидивной опухоли для радикального удаления. Исходя из этого, пациентам с рецидивом рака ротоглотки хирургическое лечение выполняется по строгим показаниям. Оценка распространенности опухолевого процесса осуществляется посредством осмотра, пальпации, ультразвуковой компьютерной томографии, рентгеновской компьютерной томографии с контрастированием, магниторезонансной томографии (14). Необходимо отметить, что в некоторых случаях, особенно у больных с тризмом 2-3 степени, только осмотр больного под общим обезболиванием позволяет оценить границы опухолевого инфильтрата и оценить возможность радикального удаления опухоли (10). В последнее время для оценки эффективности консервативного противоопухолевого лечения и выявления остаточной первичной опухоли и регионарных метастазов рекомендуется применение позитронной эмиссионной томографии. При отрицательном результате исследования — нет необходимости выполнять хирургическое вмешательство (12).

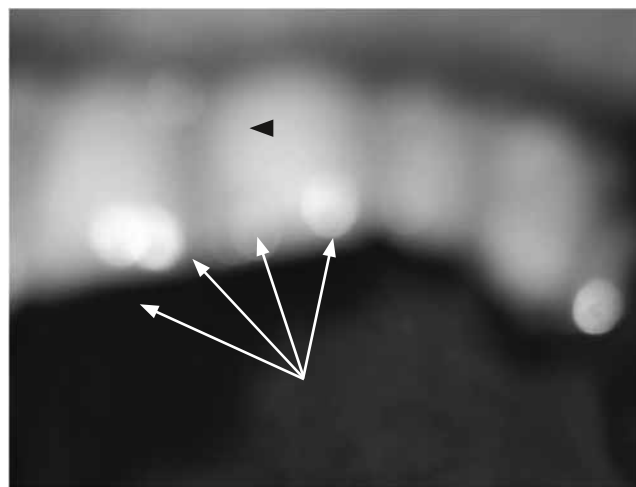


Рисунок 1. Рецидив в области ротоглотки и мягкого неба:

В этой ситуации принципиальным является вопрос относительно хирургического доступа. Существует несколько вариантов хирургических доступов к опухолям орофарингеальной зоны:

- трансоральный,
- надподъязычная фаринготомия,
- по типу «visor flap»,
- «pull-through technique»,
- доступ «по Бергману» в модификации Люмбаева,
- срединная мандибулотомия (2, 3, 4).

Каждый из этих способов имеет свой показания, противопоказания, побочные эффекты и осложнения.

В последнее время все более широко в качестве оперативного доступа при новообразованиях, называемых в англоязычной литературе «posterior located» (так называемых «задних локализаций»), к которым относится задняя треть, корень языка, миндалина, передняя небная дужка, боковая стенка ротоглотки, местнораспространенные опухоли полости рта с поражением ротоглотки используется срединная мандибулотомия. Этот доступ создает отличный обзор операционного поля для точной визуальной и пальпаторной оценки распространенности опухолевой инфильтрации, а также определения поражения близлежащих органов, удаления опухоли в пределах здоровых тканей в едином блоке. Кроме того, данный доступ в значительной степени облегчает

одномоментное пластическое замещение образовавшегося дефекта (5, 11, 13, 16). Таким образом, планируя хирургическое вмешательство в орофарингеальной области необходимо учитывать следующие факторы: выбор оперативного вмешательства должен обеспечивать радикальность удаления опухоли и пластического замещения дефекта, операция должна сопровождаться одномоментной реконструкцией нижнечелюстной дуги, восстановлением нормальной функции нижней челюсти и косметических параметров лица, предшествующее химиолучевое лечение оказывает существенное влияние на течения раннего послеоперационного периода, вопрос пластического замещения дефекта лоскутом взятым вне зоны лучевой терапии является принципиально важным для неосложненного течения послеоперационного периода.

Помимо вышеуказанной группы пациентов с опухолевым процессом в ротоглотке, существует и другая категория больных с данной патологией, у которых также оперативное вмешательство является методом выбора в лечении, дающее шанс больному на излечение. Как известно, чувствительность первичной опухоли и регионарных метастазов к лучевому и лекарственному лечению различна, вследствие чего, после проведенного консервативного противоопухолевого лечения в некоторых случаях отмечается полный объективный эффект со стороны первичной опухоли и частичный эффект со стороны регионарных метастазов (14,17). Особенно часто это наблюдается в случае значительного первоначального распространения метастатического процесса (соответственно индексу N2, N3). По данным G.T. Wolf (18) при местнораспространенном метастатическом процессе на шее частота полных эффектов может колебаться от 30% до 68% в зависимости от эффективности индукционного курса полихимиотерапии. В случае наличия остаточной опухоли на шее автор рекомендует выполнения хирургического вмешательства в сроки от 4 до 10 недель после лучевой терапии.

В данной ситуации единственный вариант радикальной помощи больному — выполнение хирургического вмешательства на лимфатическом аппарате шеи, а за областью ротоглотки осуществляется динамическое наблюдение. В данной клинической ситуации существует

много вопросов относительно сроков и методик объективной оценки противоопухолевого эффекта химиолучевого лечения, сроков выполнения оперативного вмешательства, всем ли больным с распространенностью метастатического процесса соответственно индексу N2-N3 выполнять оперативное вмешательство или в некоторых случаях возможно динамическое наблюдение.

Мы проанализировали группу больных с локализацией опухолевого процесса в ротоглотке, которым на различных этапах консервативного химиолучевого лечения было показано выполнение оперативного вмешательства различного объема. Клинический диагноз был подтвержден данными гистологического исследования и во всех случаях установлен плоскоклеточный рак различной степени дифференцировки. В исследование было включено 51 пациент, которые были разделены на 3 группы в зависимости от локализации и распространенности рецидивного процесса:

В 1-ю группу (29 пациентов) вошли пациенты с локализацией первичного процесса в области небных миндалин с различной степенью распространенности, которым проводилось химиолучевое лечение: 2-3 курса полихимиотерапии по схеме PF и лучевая терапия в режиме стандартного фракционирования по расщепленной программе. Из них у 7 больных был выявлен рецидив в области первичного очага, у 5 пациентов отмечен рецидив метастазов в области шеи. Таким образом, из данной группы у 12 пациентов было отмечено прогрессирование, что составило 41,2% от общего числа пациентов.

2-ю группу (14 больных) — составили пациенты с локализацией процесса в области корня языка и метастазами в лимфатические узлы шеи, которым было проведено конкурентное химиолучевое лечение: 2-3 курса полихимиотерапии по схеме PF и лучевая терапия в режиме стандартного фракционирования. В этом случае данным пациентам выполнялось хирургическое вмешательство на лимфатическом аппарате шеи через 2-3 месяца после окончания консервативного этапа с дальнейшим динамическим наблюдением. В данной группе у 4 пациентов отмечено возникновение рецидива в области первичного очага. У 2 больных были выявлены рецидивы метастазов в области шеи. Таким образом, данные за прогрессирование заболева-

Таблица 1. Локализация и рецидивирование.

Локализация	Кол-во больных	Рецидив	Метастаз	Прогрессирование
Небные метастазы	29	7	5	12 (41,2%)
Корень языка	14	4	2	6 (42,8%)
Мягкое небо	8	4	2	6 (75,0%)
Всего	51	15 (29,4%)	9 (17,6%)	24 (47,1%)

ния были выявлены у 6 пациентов, что составило 42,8% от общего числа пациентов.

В 3-ю группу вошли 8 пациентов с локализацией первичной опухоли в области мягкого неба. У 4 пациентов были получены данные за рецидив в области первичной опухоли. У 2 — были выявлены метастазы в области шеи. По данным анализа данные за прогрессирование были выявлены у 6 пациентов, что составило 75,0%.

Как показано в таблице 1 из 51 больных раком ротоглотки у 15 (29,4%) диагностирован рецидив заболевания. У 9 (17,6%) пациентов отмечен рецидив регионарных метастазов. У 24 пациентов (47,1%) — выявлены данные за прогрессирование.

Как показано в таблице 2 из 51 больных раком ротоглотки у 12 (54,3%) диагностирован местнораспространенный процесс. В то время как больные с опухолевым процессом распространенностью T1, T2 составили 25,0%. Группа из 20 пациентов с рецидивом в области ротоглотки составили 57,1% наблюдений.

Рак ротоглотки характеризуется высоким метастатическим потенциалом, что подтверждается нашим исследованием. У 35 больных с рецидивом опухоли в 45,7% диагностировано поражение регионарных лимфатических узлов. В группе первичных больных T2-T4-16 из 51 пациента (47,1%) на момент поступления имелось поражение лимфатических узлов шеи. Наиболее тяжелой в лечебном и прогностиче-

Таблица 2. Распространенность опухолей и рецидивирование.

T	Кол-во больных	Рецидив	Метастаз	Всего прогрессирование
T2	4	- -	1	1 (25,0%)
T3	7	1	- -	1 (14,3%)
T4	5	2	- -	2 (40,3%)
Рецидив	35	12	8	20 (57,1%)
Всего	51	15 (29,4%)	9 (17,6%)	24 (47,1%)

Таблица 3. Распространенность опухолей ротоглотки.

T	Кол-во больных	N0	N1	N2	N+
T2	4	2	1	1	2 (50%)
T3	7	4	2	1	3 (42,8%)
T4	5	2	- -	3	3 (60%)
Рецидив	35	19	6	10	16 (45,7%)
Всего	51	27 (52,9%)	9 (17,6%)	15 (29,4%)	24 (47,1%)

ском плане оказалась группа пациентов ($n=35$) с рецидивом опухоли после 1-й линии терапии химиолучевого лечения или неэффективного 1-го этапа консервативного лечения. Всем этим пациентам было выполнено хирургическое вмешательство на первичном очаге, а у ряда больных и на регионарном лимфоколлекторе.

Сам факт локализации опухоли в ротоглотке в значительной степени предопределяет направление ее роста, выбор объема предполагаемого хирургического вмешательства, необходимость проведения реконструктивного этапа лечения. Анатомически область ротоглотки состоит из нескольких частей (боковая стенка, корень языка, задняя стенка, мягкое небо).

При рецидивах рака ротоглотки большое значение имеет строгий отбор больных для хирургического лечения. Для этого необходимо точно оценить распространенность опухолевого процесса. Тризм различной степени выраженности, постлучевые изменения слизистой оболочки и мягких тканей полости рта и ротоглотки, и недостаточная эффективность инструментальных методов исследования не всегда позволяют определить границу опухолевого поражения. Так, фиброэндоскопия не может точно оценить распространенность подслизистого опухолевого инфильтрата, а МРТ и КТ с контрастированием не во всех случаях позволяют дифференцировать опухолевый инфильтрат от воспалительных и постлучевых фиброзных изменений в мягких тканях. По этим причинам, часто показания для оперативного вмешательства определяются на основании жалоб больного, визуального осмотра и пальпации.

Определяется деформация левой боковой стенки ротоглотки, ретромолярной области, корня и подвижной части языка, мягкого неба.

При наличии тризма II-III степени, выраженного болевого синдрома, следует думать о значительной опухолевой инфильтрации тканей с распространением опухоли в глубокие клетчаточные пространства лица, нервные сплетения, жевательные мышцы, подвисочную, крылонебную ямки. В этом случае выполнение радикального оперативного вмешательства в пределах здоровых тканей, чаще невыполнимо и больному следует проводить паллиативную или симптоматическую терапию. В некоторых клинических ситуациях полноценный осмотр больного и оценка распространенности



Рисунок 2. Рецидива рака боковой стенки ротоглотки и мягкого неба.

опухолевого процесса возможна только в условиях общего обезболивания с выполнением биопсии и срочным гистологическим исследованием тканей, подозрительных в отношении опухолевой инвазии (17).

Мы считаем, что при опухолях ротоглотки указанной распространенности, выполнение радикального хирургического вмешательства и пластическое замещение дефекта невозможно без создания адекватного оперативного доступа в виде срединной мандибулотомии, при условии отсутствия поражения нижней челюсти опухолевым процессом.

После остеотомии мобилизация мягких тканей осуществляется посредством рассечения слизистой оболочки и подлежащих мышц по границе между нижней поверхностью языка и дном полости рта до уровня корня языка, либо до границы опухолевого поражения (19 случаев). Еще в 2-х случаях при опухолях язычка и прилежащих отделов мягкого неба доступ осуществлялся посредством рассечения подвижной части и корня языка по средней линии до надгортанника. Оперативное вмешательство заверша остеосинтезом нижней челюсти 2-мя минипластинами. Ни в одном из случаев нами не было отмечено развития послеоперационных осложнений со стороны



Рисунок 3. Выбор объема резекции по данным КТ \МРТ :
Срединная мандибулотомия —36 случаев (72,5%)
Сегментарная резекция —15 (27,5%)

нижней челюсти, даже, несмотря на проведение предшествующей лучевой терапии и наличии местных воспалительных реакций в послеоперационном периоде (рис 14).

В 5 случаях (23,8%) нами была выполнена резекции корня языка, в 10 (47,6%) — половинная или субтотальная резекции языка с корнем и боковой стенкой ротоглотки, в 6 (28,6%) — резекции боковой стенки ротоглотки и мягкого неба (у 1 больного с резекцией нижней и верхней челюсти). При резекции только корня языка, а также при выполнении резекции боковой стенки ротоглотки и корня языка, по поводу ограниченного опухолевого поражения, замещение дефекта осуществлялось местными тканями за счет мобилизации оставшейся подвижной части языка, его корня, слизистой оболочка ротоглотки и мягкого неба. Пластика местными тканям была выполнена у 20 больных (38,1%). Зачастую мобилизованные ткани подшивались к слизистой оболочке язычной поверхности надгортанника. В наших наблюдениях ни в одном из случаев это не при-

вело к воспалению послеоперационной раны и нарушению функций дыхания и глотания. В 1 случае у пациента была выполнена операция в связи с рецидивом заболевания в области небной миндалины, с поражением подвижной части языка и гортани.

Очень важным параметром при планировании оперативного вмешательства является наличие в арсенале «оптимального» пластического материала. В нашем исследовании, при большом объеме удаляемых тканей, в 6 случаях использовался височный фасциально-апоневротический лоскут, для замещения дефекта боковой стенки ротоглотки и мягкого неба. При обширном дефекте резецированных мягких тканей, слизистой оболочки полости рта и ротоглотки мы применяли кожно-мышечный лоскут с включением большой грудной мышцы (25 случаев). При использовании пластического материала для пластики дефектов ротоглотки осложнения в виде частичного некроза лоскута наблюдались у 2-х (11,8%) пациентов, которые были купированы консервативно в ходе перевязок.

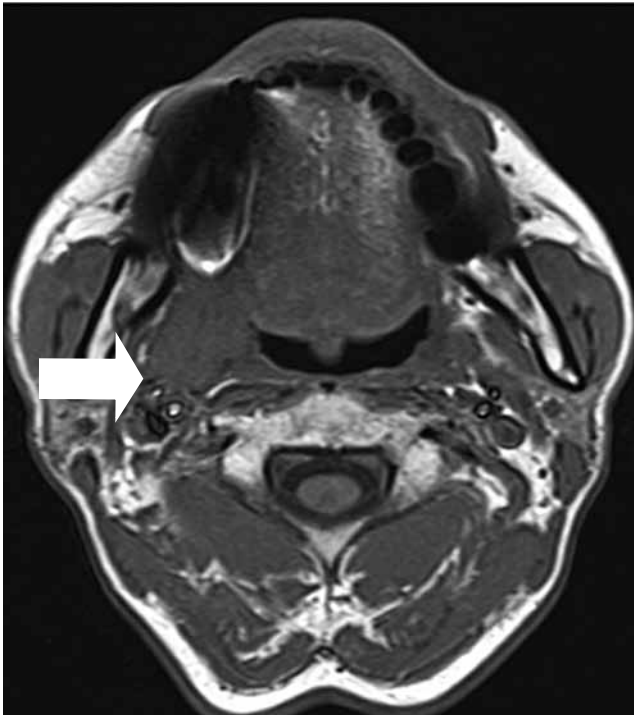


Рисунок 4. КТ. Рецидив рака небной миндалины с поражением верхней и нижней челюсти.



Рисунок 5. Вид операционной раны и удаленного макропрепарата.

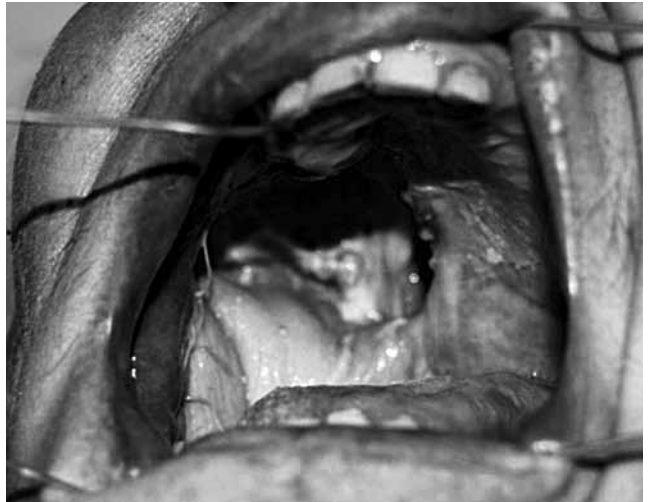


Рисунок 6. Вид адаптированного лоскута в полости рта.

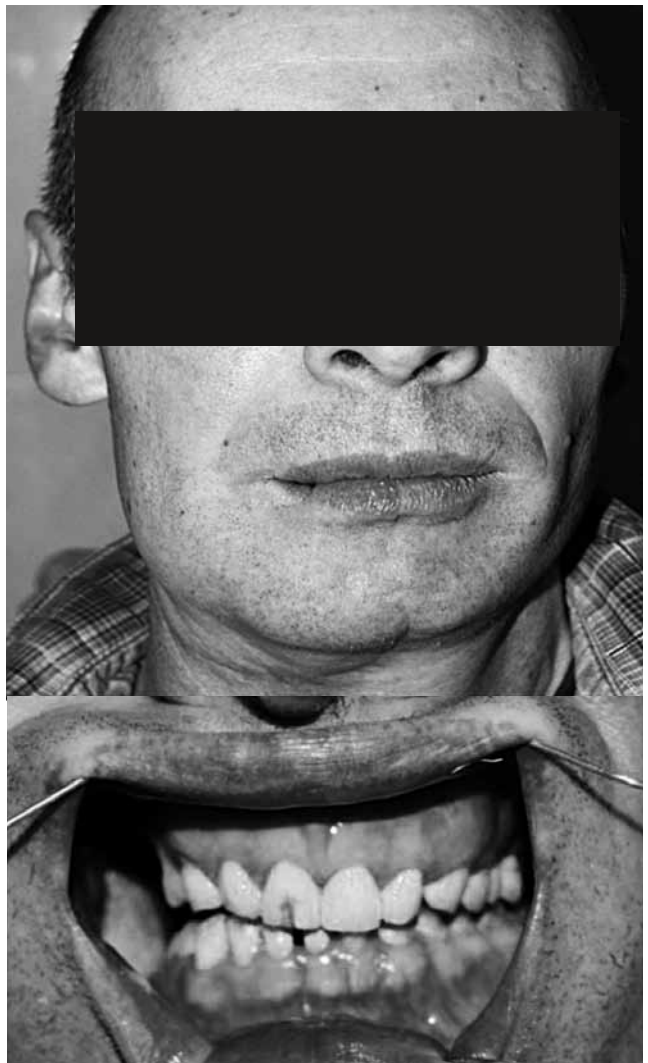


Рисунок 7. Внешний вид больного спустя 3 года после операции.



Рисунок 8. Рецидив рака небной миндалины с поражением подвижной части языка и гортани

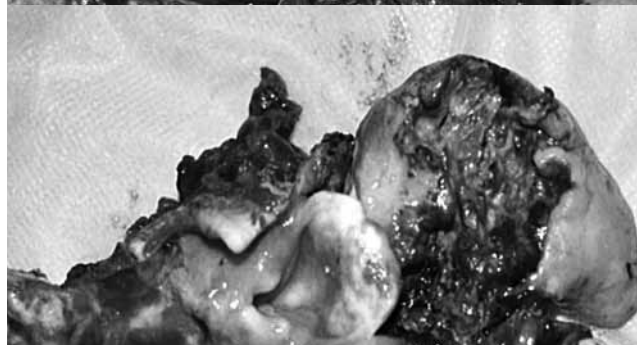


Рисунок 9. Рецидив рака небной миндалины с поражением подвижной части языка и гортани. Макропрепарат.

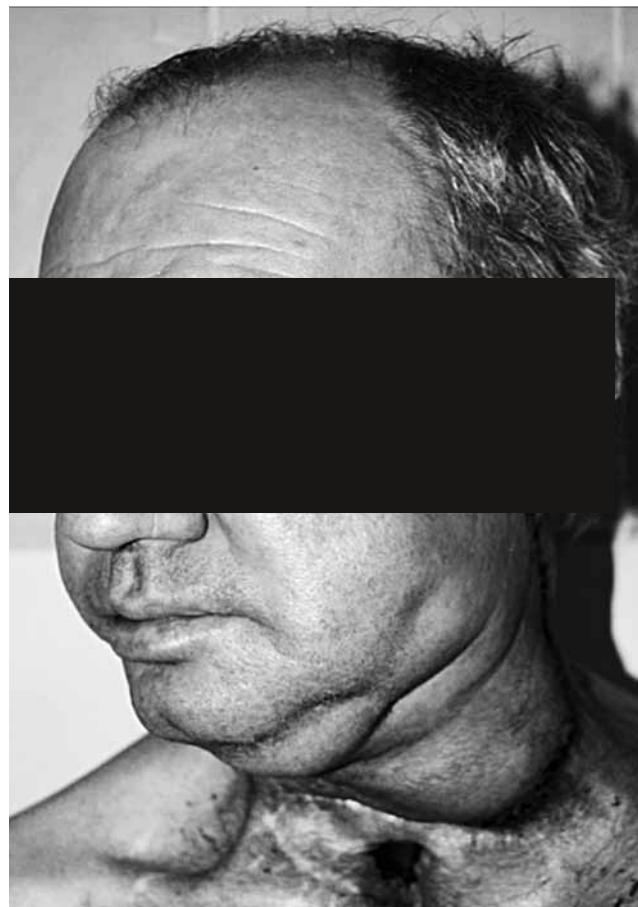


Рисунок 10. Вид больного после операции.

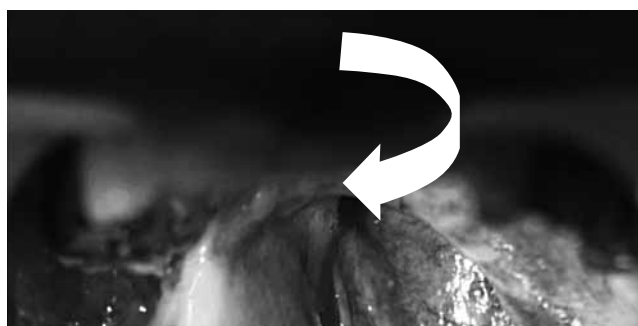


Рисунок 11. Полость рта. Вид адаптированного лоскута (спустя 6 месяцев).

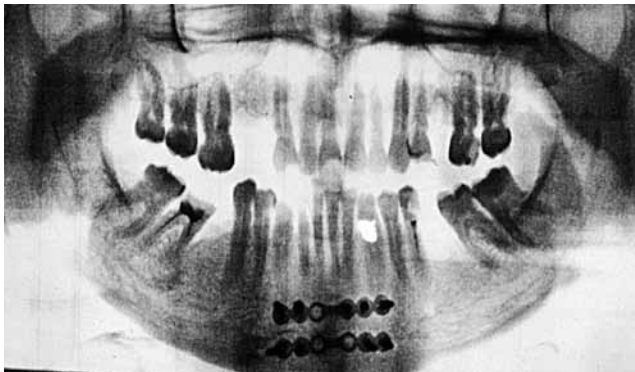


Рисунок 12. Ортопантомограмма. Остеосинтез минипластинами в области срединной мандибулотомии

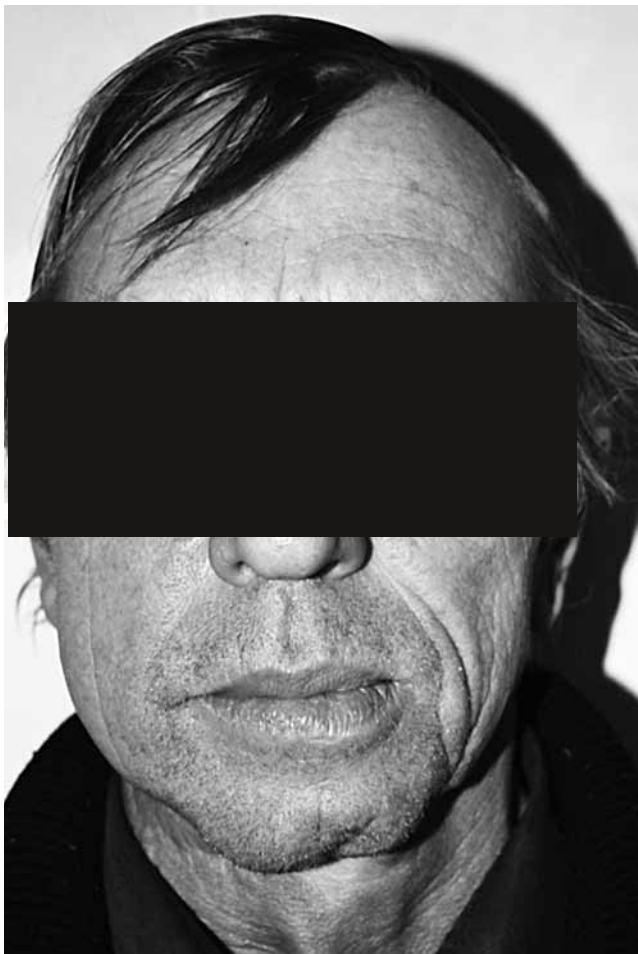


Рисунок 13. Внешний вид больного через 6 месяцев после операции

Таблица 4. Предшествующее лечение и рецидивирование.

Группа больных	Кол-во больных	Всего прогрессирующие
T2 – T4	16	4 (25,0%)
Рецидив	35	20 (57,1%)
Всего	51	24 (47,1%)

При анализе результатов предшествующего лечения необходимо отметить достаточно высокий показатель прогрессирования заболевания во всех 3 группах пациентов (47,1%).

Таким образом, для оперативного лечения рецидива рака ротоглотки необходим строгий отбор пациентов, с точной оценкой распространенности опухоли (клинический осмотр, эндоскопическое исследование, КТ с контрастированием, МРТ, осмотр области ротоглотки в условиях общего обезболивания).

Для радикального оперативного вмешательства в области ротоглотки и выполнения пластического пособия, выбор оперативного доступа (преимущественно срединной мандибулотомии) имеет принципиальное значение.

Оперативное вмешательство на регионарном лимфоколлекторе при доказанном персистирующим опухолевом процессе в лимфатических узлах шеи, должно выполняться через 2 месяца после химиолучевого этапа лечения рака ротоглотки, с полным клиническим эффектом.

При операбельных метастазах плоскоклеточного рака в лимфатических узлах шеи без выявленного первичного очага, выполняется хирургическое вмешательство с последующим динамическим наблюдением. В случае выявления первичной опухоли в ротоглотке проводится радикальный курс химиолучевого лечения.

Выводы:

1. Интенсивное химиолучевое лечение является методом выбора в лечении местнораспространенного рака глотки, позволяющего добиться у большинства больных полной ре-

грессии первичной опухоли при сохранении пораженного органа.

2. Мультидисциплинарный подход позволяет выявить пациентов со стабилизацией опухолевого процесса в процессе лечения и оставленными опухолями после окончания консервативного лечения.
3. Лучевые методы диагностики (КТ, МРТ) позволяют оценить операбельность опухолевого процесса, решить вопрос об объеме оперативного вмешательства (сегментарная резекция\срединная мандибулотомия).
4. Оперативный доступ имеет принципиальное значение для выполнения радикального оперативного вмешательства в области ротоглотки и выполнения пластического пособия.

Литература

1. И. А. Гладилина, М. А. Шабанов Лучевое и химиолучевое лечение распространенного рака ротоглотки. Москва, 2001, 164 с.
2. Любаев В. Л. Хирургический метод в лечении местнораспространенного рака слизистой оболочки полости рта и ротоглотки // Дисс. Докт. Мед. наук. М. 1985. Светицкий П. В., Исламова Е. Ф., Соловьева М. А. и др. Хирургическое лечение местнораспространенных форм рака слизистой оболочки полости рта и языка // Высокие технологии в онкологии. Материалы 5 Всероссийского съезда онкологов. Казань. 2000. с. 310-313.
4. Стадин Г. И., Кицманюк З. Д., Чайнозонов Е. Л. Хирургическое лечение больных раком ротоглотки. // Вестник оториноларингологии. 1988. N. 5. с. 68-69.
5. Уваров А. А. Показания к хирургическому методу лечения при инфильтративных формах рака слизистой оболочки полости рта III и IV стадий. Опухоли головы и шеи. Сборник научных трудов. М. 1993. с. 69-72.
6. Adelstein D. J. Squamous cell head and neck cancer. Humana press, 2005, Totowa, New Jersey, p. 339.
7. Korner G. Capecitabine plus reirradiation in patients with recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck.. American society of clinical oncology, 42-nd meeting, 2006.
8. LaFerriere K. A., Session D. G. et al. Composite resection and reconstruction for oral cavity and oropharynx cancer. — Archives of otolaryngology, 1980, v. 106, p. 1003-1006.
9. Hitt R. Randomised phase clinical trials of induction chemotherapy with either cisplatin\5-fluoracil or docetaxel\cisplatin\5-fluoracil followed by chemoradiotherapy for patients with unresectable locally advanced head and neck cancer. American society of clinical oncology, 42-nd meeting, 2006.
10. Langdon J. D. Assessment and principles of management. Operative maxillofacial surgery. 1998, London, Chapman and Hall, p. 225-230.
11. McGregor I. A., Mac Donald D. D. Mandibular osteotomy in the surgical approach to the oral cavity. — Head and neck surgery, 1983, v. 5, p. 457-462.
12. Mehrotra B. Value of PET scan in treatment decision making for nodal metastases in head and neck squamous cancer. American society of clinical oncology, 42-nd meeting, 2006.
13. Panje W. R., Scher N. et al. Transoral carbon dioxide ablation for cancer, tumours and other diseases. Archives of otolaryngology. — Head and Neck Surgery, 1989, v.115, p. 681-688.
14. Panje W. R., Morris M. R. The oropharynx. From: Soutar D. S., R. Tiwary. Exision and reconstruction in head and neck cancer. — Churchill Livingstone, 1994, p.141158.
15. Sastre J., Naval L., Rodrigues-Campo F. L. et al. Straight midline mandibulotomy for approach to oropharyngeal and skull base tumours.// J. Craniomaxillofacial Surg. 2000. v. 28. s. 3. p. 275-275.
16. Shah J. P., S. G. Pattel. Head and neck surgery and oncology. Mosby, New York, 2003, p.829. 17. Spiro R. H., Gerold F. P., Shah J. P. et al. Mandibulotomy approach to oropharyngeal tumors. // Am. J. Surg. 1985. v. 150. p. 466-470.
18. Wolf G. T. The role and timing of surgical intervention as part of organ preserving, chemoradiation. Oral oncology, 2005, v.1, n.1., p.42-44.
19. P. J. Donald The difficult case in head and neck cancer surgery. Thieme Medical Publishers New York, 2009, p.541.
20. R. Leemans Strategies for non-resectable tumors. 3rd trends in head and neck oncology, Rome, 2011.

Наследственный рак молочной железы и яичников

ЛЮБЧЕНКО ЛЮДМИЛА НИКОЛАЕВНА, БАТЕНЕВА ЕЛЕНА ИЛЬИНИЧНА, АБРАМОВ ИВАН СЕРГЕЕВИЧ, ЕМЕЛЬЯНОВА МАРИНА АЛЕКСАНДРОВНА, БУДИК ЮЛИЯ АЛЕКСАНДРОВНА, ТЮЛЯНДИНА АЛЕКСАНДРА СЕРГЕЕВНА, КРОХИНА ОЛЬГА ВЛАДИМИРОВНА, ВОРОТНИКОВ ИГОРЬ КОНСТАНТИНОВИЧ, СОБОЛЕВСКИЙ ВЛАДИМИР АНАТОЛЬЕВИЧ, НАСЕДКИНА ТАТЬЯНА ВАСИЛЬЕВНА, ПОРТНОЙ СЕРГЕЙ МИХАЙЛОВИЧ

Ежегодная заболеваемость раком молочной железы (РМЖ) в мире составляет 1383000 случаев. Генетическая предрасположенность является одним из основных факторов риска развития РМЖ и рака яичников (РЯ). Доля наследственно-обусловленного РМЖ колеблется от 5 до 10%, что составляет 69150-138000 случаев. Семейную историю накопления РМЖ и опухолей женской репродуктивной системы отмечают 25% заболевших женщин. Таким образом, пациенты с наследственными и семейными формами РМЖ в целом составляют 345700 от всех диагностированных случаев РМЖ [1]. Наследственный рак яичников встречается с частотой 10-17% [2,3].

Наследственные РМЖ и РЯ характеризуются аутосомно-доминантным типом наследования с высокой (неполной) пенетрантностью, ранним возрастом возникновения и выраженной генотипической и фенотипической гетерогенностью [3-6].

По данным многочисленных исследований, 20-50% наследственного рака молочной железы (НРМЖ) и 90-95% — наследственного рака яичников (НРЯ) у женщин, а также от 4 до 40% РМЖ у мужчин обусловлены герминальными мутациями в генах BRCA1 и BRCA2 [2,3,7,8]. С учетом синдромальной патологии НРМЖ и НРЯ могут быть ассоциированы также с мутациями в генах TP53, CHEK2, MLH1, MSH2, PALB2, PTEN, NBS1, ATM, BRIP1, RAD50, BLM, FGFR2 и др. (таблица 1).

Контактная информация:

Л. Н. Любченко¹, Е. И. Батенева¹, И. С. Абрамов^{1 и 2}, М. А. Емельянова^{1 и 2}, Ю. А. Будик¹, А. С. Тюляндина¹, О. В. Крохина¹, И. К. Воротников¹, В. А. Соболевский¹, Т. В. Наседкина², С. М. Портной¹, где:

1. Федеральное государственное бюджетное учреждение Российский Онкологический Научный Центр им. Н. Н. Блохина РАМН, clingen@mail.ru;
 2. Федеральное государственное бюджетное учреждение науки Институт молекулярной биологии им. В. А. Энгельгардта Российской академии наук.
-

Мутации в генах BRCA1 и BRCA2 значительно увеличивают индивидуальный риск развития РМЖ и РЯ. Средние кумулятивные риски для носителей мутаций в гене BRCA1 в возрасте 70 лет составляют 57-65% в отношении развития РМЖ и 39-40% — РЯ. Риск развития РМЖ для носителей мутаций в гене BRCA2 составляет 45-49%, тогда как риск РЯ не превышает 11-18% [9]. При отягощенном семейном анамнезе риски возрастают: для носителей мутаций в гене BRCA1 до 87%, в отношении развития РМЖ, и до 44% в отношении развития РЯ [10]. Для носителей мутаций в гене BRCA2 — до 84% и 27% в отношении развития РМЖ и РЯ, соответственно [11]. Данные о мутациях и полиморфных вариантах в генах BRCA1 и BRCA2, в том числе их клинической

значимости, объединены в Международной базе Breast Cancer Information Core (BIC) [12]. Во многих популяциях наблюдается так называемый эффект основателя («founder» эффект) — преобладание нескольких мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, специфичных для этнической группы. В странах Восточной Европы и в России широко распространены определенные мутации в гене BRCA1, что позволяет внедрять соответствующие молекулярные скрининговые программы и оптимизировать генетическое тестирование [7]. В российской популяции преобладают мутации в гене BRCA1, они составляют около 80% от общего количества мутаций в генах BRCA1 и BRCA2, в то время как мутации, идентифицированные в гене BRCA2 (за исключением 6174delT), уникальны

Таблица 1

Вовлеченный ген и его локализация	Основные клинические проявления
BRCA1 (17q21) BRCA2 (13q12.3)	PMЖ, рак яичников, рак предстательной железы, рак поджелудочной железы, меланома, рак толстой кишки
TP53 (17p13.1) CHEK2 (22q12.1)	PMЖ, мягкотканые саркомы, остеосаркомы, опухоли головного мозга, лейкозы, рак коры надпочечников
MSH2 (2p22-p21) MSH3 (5q11-q12) MSH6 (2p16) MLH1 (3p21.3) PMS1 (2q31-q33) PMS2 (7p22)	рак толстой кишки, первично-множественные злокачественные опухоли: рак тела матки, яичников, молочной железы, желудка, тонкой кишки, мочеточника или почечной лоханки, желчных путей; возможно сочетание с опухолями головного мозга (синдром Тюрко) или множественными аденомами салivных желез (синдром Торре)
ATM (11q22.3)	лимфома, мозжечковая атаксия, глиома, поражения кожи, дефицит иммунной системы, глиома, медуллобластома, PMЖ
CDH1 (16q22.1)	рак желудка, дольковый PMЖ
PTEN (10q23.31)	поражение слизистых оболочек и кожи, множественные гамартомы (чаще в желудочно-кишечном тракте), PMЖ, рак щитовидной железы, опухоли матки и др.
STK11 (19p13.3)	Пигментация кожи, слизистой оболочки ротовой полости, множественные гамартомы желудочно-кишечного тракта, PMЖ, герминогенные опухоли
NBS1 (8q21)	микроцефалия, комбинированный первичный иммунодефицит, повышенная чувствительность к радиоактивному излучению, PMЖ
BRIP1/FANCD1 (17q23.2) PALB2/FANCF (16p12) FANCA (16q24.3)	апластическая анемия, аномалии скелета, неврологические расстройства, врожденные пороки сердца, PMЖ

[3,13], что учитывается при формировании диагностической панели для широкомасштабного скрининга в российской популяции. Согласно целому ряду исследований, преобладающей в России является мутация 5382insC в гене BRCA1, она составляет около 70% всех мутаций в этом гене BRCA1 при PMЖ [3,13-17] и около 60% при РЯ [3,18]. В гене BRCA1 часто встречаются мутации 4153delA, 300T>G (C61G), 185delAG [3,13,15,16]. В нескольких российских исследованиях также выявлены мутации 2080delA, 3819delGTAAA, 3875delGTCT в гене BRCA1 [3,14,16,17] и мутация 6174delT в гене BRCA2 [3,15,16].

Фенотипическая гетерогенность BRCA-ассоциированного PMЖ отмечена во многих исследованиях, в том числе и российских. Для наследственного PMЖ характерен более молодой возраст развития заболевания, преобладание инфильтративно-протокового рака.

Около 80% BRCA1-ассоциированных опухолей молочной железы являются трижды негативными (ER-, PR-, HER2/neu-) [3], но только 10% ранних трижды негативных опухолей являются BRCA1-позитивными [19]. У носителей мутаций в гене BRCA1 чаще встречаются трижды негативные опухоли с базальным фенотипом.

У больных PMЖ-носителей мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 значительно повышен риск развития контралатерального PMЖ: кумулятивный риск через 25 лет после постановки первичного диагноза PMЖ составляет 47,4%. Максимальный риск развития контралатерального PMЖ — 62,9% отмечен при манифестации первичного PMЖ в возрасте до 40 лет, в то время как риск развития контралатерального PMЖ у носителей мутаций в гене BRCA1, заболевших после 50 лет, не превышает 19,6% [20]. В исследовании, проведенном в ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН в 2000-2008 гг., гер-

минальные мутации в генах BRCA1 и BRCA2 были найдены у 37,3% больных двусторонним РМЖ, в том числе у 57% больных, заболевших в возрасте до 41 года [3].

Для наследственного BRCA1-ассоциированного РЯ также характерен более молодой в сравнении со спорадическим РЯ возраст развития заболевания — 48 vs 56 лет. Гистологический тип наследственного РЯ чаще представлен серозной сосочковой цистаденокарциномой (70-80%), редко встречаются муцинозные опухоли (0-1%), наблюдается выраженный лечебный патоморфоз [3].

Критерии включения пациентов в группы риска с последующим генетическим тестированием с целью подтверждения/исключения наследственной предрасположенности к РМЖ и/или РЯ, не являются общепринятыми и варьируют в разных странах. После анализа соответствующих национальных руководств и рекомендаций, применяемых в странах Западной Европы (Великобритании, Франции, Нидерландах, Германии) [21,22] и США [23] можно выделить следующие общие моменты:

1. Генетическое тестирование осуществляется в рамках медико-генетического консультирования, первым объектом для тестирования является больной РМЖ и/или РЯ (если доступен биологический материал);
2. Основным критерием направления на генетическое тестирование является онкологическиотягощенный семейный анамнез РМЖ и/или РЯ (учитываются количество и степень родства заболевших родственников, возраст постановки диагноза);
3. Показаниями для генетического тестирования пациента являются наличие в личном анамнезе: РЯ, РМЖ у женщин в возрасте до 35 лет, двустороннего РМЖ, РМЖ у мужчины.

Онкологически отягощенный семейный анамнез является бесспорным и самым важным показанием к генетическому тестированию. Однако в связи с малым размером семей и отсутствием достоверной информации в отношении родственников пациента, использование только этого критерия недостаточно. В российском исследовании неотобранной выборки больных РМЖ (более 1000 человек) при медико-генетическом консультировании пациенток с выявленными мутациями в генах BRCA1 и BRCA2, показано, что у 23% пробан-

дов в семье не было отмечено случаев злокачественных новообразований [16].

В большинстве национальных руководств ранний (до 35-45 лет) индивидуальный возраст манифестации РМЖ, двусторонний РМЖ или РЯ в любом возрасте считаются достаточными показаниями для генетического тестирования.

В некоторых странах (США, Нидерланды, Израиль) дополнительными критериями являются морфологические особенности РМЖ (трижды негативный рак в возрасте моложе 40-60 лет), наследственная синдромальная патология (накопление в семье случаев злокачественных новообразований других локализаций: рак предстательной железы, рак поджелудочной железы и другие), а также этническая принадлежность (евреи Ашкенази) [21-23].

При генетическом тестировании пациентов с трижды негативным РМЖ мутации в генах BRCA1 и BRCA2 обнаруживаются в 10-16% случаев, причем для получения более корректных результатов рекомендовано не вводить ограничения по возрасту постановки диагноза. По данным канадского исследования, проведение генетического тестирования больных трижды негативным РМЖ в возрасте до 50 лет является экономически оправданным [24]. Одним из дополнительных критериев для выполнения генетического тестирования является наличие у больной редкого морфологического подтипа — медулярного РМЖ, характеризующегося превалированием мутаций в гене BRCA1.

С учетом анализа мировых данных и собственного опыта, в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН применяются следующие критерии включения в группы риска:

1. Онкологически отягощенный семейный анамнез (два и более случаев РМЖ/РЯ в семье у родственников I-II степени родства, особенно РМЖ в возрасте до 50 лет, РЯ в любом возрасте, двусторонний РМЖ, первично-множественные злокачественные новообразования, РМЖ у мужчин, наследственные онкологические синдромы);
2. Личный анамнез:
 1. РМЖ в возрасте до 50 лет;
 2. двусторонний (синхронный, метакронный) РМЖ;
 3. первично-множественные злокачественные новообразования, в том числе сочетание РМЖ и РЯ;

4. морфологические особенности РМЖ: трижды негативный РМЖ (опухоли ER-, PR-, HER2/neu-), медуллярный РМЖ;
5. РЯ, рак фаллопиевых труб, канцероматоз брюшины в любом возрасте;
6. РМЖ у мужчин.

Дополнительно могут использоваться различные модели для оценки вероятности носительства мутации в генах BRCA1 и BRCA2 (BRCARPO, Myriad II, BOADICEA, Manchester score, Penn II и другие), основанные на семейном онкологическом анамнезе (РМЖ, РЯ, иногда злокачественные новообразования других локализаций).

Во многих экономически развитых странах существуют государственные программы страхования, включающие медико-генетическое консультирование и ДНК-диагностику с целью определения наследственной предрасположенности к РМЖ/РЯ, и именно с этим связано жесткое формирование критериев включения в группы риска. В России генетическое тестирование не входит в программы медицинского страхования. Врач-генетик определяет целесообразность генетического тестирования индивидуально с учетом личного и семейного анамнеза с последующим расчетом риска развития вторых первичных опухолей. Генетическое тестирование проводят в сертифицированных клиничко-диагностических лабораториях, имеющих лицензию на осуществление медицинской деятельности и проведение молекулярной диагностики. Интерпретация результатов генетического тестирования должна проводиться сертифицированным врачом-генетиком, специализирующимся в области онкологии, с привлечением медицинского психолога при возникновении этических и психологических проблем.

Для детекции известных мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 в России наибольшее распространение получили методы, основанные на полимеразной цепной реакции (ПЦР), а также методы с использованием биологических микрочипов. Для определения полной нуклеотидной последовательности кодирующей части генов BRCA1 и BRCA2 используется автоматическое секвенирование по Сэнгеру. Для обнаружения крупных геномных перестроек, частота которых составляет от 2 до 10%, применяют метод MLPA (Multiplex Ligation-dependent Probe

Amplification) и другие. Показана перспективность технологии секвенирования следующего поколения (Next-Generation Sequencing, NGS) для генетической диагностики наследственного РМЖ и/или РЯ с целью обнаружения мутаций в генах BRCA1, BRCA2 и TP53 и др. Преимуществом NGS является возможность выявлять не только точечные мутации, небольшие делеции и вставки, но и протяженные делеции и дубликации. Наиболее актуально проведение высокопроизводительного секвенирования в случае высокой вариабельности исследуемых участков генома.

В ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН было выполнено пилотное исследование с использованием метода NGS по изучению последовательности кодирующей части гена TP53 у 22 пациенток, проходивших лечение в ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН по поводу первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗН), одним из которых являлся РМЖ, включая двусторонний РМЖ (ДРМЖ), без мутаций в генах BRCA (wtBRCA). Герминальные мутации гена TP53 являются этиологической генетической основой синдрома Ли-Фраумени, симптомокомплекс которого включает РМЖ у молодых женщин. Клиническая и генетическая гетерогенность, а также высокая частота герминальных мутаций в гене TP53, в том числе и мутаций de novo, обуславливает высокую экспрессивность и пенетрантность заболевания в течение жизни. Многофункциональность гена TP53 и вовлеченность в канцерогенез различных опухолей — около 50-75% спорадических форм рака имеют структурно-функциональные перестройки в гене TP53 — обосновывают применение ДНК-тестирования с целью выявления носителей мутаций в гене TP53 среди онкологических больных.

В исследовании были использованы клинические данные и образцы ДНК, выделенные из лимфоцитов периферической крови с помощью набора QIAamp DNA Blood Mini Kit (Qiagen). Для наработки ампликонов применяли готовую к использованию панель SeqPlate TP53 (TibMolBiol, Германия) с лиофилизированными фьюжн-праймерами к 4-11 экзонам гена TP53, содержащими специфические последовательности для секвенирования на платформе GS Junior 454/Roche. Данная панель

позволяет проводить поиск точечных мутаций с 4 по 11 экзон гена TP53.

После наработки библиотеки ДНК проводили эмульсионную клональную амплификацию и далее секвенирование с использованием прибора GS Junior Roche/454. Анализ данных и идентификацию мутаций в отсеквенированных экзонах и интронных областях проводили при помощи программы Amplicon Variant Analyser (454/Roche). Результат секвенирования представлен в таблице 2.

Как видно из таблицы 2, в результате секвенирования последовательностей 4-11 экзона гена TP53 было выявлено значительное количество мутаций и полиморфных вариантов в экзонных и интронных областях. Интересно отметить, что среди обнаруженных однонуклеотидных замен есть очень редкие варианты, встречающиеся в популяции с частотой менее 0,001. Тем не менее, они были

выявлены в сравнительной небольшой выборке пациентов. С помощью NGS было подтверждено наличие ранее обнаруженной мутации 2637 С/Т, приводящей к образованию стоп-кодона вместо аргинина в 306 кодоне. Также была выявлена герминальная миссенс-мутация 2100С/А в 241 кодоне 7 экзона в гетерозиготном состоянии, приводящая к замене серина на тирозин S241Y (с.722С>А; 2100С/А), ранее не выявленная с использованием стандартных методов диагностики (Мутация зарегистрирована в Международной базе данных IARC TP53 и была диагностирована у пациентки с ПМЗН в составе синдрома Ли-Фраумени). Проводится анализ функциональной и клинической значимости обнаруженных вариантов.

В группах высокого риска развития наследственного РМЖ и/или РЯ для подтверждения/исключения генетической предрас-

Таблица 2. Результаты TP53 — генотипирования с использованием NGS

Вариант	Название	Частота минорного аллеля в европейских популяциях	Локализация	Количество пациентов	Диагноз
6602 С/Т	rs17881850	A(T)=0.005	Интрон	2 С/Т	ПМЗН ДРМЖ
5646 С/Т	rs150293825	Встречается очень редко	Экзон, синонимичная мутация	1 С/Т	ДРМЖ
2232 С/Т	rs12947788	T=0,163 (до 0,5)	Интрон	4 С/Т	ПМЗН
2252 Т/Г	rs12951053	G=0,163 (до 0,5)	Интрон	4 Т/Г	ПМЗН ДРМЖ
5762 А/Т	rs17880847	A(T)=0.004	Интрон	1 А/Т	ДРМЖ
80 Г/А	rs1800370	A(T)=0.012	Экзон	2 Г/А	ДРМЖ
2818 Т/С	rs1800370	C(G)=0.017	Интрон	2 Т/С	ПМЗН ДРМЖ
2637 С/Т	rs121913344	нет данных	Экзон, стоп-кодон	1 С/Т	ДРМЖ
187 С/Г	rs1042522	G=0.398	Экзон	8 С/Г, 4 Г/Г	ДРМЖ
2100 С/А	Ser241Tyr	-	Экзон	1 С/А	ДРМЖ
1544 А/Г	rs1625895	T=0.137	Экзон	9 А/Г, 12 Г/Г	ДРМЖ

положенности в первую очередь проводится скрининг с целью выявления частых (повторяющихся) мутаций в генах BRCA1 и BRCA2. Проведение тестирования в данном объеме является целесообразным, учитывая его невысокую стоимость и доступность во многих специализированных клиничко-диагностических лабораториях. Выполнение такого скрининга всем больным РМЖ (не входящим в группу высокого риска) обоснованно, но не обязательно.

При отрицательном результате скринингового теста у больной с отягощенным онкологическим анамнезом рассматривается вопрос об установлении полной нуклеотидной последовательности кодирующей части генов BRCA1 и BRCA2 методом секвенирования по Сэнгеру, который является «золотым стандартом» в области молекулярно-генетической диагностики. Возможно проведение дополнительных исследований, в том числе массового параллельного секвенирования, которое рассматривается в качестве перспективной универсальной диагностической технологии при наследственных онкологических заболеваниях.

В ходе расширенного генетического обследования с целью дифференциальной диагностики и исключения ложноотрицательного результата при отсутствии мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 может быть проведен поиск мутаций в других генах (MLH1, MSH2, TP53, CHEK2, PALB2, PTEN, NBS1, ATM, BRIP1, RAD50, BLM, FGFR2), ассоциированных с повышенным риском развития РМЖ и/или РЯ. На сегодняшний день, однако, данные об этих ассоциациях противоречивы, сложны в интерпретации и могут быть использованы для индивидуализации диагностики и лечения РМЖ и/или РЯ ограниченно. Подобное генетическое тестирование может быть рекомендовано к включению в программу молекулярно-генетической диагностики при наследственной предрасположенности к РМЖ и/или РЯ в онкологических центрах, обладающих высокотехнологичной научной базой и соответствующим клиническим опытом.

При отказе от проведения молекулярно-генетической диагностики пациентки из группы высокого риска развития наследственного РМЖ и/или РЯ остаются под динамическим наблюдением врача-генетика в условиях онкодиспансера.

После проведения генетического тестирования необходима повторная консультация: пациенту сообщаются результаты, объясняются альтернативные варианты наблюдения/лечения, предлагается (в случае обнаружения генетического дефекта) обследование родственников первой степени родства, учитывая аутосомно-доминантный тип наследования с 50% — ной вероятностью передачи мутантного аллеля. Генетическое тестирование у родственников пациентки должно проводиться добровольно по достижении совершеннолетия или возраста начала скрининговых исследований с целью ранней диагностики РМЖ и РЯ.

Носителей мутаций в генах BRCA1, BRCA2 и других включают в специализированный клиничко-генетический канцер-регистр с последующим диспансерным наблюдением с привлечением междисциплинарной команды специалистов (онкологов, хирургов-маммологов, гинекологов, химиотерапевтов, психологов и других).

Отрицательный результат тестирования позволяет исключить высокий генетически-детерминированный риск развития РМЖ и РЯ, однако не исключает общепопуляционный риск и необходимость проведения стандартных скрининговых программ. Немаловажным фактором является снятие тревожности и психоэмоционального дискомфорта в случае отсутствия семейной мутации.

Важно отметить, что если мутации в генах, ассоциированных с развитием РМЖ и/или РЯ (BRCA1, BRCA2 и др.), не обнаружены, но личный и/или семейный анамнез не позволяет исключить наследственную природу заболевания, пациенты остаются под активным динамическим наблюдением в условиях онкодиспансера, программа которого должна быть такой же интенсивной, как и для выявленных носителей мутаций.

Рекомендации для ранней диагностики РМЖ и РЯ у носителей мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 включают:

1. самообследование молочных желез — 1 раз в месяц с 18 лет;
2. ультразвуковая компьютерная томография (УЗКТ) молочных желез, маммография в сочетании с магнитно-резонансной томографией (МРТ) — 1 раз в год с 25 лет (или иного возраста с учетом семейного анамнеза);

3. трансвагинальное ультразвуковое исследование органов малого таза (или в сочетании с доплерографией) — 1 раз в 6 месяцев с 25 лет;
4. определение уровня маркеров СА-15.3, СА-125-1 раз в 6 месяцев с 25 лет;
5. консультации гинеколога и маммолога — 1 раз в 6-12 месяцев с 18 лет.

Маммография является стандартным тестом для скрининга РМЖ. МРТ рекомендована как высокочувствительный дополнительный к маммографии метод для женщин с высоким риском развития РМЖ. Чувствительность при комбинации этих двух методов достигает 94%. В молодом возрасте ткань молочной железы характеризуется высокой рентгенологической плотностью, что снижает чувствительность маммографии, но и при ее низкой плотности в программу скрининга целесообразно включать МРТ [25].

Для большинства женщин из группы высокого риска ежегодный скрининг (маммографию в сочетании с МРТ) начинают проводить с 25-30 лет. Однако существует риск развития РМЖ в результате регулярного облучения при проведении маммографии. У молодых женщин он может перевесить положительный эффект, поэтому некоторые специалисты рекомендуют начинать маммографический скрининг в среднем с 30 лет. МРТ рекомендовано проводить с 25 до 55 лет (возрастной инволюции ткани молочной железы). УЗКТ может быть использована у женщин с высокой плотностью ткани молочной железы в дополнение к маммографии, но не рекомендуется без нее [26].

Ранняя диагностика РЯ представляет собой важную проблему онкогинекологии. Теста, подобного по своей эффективности маммографии для диагностики РМЖ, для РЯ не разработано. Лучшей тактикой на сегодняшний день является сочетание трансвагинального ультразвукового исследования и определения уровня опухолеассоциированного антигена СА-125 с периодичностью проведения у носительниц мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 1 раз в 6 месяцев с 25 лет [26].

В рамках медико-генетического консультирования лица репродуктивного возраста должны быть информированы о возможности проведения генетического тестирования на на-

личие мутации в генах BRCA1, BRCA2 и др. у плода в пренатальном периоде или у эмбрионов в циклах экстракорпорального оплодотворения (ЭКО). Выявление клинически-значимой мутации у плода не является абсолютным показанием для прерывания беременности в связи с поздней манифестацией РМЖ и/или РЯ и неполной пенетрантностью мутаций.

В мировой онкологической практике показан хороший эффект профилактических операций — мастэктомии и двусторонней сальпинго-овариэктомии, которые снижают и заболеваемость, и смертность от РМЖ и РЯ. Профилактическая мастэктомия снижает риск развития РМЖ на 90-95%. Двусторонняя сальпинго-овариэктомия снижает риск развития и РЯ, и РМЖ. Она показана носительницам мутаций в генах BRCA1 или BRCA2 по окончании репродуктивного периода (оптимальный возраст — 35-40 лет) [27,28]. В России законодательная база проведения таких операций на сегодняшний день, к сожалению, отсутствует.

При планировании хирургического лечения по поводу BRCA-ассоциированного РМЖ целесообразно обсудить с больной возможность проведения профилактической операции на контралатеральной молочной железе. ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН получено разрешение Федеральной службы по надзору в сфере здравоохранения и социального развития на применение новой медицинской технологии «Профилактическая мастэктомия с одномоментной реконструкцией», ФС № 2011/009 от 03.02.2011 г.

В ретроспективном исследовании J. C. Boughey и соавт. (2010) сообщается о более высоких показателях общей и безрецидивной выживаемости женщин с ранним РМЖ и отягощенным семейным анамнезом, перенесших контралатеральную профилактическую мастэктомию. В группе только лечебной мастэктомии общая 10-летняя выживаемость составила 74%, в то же время в группе с превентивной мастэктомией этот показатель достигал 83% [29]. В дополнение к лечебной эффективности профилактических мастэктомий V. R. Grann и соавт. (1998) показали и экономическую целесообразность использования превентивных операций по сравнению с наблюдением [30].

Литература

1. Lynch H. T., Snyder C., Lynch J. Hereditary breast cancer: practical pursuit for clinical translation. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jun;19 (6):1723-31.
2. Lalwani N., Prasad S. R., Vikram R. et al. Histologic, molecular, and cytogenetic features of ovarian cancers: implications for diagnosis and treatment. *Radiographics*. 2011 May-Jun; 31 (3):625-46.
3. Любченко Л. Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика [диссертация]. Москва 2009: РОНЦ им.Н. Н. Блохина (ПМН).
4. Имянитов Е. Н. Наследственный рак молочной железы. *Практическая Онкология* 2010; 11 (4): 258-66.
5. van der Groep P., van der Wall E., van Diest P. J. Pathology of hereditary breast cancer. *Cell Oncol (Dordr)*. 2011 Apr;34 (2):71-88.
6. Lynch H. T., Casey M. J., Snyder C. L., et al. Hereditary ovarian carcinoma: heterogeneity, molecular genetics, pathology, and management. *Mol Oncol*. 2009 Apr;3 (2):97-137.
7. Ferla R., Calò V., Cascio S. et al. Founder mutations in BRCA1 and BRCA2 genes. *Ann Oncol* 2007; 18 (Suppl 6): 93-8.
8. Narod S. A., Foulkes W. D. BRCA1 and BRCA2: 1994 and beyond // *Nat. Rev. Cancer*. — 2004. — V. 4. — P. 665-676.
9. Chen S., Parmigiani G. Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance. *J Clin Oncol* 2007; 25:1329-33.
10. Ford D., Easton D. F., Bishop D. T., Narod S. A., Goldgar D. E. Risks of cancer in BRCA1-mutation carriers. *Breast Cancer Linkage Consortium*. *Lancet* 1994; 343:692-5.
11. Ford D., Easton D. F., Stratton M. et al. Genetic heterogeneity and penetrance analysis of the BRCA1 and BRCA2 genes in breast cancer families. *The Breast Cancer Linkage Consortium*. *Am J Hum Genet* 1998; 62:676-89.
12. Breast Cancer Information Core (BIC), web: research.nhgri.nih.gov/bic.
13. Поспехова Н. И. Комплексный анализ наследственной формы рака молочной железы и/или рака яичников: молекулярно-генетические и фенотипические характеристики [диссертация]. Москва 2011: РОНЦ им.Н. Н. Блохина (ПМН).
14. Грудинина Н. А., Голубков В. И., Тихомирова О. С. и соавт. Преобладание широко распространенных мутаций в гене BRCA1 у больных семейными формами рака молочной железы Санкт-Петербурга. *Генетика* 2005; 41 (3): 405-10.
15. Часовникова О. Б., Митрофанов Д. В., Демченко Д. О. и соавт. BRCA1 и BRCA2 мутации у больных раком молочной железы в сибирском регионе. *Сибирский Онкологический Журнал* 2010; 5: 32-5.
16. Батенева Е. И., Мещеряков А. А., Любченко Л. Н. и соавт. Частота одиннадцати мутаций генов BRCA1 и BRCA2 в неотобранной выборке больных раком молочной железы россиянок. *Уральский Медицинский Журнал* 2011, 03 (81): 69-73.
17. Iyevleva A. G., Suspitsin E. N., Kroeze K. et al. Non-founder BRCA1 mutations in Russian breast cancer patients. *Cancer Lett* 2010; 298: 258-63.
18. Шубин В. П., Карпунин А. В. Молекулярная генетика наследственной предрасположенности к раку яичников // *Медицинская генетика*. — 2011. — Т.10. — № 4. — с.39-47.
19. Young S. R., Pilarski R. T., Donenberg T. et al. The prevalence of BRCA1 mutations among young women with triple-negative breast cancer. *BMC Cancer* 9:86, 2009.
20. Graeser M. K., Engel C., Rhiem K. et al. Contralateral breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *J Clin Oncol*. 2009 Dec 10;27 (35):5887-92.
21. Gadzicki D., Evans D. G., Harris H. et al. Genetic testing for familial/hereditary breast cancer-comparison of guidelines and recommendations from the UK, France, the Netherlands and Germany. *J Community Genet*. 2011 Jun;2 (2):53-69.
22. Balmaña J., Diez O., Rubio I., Castiglione M.; ESMO Guidelines Working Group. BRCA in breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol*. 2010 May;21 Suppl 5: v20—2.
23. National Comprehensive Cancer Network. Clinical practice guidelines in oncology genetic/familial high-risk assessment: breast and ovarian. Version 1. 2012. http://www.nccn.org/professionals/physician_gls/f_guidelines.asp.
24. Kwon J. S., Gutierrez-Barrera A. M., Young D. et al. Expanding the criteria for BRCA mutation testing in

- breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2010 Sep 20;28 (27):4214-20.
25. Bigenwald R. Z., Warner E., Gunasekara A. Is mammography adequate for screening women with inherited BRCA mutations and low breast density? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2008 Mar; 17 (3):706-11.
26. Американское Онкологическое Общество, American Cancer Society, <http://www.cancer.org/Cancer/index>.
27. Domchek S. M., Friebel T. M., Singer C. F. et al. Association of risk-reducing surgery in BRCA1 or BRCA2 mutation carriers with cancer risk and mortality. *JAMA*. 2010 Sep 1;304 (9):967-75.
28. Long K. C., Kauff N. D. Hereditary ovarian cancer: recent molecular insights and their impact on screening strategies. *Curr Opin Oncol*. 2011 Sep;23 (5):526-30.
29. Boughey J. C., Hoskin T. L., Degnim A. C. et al. Contralateral prophylactic mastectomy is associated with a survival advantage in high-risk women with a personal history of breast cancer. *Ann Surg Oncol*. 2010 Oct;17 (10):2702-9.
30. Grann V. R., Panageas K. S., Whang W. et al. Decision analysis of prophylactic mastectomy and oophorectomy in BRCA1-positive or BRCA2-positive patients. *J Clin Oncol*. 1998 Mar;16 (3):979-85.

Современные тенденции в комбинированном лечении рака прямой кишки

НЕВОЛЬСКИХ АЛЕКСЕЙ АЛЕКСЕЕВИЧ, БЕРДОВ БОРИС АЛЕКСАНДРОВИЧ, ТИТОВА ЛЮДМИЛА НИКОЛАЕВНА

Развитие хирургического метода привело к снижению частоты местных рецидивов и улучшению выживаемости при раке прямой кишки (РПК). На этом фоне изменилось отношение к комбинированному лечению. В настоящее время планирование лучевой терапии необходимо проводить с учетом прогностических факторов, влияющих на частоту местных рецидивов. Определяющее значение имеют расстояние от опухоли до циркулярной границы резекции (ЦГР), определяемое при магнитно-резонансной томографии (МРТ), расстояние от анального края до нижнего полюса опухоли и наличие метастазов в регионарные лимфатические узлы. Обсуждение тактики лечения больных на консилиуме врачей с участием хирурга, радиолога, лучевого терапевта и морфолога позволяет улучшить локальный контроль и выживаемость больных РПК.

Ключевые слова: рак прямой кишки, тотальная мезоректумэктомия, лучевая терапия, химиолучевая терапия, магнитно-резонансная томография, циркулярная граница резекции.

Контактная информация:

А. А. Невольских, доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник отделения лучевого и хирургического лечения заболеваний абдоминальной области, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, nevol@mrrc.obninsk.ru

Б. А. Бердов, заместитель директора по научной работе Федеральное государственное бюджетное учреждение «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России, доктор медицинских наук, профессор.

Л. Н. Титова, кандидат медицинских наук, врач отделения дистанционной лучевой терапии Федеральное государственное бюджетное учреждение «Медицинский радиологический научный центр» Минздрава России.

Улучшение результатов хирургического лечения изменило отношение к лучевой терапии в схемах комбинированного лечения больных РПК. В настоящее время можно с уверенностью утверждать, что облучение необходимо не всем больным [20, 31, 39, 44]. Низкий уровень рецидивов подтверждает необходимость применения дифференцированного подхода к лучевой терапии с учетом основных прогностических факторов.

Одной из наиболее важных причин, влияющих на онкологические результаты лечения РПК, является стадия заболевания. У больных с I стадией местные рецидивы возникают с частотой 0,7-3,0%, II — 5-8%, III — у 19-21% больных [19, 31, 39, 44, 46]. Значение имеют и другие факторы, косвенно отражающие биологическую агрессивность опухоли. К ним от-

носятся низкая степень дифференцировки, локализация в нижеампулярном отделе, приближение опухоли к циркулярной границе резекции (ЦГР), наличие сосудистой инвазии, её депозитов в мезоректальной клетчатке.

В морфологических исследованиях [11, 33, 34] были изучены механизмы возникновения местных рецидивов и показано значение такого параметра, как расстояние от опухоли до циркулярной границы резекции. Следующим важным шагом стало применение магнитно-резонансной томографии как рутинного метода предоперационной диагностики у больных РПК, позволяющего определять расстояние между опухолью и собственной фасцией прямой кишки [10, 23]. В тех случаях, когда это расстояние превышает 1 мм, потенциальная ЦГР считается не вовлеченной при усло-

вии, что последующая операция будет выполнена с сохранением целостности собственной фасции [42]. ЦГР, определяемая при морфологическом исследовании как минимальное расстояние от опухоли до циркулярного края резекции, является суррогатным показателем, позволяющим прогнозировать возникновение местного рецидива.

Многоцентровое исследование, проведенное в Великобритании, показало, что среднее различие между данными МРТ и морфологическим исследованием в оценке глубины инвазии опухоли не превышает 0,5 мм [24]. Авторами было также показано, что у больных, отнесенных на основании данных МРТ (рассто-

ТМЭ [27]. Было показано, что качество мезоректумэктомии — собирательный показатель, зависящий не только от стадии заболевания, но и от конституциональных особенностей пациента, а также от индивидуального опыта хирургов и хирургического учреждения в целом (табл. 1). Частота мезоректумэктомии хорошего качества (grade 3) колебалась в широких пределах — от 47 до 91%. Наибольшее число мезоректумэктомий плохого качества было получено в голландском рандомизированном исследовании — 24% [27]. Вместе с тем, в исследовании OCUM, которое в настоящее время проводится в Германии, частота ТМЭ хорошего качества достигла 91% [41].

Таблица 1. Оценка качества ТМЭ

Исследование	Число больных	Качество ТМЭ		
		Grade 3	Grade 2	Grade 1
Nagtegaal et al. [27]	180	57%	19%	24%
Garcia-Granero et al. [17]	294	82%	12%	5%
Maslekar et al. [22]	130	47%	40%	13%
Quirke et al. [34]	1156	52%	34%	13%
Майновская О. А. и др. [3]	112	49%	33%	18%
Strussburg J. et al. [41]	230	91%	7%	2,2%

Примечание: «grade 3» — хорошее качество ТМЭ, экстрамезоректальный план; «grade 2» — удовлетворительное качество ТМЭ, интрамезоректальный план; «grade 1» — плохое качество ТМЭ, мышечный план диссекции.

яние от опухоли до собственной фасции >1 мм, отсутствие экстрамуральной сосудистой инвазии, инвазия в мезоректум <5 мм) к группе с благоприятным прогнозом, частота местных рецидивов составила только 3% [43].

Среди факторов, влияющих на частоту местных рецидивов, следует выделить такие, которые определяются общим понятием «качество хирургического лечения». Многочисленные исследования доказали эффективность тотальной мезоректумэктомии (ТМЭ) при лечении больных РПК [1,4,7, 18, 21, 46, 48]. Вместе с тем, было показано, что соблюдение принципов ТМЭ не всегда приводит к желаемому результату — получению удаленного препарата хорошего качества. В связи с этим, была разработана система оценки качества

Таким образом, результаты лечения больных РПК зависят от большого числа клинико-морфологических и лечебных факторов. Знание этих факторов позволяет индивидуализировать лечебный процесс, улучшить функциональный результат и увеличить шансы больного на полное излечение. Какова же роль лучевой терапии в современном хирургическом лечении больных резектабельным РПК? Может ли она улучшить результаты хирургического метода при условии, что операция выполнена с соблюдением всех современных принципов, сохранением целостности собственной фасции и полным удалением мезоректума?

С практической точки зрения наибольший интерес представляют исследования, в кото-

рых сравнивали комбинированное и хирургическое лечение с применением современной техники. До настоящего времени проведено два таких исследования (табл. 2).

В обеих группах в качестве стандартной методики хирургического лечения применяли ТМЭ. Схема облучения в обеих группах была одинаковой. Лучевую терапию проводили фракциями по 5 Гр ежедневно в СОД 25 Гр, а операцию выполняли в течение недели после завершения лучевой терапии. Наиболее законченным является Голландское многоцентровое рандомизированное исследование [31]. При достоверном снижении частоты местных рецидивов с 10,9% при хирургическом лечении, до 5,6% комбинированной терапии ($P < 0,001$) не было получено различий в показателях общей выживаемости (64% и 63%; $P = 0,902$). Применение предоперационного облучения способствовало достоверному снижению частоты местных рецидивов только у больных с III стадией, «негативной» ЦГР

и расположением опухоли в среднеампулярном отделе.

Различия в показателях частоты местных рецидивов сохранились и при 10-летнем периоде наблюдения, составив 11% и 5% в группе хирургического и комбинированного лечения соответственно [19]. На этом этапе авторами были представлены результаты анализа отдельной выборки больных, в которой было известно расстояние от опухоли до ЦГР. У больных с «негативной» ЦГР (1382 из 1861) предоперационное облучение способствовало значимому снижению общей частоты рецидивов (27% и 20%; $P = 0,01$), частоты местных рецидивов (9% и 3%; $P < 0,0001$), и вероятности смерти больного от основного заболевания (22% и 17%; $P = 0,04$). Различий в показателях общей выживаемости получено не было, что было связано с увеличением случаев смерти больных от других заболеваний. При сравнении по стадиям, наиболее выраженные различия между группами были получены у больных с III стади-

Таблица 2. Частота местных рецидивов в зависимости от прогностических факторов

	Dutch trial [31]			MRC CR07 и NCIC-CTG C016 [39]		
	Хир.	Комб.	P	Хир.	Комб.	HR (95% CI)
Число больных	924	937		674	676	
Местные рецидивы						
– 2 года	2,4%	8,2%	$< 0,001$	3,4%	8,3%*	
– 5 лет	5,6%	10,9%	$< 0,001$	4,7%	11,5%	
Стадия TNM						
– I стадия	0,4%	1,7%	н.р.	1,9%	2,8%3 л.	0,68 (0,16-2,81)
– II стадия	5,3%	7,2%	н.р.	1,9%	6,4%3 л.	0,29 (0,12-0,67)
– III стадия	10,6%	20,6%	$< 0,001$	7,4%	15,4%3 л.	0,46 (0,28-0,76)
Состояние ЦГР						
– ЦГР вовлечена	19,7%	23,5%	н.р.	13,8%	20,7%3 л.	0,64 (0,25-1,64)
– ЦГР не вовлечена	3,4%	8,7%	$< 0,001$	3,3%	8,9%3 л.	0,36 (0,23-0,57)
Расстояние от анального края						
– 0-5,0	10,7%	12,0%	н.р.	4,8%	10,4%3 л.	0,45 (0,23-0,88)
– 5,1-10,0	3,7%	13,7%	$< 0,001$	5,0%	9,8%3 л.	0,5 (0,28-0,9)
– 10,1-15,0	3,7%	6,2%	н.р.	1,2%	6,2%3 л.	0,19 (0,07-0,47)

Примечание: * – $P < 0,001$; н.р. – нет различий; 3 л. – 3-летние результаты; HR – отношение рисков; CI – доверительный интервал

Таблица 3. 10-летняя частота местных рецидивов и общая 10-летняя выживаемость больных с «негативной» ЦГР — данные Dutch Trial [19]

Стадия по TNM	Число больных	Местные рецидивы			Общая выживаемость		
		ЛТ+ТМЭ	ТМЭ	Р	ЛТ+ТМЭ	ТМЭ	Р
I	497	<1%	3%	0,027	65%	72%	0,293
II	421	4%	7%	0,355	51%	57%	0,213
III	435	5%	17%	<0,0001	50%	40%	0,032
Всего	1353	3%	9%	<0,0001	56%	57%	0,880

Примечание: ЛТ — лучевая терапия

ей и «негативной» ЦГР. Применение лучевой терапии способствовало снижению частоты местных рецидивов в 3 раза и увеличению общей выживаемости на 10% (табл. 3).

Анализ проведенных рандомизированных исследований с применением интенсивного предоперационного облучения и хирургического лечения в объеме ТМЭ позволяет сделать вывод о том, что расстояние от опухоли до ЦГР является одним из ключевых факторов, влияющих на отдаленные результаты лечения. Лучевая терапия в интенсивном режиме с последующей операцией не может предотвратить возникновение местного рецидива у больного с неадекватным расстоянием (≤ 1 мм) от опухоли до ЦГР. Лучевая терапия улучшает результаты лечения больных с III стадией РПК.

Рандомизированные исследования подтверждают целесообразность применения предоперационной лучевой терапии у больных с III стадией резектабельного РПК. Вместе с тем, есть данные о том, что при использовании современной хирургической техники и хорошем качестве ТМЭ стадия заболевания не оказывает столь существенного влияния на частоту местных рецидивов [43]. Авторы этой работы считают, что при определении показаний к лучевой терапии ключевыми факторами являются расстояние от опухоли до ЦГР ≤ 1 мм и и/или инвазия опухоли за пределы стенки кишки на глубину 5 мм. К подобному же мнению пришли авторы другого многоцентрового исследования, которое в настоящее время проводится в Германии [41].

Согласно всем существующим рекомендациям, лучевую терапию необходимо применять у больных с N+ категорией [28, 29, 30, 35,

37, 38]. Учитывая большие различия в качестве хирургического лечения, существующие в настоящее время в разных странах и разных лечебных учреждениях [5, 9], отказ от лучевой терапии у этих больных может привести к увеличению числа рецидивов. Вместе с тем в отдельных учреждениях с высоким уровнем диагностики и хорошим качеством хирургического лечения возможно применение подхода, предложенного Taylor F. и соавторами [43].

В многочисленных исследованиях последних лет показано, что именно при нижнеампулярной локализации опухоли чаще всего регистрируется вовлечение ЦГР [40, 47]. Объясняется это несколькими факторами, прежде всего, отсутствием на уровне нижнеампулярного отдела собственной фасции прямой кишки и мезоректальной клетчатки, отделяющих стенку кишки от смежных органов и тканей. Именно поэтому, опухоль даже небольших размеров, расположенная в пределах мышечного слоя стенки кишки, может находиться в непосредственной близости к предполагаемой ЦГР [11]. Некоторые исследователи применяют предоперационную лучевую терапию, основываясь только на расположении опухоли, проводя облучение всем больным с локализацией опухоли в нижнеампулярном отделе [9]. Предпосылкой этому являются данные о том, что применение лучевой терапии может способствовать увеличению расстояния от анального края до нижнего полюса опухоли [6, 45]. Кроме этого, в ряде исследований II-III фазы при использовании пролонгированной химиолучевой терапии было отмечено некоторое увеличение вероятности выполнения органосохраняющих опе-

ративных вмешательств [2, 26, 36]. Однако эти данные не были подтверждены результатами рандомизированных исследований, проведенных с целью оценки влияния лучевой терапии на частоту выполнения органосохраняющих операций при РПК [14, 16].

По мнению Shihab O. C. и соавторов [40] при определении тактики лечения больных с расположением опухоли в нижеампулярном отделе необходим дифференцированный подход. Для этой категории больных ими была разработана классификация, в основе которой авторы предлагают учитывать данные МРТ о глубине инвазии опухоли. Показанием к проведению лучевой терапии авторы считают распространение опухоли за пределы внутреннего сфинктера или приближение опухоли к предполагаемой ЦГР [40], т. е. 3-4 стадию по предложенной ими классификации. Рецидивы после хирургического лечения были отмечены у 3 из 54 (5,5%) больных 1-2 стадии, что сравнимо с рецидивами у больных с опухолями вышележащих отделов прямой кишки.

При локализации опухоли в верхнеампулярном отделе вероятность местного рецидива существенно ниже, что обусловлено отчасти особенностями лимфатического оттока (меньше роль латерального коллектора метастазирования), а отчасти меньшей вероятностью вовлечения ЦГР, так как передняя полуокружность кишки в этой зоне покрыта брюшиной, а толщина мезоректума по задней полуокружности значительно больше, чем в нижеампулярном отделе. С другой стороны при облучении верхнеампулярных опухолей выше вероятность повреждения тонкой кишки [12]. По этой причине применение пролонгированных режимов предоперационного облучения при опухолях, локализующихся выше перитонеального изгиба (приблизительно 12 см от анального края), рискованно.

Наиболее неопределенным является отношение к назначению лучевой терапии у больных с T3N0 категорией опухоли. Стандарты лечения в разных странах существенно различаются. Согласно клиническим рекомендациям, принятым в США, всем больным с инвазией опухоли за пределы стенки кишки необходимо проводить пролонгированную химиолучевую терапию с отсроченным оперативным вмешательством [28]. В соответствии со стандарта-

ми, принятыми в Норвегии [11] и Франции [8] пролонгированная химиолучевая терапия таким больным будет предложена только в том случае, если опухоль будет расположена в непосредственной близости к ЦГР (<2 мм или <1 мм соответственно). Согласно рекомендациям ESMO [38] отказ от комбинированного лечения возможен в тех случаях, когда глубина инвазии опухоли составляет 1-4 мм, а расстояние от опухоли до ЦГР <1 мм. При инвазии опухоли на глубину ≥ 5 мм и ЦГР <1 мм рекомендуется комбинированное лечение с применением интенсивного или пролонгированного режимов, которые авторы рекомендаций рассматривают как эквивалентные в данной ситуации. При вовлечении ЦГР или смежных органов рекомендуется применение пролонгированной лучевой терапии.

На целесообразность использования в качестве прогностического фактора глубину инвазии опухоли в мезоректум указывают многие авторы [13, 25, 32, 49, 50]. Одно из таких исследований было проведено Merkel S. и соавторами [25], которые исследовали отдаленные результаты лечения больных с T3 стадией, разделив их на 2 группы в зависимости от глубины инвазии опухоли: ≤ 5 мм (pT3a) и >5 мм (pT3b). Частота местных рецидивов была статистически значимо ниже (10,4% и 26,3%; $P < 0,0001$), а безрецидивная выживаемость значимо выше (85,4% и 54,1%; $P < 0,0001$) у больных с pT3a стадией. Местные рецидивы возникли у 5,5% больных с pT3aN0 стадией, 15% больных с pT3bN0 стадией, 17% больных с pT3aN1—2 стадией и у 34% больных с pT3bN1—2 стадией. Показатели выживаемости больных с pT3aN0 и pT2N0 стадиями были одинаковыми, составив 91,2% и 93,6% соответственно. Выживаемость больных с pT3bN1—2 и pT2N1—2 стадией также значимо не различалась и составила 77,8% и 82,8% соответственно.

В 2010 году Augestad K. M. и его соавторами из Норвегии [9] было проведено большое исследование, в котором участвовало 123 колопроктологических центра, главным образом из стран Северной Америки, Европы и Азии. В результате опроса было показано, что существуют очень большие различия между центрами в отношении диагностики и определения показаний к лучевой терапии при РПК. В частности на тот период времени только 35%

исследователей применяли МРТ в комплексе предоперационного обследования у всех больных, тогда как 55% центров отдавали предпочтение компьютерной томографии органов малого таза и 29% эндосонографии. Только 74% исследователей рассматривали приближение опухоли к ЦГР как показание к лучевой терапии. Предпочтение пролонгированному режиму предоперационной лучевой терапии отдали 92% опрошенных, при этом чаще комбинированное лечение у больных со II-III стадией применяли в США по сравнению с другими странами (92% и 43%; $P=0,0001$). Наибольшее влияние на принятие решений о назначении дополнительных методов обследования и лучевой терапии оказывало обсуждение больных на собраниях мультидисциплинарной команды.

Проведены рандомизированные исследования, доказавшие необходимость обсуждения каждого пациента на консилиуме врачей разной специализации, в том числе хирурга, радиолога, лучевого терапевта и морфолога. Показано, что в тех случаях, когда результаты МРТ обсуждаются мультидисциплинарной командой, частота вовлечения ЦГР при морфологическом исследовании снижается до 1% [15].

Резюмируя представленные выше данные, а также собственный опыт, мы считаем, что лучевая терапия у больных резектабельным РПК необходима в следующих клинических ситуациях:

У больных с высоким риском вовлечения ЦГР (расстояние от опухоли до ЦГР по данным МРТ ≤ 1 мм) целесообразна пролонгированная лучевая (химиолучевая) терапия с последующим оперативным вмешательством через 6-8 недель после окончания облучения.

III стадия РПК. Пораженными следует считать лимфатические узлы ≥ 8 мм. Выбор между интенсивным и пролонгированным режимами может определяться в зависимости от предпочтений центра.

Пролонгированная лучевая (химиолучевая) терапия в дозе 45-50 Гр показана всем больным нижеампулярным РПК, у которых имеется прорастание опухоли в межсфинктерное пространство, смежные органы или расстояние от опухоли до предполагаемой ЦГР (мышц леваторов) составляет ≤ 1 мм.

Заключение:

Успешное лечение больных РПК на современном этапе определяется несколькими слагаемыми: тщательным дооперационным обследованием по разработанному протоколу с применением МРТ органов малого таза, проведенной по показаниям предоперационной лучевой терапией, выполненным в соответствии с современными принципами хирургическим вмешательством и тщательным патоморфологическим исследованием. От слаженной работы всех звеньев этой цепи зависят качество жизни и онкологические результаты лечения больных. Лучевая терапия, проведенная своевременно и по показаниям является необходимым звеном мультидисциплинарного подхода к лечению больных РПК, способствует снижению частоты местных рецидивов и увеличению продолжительности жизни.

Литература

1. Воробьев Г. И., Чиссов В. И., Шельгин Ю. А. Операции при злокачественных опухолях прямой кишки/Воробьев Г. И., Чиссов В. И., Шельгин Ю. А. // Атлас онкологических операций. Под ред. В. И. Чиссова, А. Х. Трахтенберга, А. И. Пачеса. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. — С.373-408.
2. Воробьев Г. И., Шельгин Ю. А., Бойко А. В. и др. Предоперационная химиолучевая терапия как фактор, способствующий выполнению сфинктеросохраняющих операций при нижеампулярном раке прямой кишки // Российский онкологический журнал. — 2009. — № 6. — С.9-16.
3. Майновская О. А., Сидоров Д. В., Франк Г. А. Морфологическая оценка качества выполнения мезоректумэктомии в хирургии рака прямой кишки // Российский онкологический журнал. — 2011. — № 5. — С. 17-20.
4. Одарюк Т. С., Воробьев Г. И. Шельгин Ю. А. Хирургия рака прямой кишки. — М.: ООО «Дедалус». — 2005. — 256 с.
5. Помазкин В. И. Влияние специализации хирургов на улучшение отдаленных результатов лечения колоректального рака // Онкохирургия. — 2010. — Т.2. — № 1. — С. 38-43.

6. Расулов А. О. Хирургическая тактика после химиолучевой терапии рака прямой кишки: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Москва, 2011. — 27 с.
7. Сидоров Д. В., Майновская О. А., Ложкин М. В. и др. Непосредственные результаты выполнения тотальной мезоректумэктомии в хирургическом лечении рака прямой кишки // Онкохирургия. — 2010. — № 1 (прил.1). — С.121.
8. Association Francaise de Chirurgie. French national guidelines for rectal cancer treatment // Gastroenterol. Clin. Biol. — 2007. — V.31. — P.1s9-1s22.
9. Augestad K. M., Lindsetmo R.-O., Stulberg J. et al. International Preoperative Rectal Cancer Management: Staging, Neoadjuvant Treatment, and Impact of Multidisciplinary Teams // World J. Surg. — 2010. — V.34. — P.2689-2700.
10. Beets-Tan R. G., Beets G. L., Vliegen R. F. et al. Accuracy of magnetic resonance imaging in prediction of tumourfree resection margin in rectal cancer surgery // Lancet. — 2001. — V.357. — P.497-504.
11. Bernstein T. E., Endreseth B. H., Romundstad P. et al. Circumferential resection margin as a prognostic factor in rectal cancer // Br. J. Surg. — 2009. — V.96. — N.11. — P.1348-1357.
12. Birgisson H., Pahlman L., Gunnarsson U. et al. Adverse effects of preoperative radiation therapy for rectal cancer: long-term follow-up of the Swedish Rectal Cancer Trial // J. Clin. Oncol. — 2005. — V.23. — N.34. — P.8697-8705.
13. Bori R., Sejben I., Svébis M. et al. Heterogeneity of pT3 colorectal carcinomas according to the depth of invasion // Pathol. Oncol. Res. — 2009. — V.15. — N.3. — P.527-532.
14. Bujko K., Nowacki M. P., Nasierowska-Guttmejer A. et al. Sphincter preservation following preoperative radiotherapy for rectal cancer: Report of a randomised trial comparing short-term radiotherapy vs. conventionally fractionated radio-chemotherapy // Radiother. Oncol. — 2004. — V.72. — P.15-24.
15. Burton S., Brown G., Daniels I. R. et al. MRI directed multidisciplinary team preoperative treatment strategy: the way to eliminate positive circumferential margins? // Br. J. Cancer. — 2006. — V.94. — P.351-357.
16. Francois Y, Nemoz CJ, Baulieux J, et al. Influence of the interval between preoperative radiation therapy and surgery on downstaging and on the rate of sphincter-sparing surgery for rectal cancer: the Lyon R90—01 randomized trial // J. Clin. Oncol. — V.1999. — V.17. — P.2396-2402.
17. Garcia-Granero E., Faiz O., Muñoz E. et al. Macroscopic assessment of mesorectal excision in rectal cancer // Cancer. — 2009. — V.115. — P. 3400-3411.
18. Gijn W., Wouters M. W. J. M., Peeters K. C. M. J. et al. Nationwide Outcome Registrations to Improve Quality of Care in Rectal Surgery. An Initiative of the European Society of Surgical Oncology // Journal of Surgical Oncology. — 2009. — V.99. — P.491-496.
19. Gijn W., Marijnen G. A. M., Nagtegaal I. D. et al. Preoperative radiotherapy combined with total mesorectal excision for resectable rectal cancer: 12-year follow-up of the multicentre, randomised controlled TME trial // Lancet Oncol. — 2011. — V.12. — P.575-582.
20. Hansen M. H., Kjave J., Revhaug A. et al. Impact of radiotherapy on local recurrence of rectal cancer in Norway // Br. J. Surg. — 2007. — V.94. — N.1. — P.113-118.
21. Heald R. J., Moran B. J., Ryall R. D. H. et al. The Basingstoke experience of total mesorectal excision, 1978-1997 // Arch. Surg. — 1998. — V.133. — N.8. — P.894-899.
22. Maslekar S., Sharma A., MacDonald A. et al. Mesorectal Grades Predict Recurrences After Curative Resection for Rectal Cancer // Dis. Colon Rectum. — 2006. — V.50. — P.168-175.
23. Mercury Study Group. Diagnostic accuracy of preoperative magnetic resonance imaging in predicting curative resection of rectal cancer: prospective observational study [Электронный ресурс] // BMJ. — 2006. — V.333. — N.7572. — P.779. Doi: 10.1136/bmj.38937.646400.55.
24. Режим доступа: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1602032/?tool=pubmed>, свободный. Дата обращения: 17.03.2010.
25. Mercury Study Group. Extramural depth of tumor invasion at thin-section MR in patient with rectal cancer: results of the MERCURY study // Radiology. 2007. — V.243. — P.132-139.
26. Merkel S., Mansmann U., Siassi M. et al. The prognostic inhomogeneity in pT3 rectal carcinomas // Int. J. Colorectal Dis. — 2001. — V.16. — N.5. — P.298-304.
27. Minsky B. D., Coia L., Haller D., et al. Treatment systems guidelines for primary rectal cancer from the 1996 patterns of care study //

- Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1998. — V.41. — P.21-27.
28. Nagtegaal I. D., van de Velde C. J., van der Worp E. et al. Macroscopic evaluation of rectal cancer resection specimen: clinical significance of the pathologist in quality control // *J. Clin. Oncol.* — 2002. — V.20. — P. 1729-3174.
 29. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: rectal cancer // *J. Natl. Compr. Canc. Netw.* — 2012. — V.10. — P.1528-1564.
 30. NICE clinical guidelines. Colorectal cancer (CG131): The diagnosis and management of colorectal cancer. Режим доступа: <http://guidance.nice.org.uk/CG131>, свободный. Дата обращения: 19.06.2013.
 31. Norwegian Gastrointestinal Cancer Group. Colorectal cancer and anal cancer. Guidelines for physicians [in Norwegian]. Режим доступа: <http://www.ngicg.no/gronnbokgronnbok.htm>, свободный. Дата обращения: 18.07.2012.
 32. Peeters K. C., Marijnen C. A., Nagtegaal I. D. et al. The TME trial after a median follow-up of 6 years. Increased local control but no survival benefit in irradiated patients with resectable rectal carcinoma // *Ann. Surg.* — 2007. — V.246. — N.5. — P.693-701.
 33. Pollheimer M. J., Kornparat P., Pollheimer V. S. et al. Clinical significance of pT sub-classification in surgical pathology of colorectal cancer // *Int. J. Colorectal Dis.* — 2010. — V.25. — N.2. — P.187-196.
 34. Quirke P., Durdet P., Dixon M. F. et al. Local recurrence of rectal adenocarcinoma due to inadequate surgical resection. Histopathological study of lateral tumor spread and surgical excision // *Lancet.* — 1986. — V.2. — N.8514. — P. 996-998.
 35. Quirke P., Steele R., Monson J. et al. Effect of the plane of surgery achieved on local recurrence in patients with operable rectal cancer: a prospective study using data from the MRC CR07 and NCIC-CTG CO16 randomized clinical trial // *Lancet.* — 2009. — V.373. — N.9666. — P.821-828.
 36. Rectal cancer. Nation-wide guideline, version: 2.0 [in Netherlands]. Режим доступа: <http://www.oncoline.nl/rectalcancer>, свободный. Дата обращения: 18.09.2012.
 37. Sauer R., Becker H., Hohenberger W., et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for rectal cancer // *N. Engl. J. Med.* 2004. — V.351. — P.1731-1740.
 38. Schmiegel W., Pox C., Reinacher-Schick A. et al. S3 Guidelines for Colorectal carcinoma // *Z. Gastroenterol.* — 2010. — V.48. — P.65-136.
 39. Schmoll H. J., Van Cutsem E., Stein A. ESMO Consensus Guidelines for management of patients with colon and rectal cancer. A personalized approach to clinical decision making // *Ann. Oncol.* — 2012. — V.23. — P.2479-2516.
 40. Sebag-Montefiore D., Stephens R.J., Steele R. et al. Preoperative radiotherapy versus selective postoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer (MRC CR07 and NCIC-CTG C016): a multicentre, randomised trial // *Lancet.* — 2009. — V. 373. — N.9666. — P.811-820.
 41. Shihab O. C., Teylor S., Salerno G. et al. MRI Predictive factors for long-term outcomes of low rectal tumours // *Ann. Surg. Oncol.* — 2011. — V.18. — P.3278-3284.
 42. Strassburg J., Ruppert R., Ptok H. et al. MRI-Based Indications for Neoadjuvant Radiochemotherapy in Rectal Carcinoma: Interim Results of a Prospective Multicenter Observational Study // *Ann. Surg. Oncol.* — 2011. — V.18. — P.2790-2799.
 43. Taylor F. G. M., Quirke P., Heald R. J. et al. One millimetre is the safe cut-off for magnetic resonance imaging prediction of surgical margin status in rectal cancer // *Br. J. Surg.* — 2011. — V.98. — P.872-879.
 44. Taylor F. G. M., Quirke P., Heald R. J. et al. Preoperative high-resolution magnetic resonance imaging can identify good prognosis stage I, II, and III rectal cancer best managed by surgery alone. A prospective, multicenter, European study // *Ann. Surg.* — 2011. — V.253. — P.711-719.
 45. Tiefenthal M., Nilsson P. J., Johansson R. et al. The effects of short-course preoperative irradiation on local recurrence rate and survival in rectal cancer: a population-based nationwide study // *Dis. Colon and Rectum.* — 2011. — V.54. — N.6. — P. 672-680.
 46. Valentini V., Coco C., Cellini N. et al. Preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1998. — V.40. — P.1067-1075.
 47. Visser O., Bakx R., Zoetmulder F. A. et al. The Influence of total mesorectal excision on local recurrence and survival in rectal cancer patients: a population-based study in Greater Amsterdam // *J. Surg. Oncol.* — 2007. — V.95. — N.6. — P.447-454.

48. West N. P., Anderin C., Smith K. J. E. et al. Multicentre experience with extralevator abdominoperineal excision for low rectal cancer // Brit. J. Surg. — 2010. — V.97. — P.588-599.
49. Wibe A., Moller B., Norstein J. et al. A national strategic change in treatment policy for rectal cancer — implementation of total mesorectal excision as routine treatment in Norway. A national audit // Dis. Colon Rectum. — 2002. — V.45. — N.7. — P.857-866.
50. Willet C. G., Badizadegan K., Ancukiewicz M. et al. Prognostic factors in stage T3N0 rectal cancer. Do all patients require postoperative pelvec irradiation and chemotherapy? // Dis. Colon Rectum. — 1999. — V.42. — N.2. — P.167-173.
51. Yoshida K., Yoshimatsu K., Otani T. et al. The depth of tumor invasion beyond the outer border of the muscularis propria as a prognostic factor for T3 rectal/rectosigmoid cancer // Anticancer Res. — 2008. — V.28. — N.3B. — P.1773-1778.

Профилактика катетер-ассоциированных инфекций в онкопедиатрии

РЫКОВ МАКСИМ ЮРЬЕВИЧ, ГЬОКОВА ЕЛЕНА ВИТАЛЬЕВНА, СУСУЛЕВА НАТАЛЬЯ АЛЕКСАНДРОВНА, ПОЛЯКОВ ВЛАДИМИР ГЕОРГИЕВИЧ

Выраженный успех в лечении онкологических заболеваний у детей, достигнутый в последнее десятилетие, объясняется внедрением мультимодальных программ лечения, в которых ведущее место отводится химиотерапии. Ее эффективность связана не только с развитием фармакологии, но и с интенсификацией протоколов лечения — увеличением дозировок химиопрепаратов, количества курсов и сокращением интервалов между ними. Это, в свою очередь, требует сложной сопроводительной терапии для профилактики и коррекции осложнений и побочных эффектов. Поскольку основной способ введения как химиопрепаратов, так и сопроводительных — внутривенный, это накладывает жесткие требования на системы центрального венозного доступа. Они должны быть надежными, простыми в использовании, устанавливаться однократно на весь период лечения, иметь минимальный процент осложнений при установке и эксплуатации, а также не снижать качества жизни пациентов. Такие условия особенно важны в онкопедиатрии, поскольку любая катетеризация центральных вен у детей — инвазивное вмешательство, требующее общей анестезии. В настоящее время всем перечисленным требованиям отвечают имплантируемые венозные порт-системы.

Ключевые слова: детская онкология, катетер-ассоциированные инфекции, имплантируемые венозные порт-системы, химиотерапия.

Контактная информация:

М. Ю. Рыков¹ wordex2006@rambler.ru, **Е. В. Гьоклова**¹, **Н. А. Сусулева**², **В. Г. Поляков**^{1 и 2}, где:

1. НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАН

2. ГБОУ ДПО РМАПО Минздрава РФ

Актуальность темы

За последние десятилетия отмечается выраженный успех в лечении онкологических заболеваний у детей. Выживаемость свыше 5 лет при целом ряде нозологических форм достигает 80 и более процентов. Это стало возможным в результате разработки эффективных программ комплексного лечения, в которых ХТ отводится ведущее место.

Развитие лекарственного лечения злокачественных опухолей началось в середине XX века. По мере разработки основных его принципов и их усовершенствования, перехода от моно- к полихимиотерапии в сочетании с хирургическим и лучевым лечением росла и выживаемость пациентов. Развитие диагностики, в том числе иммунологической и молекулярно-генетической, внедрение высокодозной ХТ, трансплантации гемопоэтических стволовых клеток и персонализированной,

таргетной, терапии привело к новому прорыву в онкологии.

Современная ХТ онкологических заболеваний у детей — это цикловое лечение комбинацией ХП, применяемых в определенной последовательности в отношении друг к другу, вводимых в виде инфузий разной продолжительности (от 15 минутной до 24-72 часовой и более).

ХТ проводится циклами с интервалами между ними, позволяющими сочетать стационарное и амбулаторное ведение пациентов. Продолжительность ее зависит от вида опухоли, стадии процесса, наличия неблагоприятных прогностических факторов и может достигать многих месяцев. Учитывая, что среди первичных больных детей с онкопатологией случаи распространенного заболевания составляют до 65-70%, лечение, как правило, длительное и интенсивное. Повышение эффективности лекарственного лечения связано как с развитием фармакологии, так и с увеличением доз препа-

ратов, многократности курсов ХТ и строгим соблюдением интервалов между ними.

В/в способ введения ХП является основным при большинстве онкологических заболеваний у детей, сопряжен с раздражением сосудистой стенки, флеботромбозами, некрозом тканей при экстравазации лекарственных средств. Кроме того, при проведении ПХТ требуются многократные диагностические заборы венозной крови для контроля токсичности лечения и отслеживания динамики заболевания, а также в/в инфузии поддерживающей терапии.

Использование периферических вен в силу их малого диаметра, низкой скорости кровотока, короткого пути для бактерий с контаминированной поверхности кожи до просвета сосуда, высокой вероятности химических тромбофлебитов и экстравазаций, недопустимо для длительных инфузий и неоднократных введений химиотерапевтических препаратов [4, 7, 8].

Применение центрального венозного доступа позволяет избежать большинства указанных выше проблем. Однако катетеризации ЦВ связана с риском развития тяжелых осложнений, как во время катетеризаций, так и при эксплуатации катетеров. Наиболее грозными из них являются катетерная инфекция, сепсис, воздушная эмболия. Кроме того, при наличии внешнего ЦВК неизбежны дискомфорт и трудности при выполнении гигиенических процедур. При продолжительной многомесячной ХТ требуются повторные катетеризации ЦВ, которые приводят к росту связанных с этим осложнений [2, 3, 4, 8, 24].

ИВПС обладают значительными преимуществами по сравнению с вышеописанными венозными доступами, так как не подвержены каким-либо внешним воздействиям, не вызывают дискомфорта у больных и не ограничивают их двигательную активность, что имеет особое значение в педиатрии. Порт — это небольшая емкость — камера, имеющая в верхней части силиконовую мембрану, через которую специальной иглой выполняются пункции для проведения инфузий. В боковую часть камеры подсоединен катетер, другой конец которого размещен в ВПВ. Камера же ушивается в мягкие ткани подключичной области [7, 21, 24].

ИВПС была изобретена в 1988 г. в США доктором *R. T. Woodburn* и запатентована им

29 августа 1989 г. [12]. Для пункции камеры порта может использоваться только специальная, не режущая, игла Губера, исключающая повреждение силиконовой мембраны [7, 11, 24]. Также крайне нежелательно использование при работе с портом шприцев объемом менее 10 см³ для предотвращения создания избыточного давления и отрыва катетера от камеры порта [24].

Игла Губера была изобретена дантистом из США Ральфом Губером и запатентована им 14 марта 1946 г. [11]. Благодаря острiu специальной формы, она не режет, а «раздвигает» силиконовую мембрану камеры порта, сохраняя ее герметичность. После извлечения из камеры такая игла не оставляет туннелей в толще мембраны. Поскольку ИВПС были изобретены лишь в 1989 г., изначально Р. Губер предлагал использовать ее для снижения болевых ощущений при пункции сосудов. Кроме того, длинный срез иглы помогает задать нужное направление проводнику в сосудистом русле [11].

Материалы и методы

В работе анализируется клинический материал, касающийся 228 пациентов с онкологическими заболеваниями в возрасте от 3 мес. до 17 лет, которым в НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН в период с 2010 по 2012 гг. были установлены различные системы центрального венозного доступа: 110 детям (48,2%) — ПК и 118 (51,8%) — ИВПС (таблица 1).

Диагноз ЗНО у всех пациентов был подтвержден гистологическим исследованием опухоли с применением, по показаниям, дополнительных методов иммуногистохимии в отделе патологической анатомии опухолей человека НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН. Пациентам проводился полный комплекс диагностического обследования соответственно нозологической форме заболевания, уточняющий распространенность опухолевого процесса и факторы риска, с дальнейшим отнесением больных к определенной группе риска и проведением рискдифференцированных программ лечения.

Среди обеих групп преобладали пациенты с саркомами различных форм и локализаций:

Таблица 1 — Общая характеристика материала.

ПОКАЗАТЕЛИ	ВЕНОЗНЫЕ ДОСТУПЫ	
	ПК	ИВПС
Годы	2010-2012	2010-2012
Количество пациентов	110 (48,2%)	118 (51,8%)
Пол пациентов	Мальчики 68 (61,8%) Девочки 42 (38,2%)	Мальчики 71 (60,2%) Девочки 47 (39,8%)
Возраст	3 мес. — 17 лет	6 мес. — 17 лет
Средний возраст	8,1 года	11,5 лет
Дети в возрасте до 1 года	12 (10,9%)	7 (5,9%)
Умерло от прогрессирования основного заболевания	3 (2,7%)	5 (4,2%)
Умерло от осложнений специального лечения	1 (0,9%)	0
Общее количество установленных систем венозного доступа	605	118
Фирмы-производители систем венозного доступа	<i>B. Braun Melsungen AG</i> — 79 шт. (13%) <i>Arrow International Inc.</i> — 526 шт. (87%)	<i>B. Braun Melsungen AG</i> — 102 шт. (86,4%) <i>Bard Inc.</i> — 16 шт. (13,6%)

195 детей (85,5%), из них 84 (43,0%) — с остеосаркомами, 79 (40,5%) — с мелкокруглоклеточными опухолями костей (включая саркомы Юинга, внескелетные саркомы Юинга, опухоли Аскина, примитивные нейроэктодермальные опухоли), 25 (12,8%) — с рабдомиосаркомами, 7 (3,6%) — с прочими видами сарком. Такой состав больных был обусловлен особой интенсивностью курсовой ПХТ, соответственно принятых в отделении опухолей опорно-двигательного аппарата НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН протоколов лечения, и требующей наличия длительного центрального венозного доступа. Обе группы были идентичны по возрастному составу, распределению нозологических форм и распространенности болезни, требовавших аналогичных программ лечения, проводимых в один и тот же период времени.

Всем больным были установлены ПК и ИВПС ведущих мировых производителей (*B. Braun Melsungen AG* (Германия); *Bard Inc.* (США); *Arrow International Inc.* (США)), соответствующих возрасту и весу больного: ПК диаметром 14-18 G (2,1 мм — 1,3 мм); ИВПС ультранизкого профиля, низкого профиля и стандартные.

В качестве растворов для заполнения систем центрального венозного доступа,

в перерывах между их использованием, применялись: раствор гепарина с концентрацией 100 МЕ/мл и специализированный раствор *Taurolock* (Тауролок) фирмы *TauroPharm GmbH* (Таурофарм, Германия), содержащий тауролитин в количестве 3 мл. При возникновении внутрикатетерного тромбоза в установленных системах центрального венозного доступа использовался препарат *Urokinase* (Урокиназа) фирмы *TauroPharm GmbH* в концентрации 500 МЕ/мл 3 мл и экспозицией 15 минут.

Имплантации венозных порт-систем были выполнены 82 пациентам (69,5%) в операционном блоке отдела общей онкологии НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН с использованием ЭОП марки *Siemens Siremobil Compact* (Германия) у 73 (89%) пациентов и с использованием ЭКГ-контроля у 9 пациентов (11%), с помощью делителя *Certodyn* фирмы *B. Braun* (Германия) и электрокардиомониторов *Nihon Kohden BSM-4103K* (Япония). Также часть имплантаций венозных порт-систем (36 пациентов, 30,5%) была выполнена в условиях рентген-операционной лаборатории интервенционной радиологии отдела лучевой диагностики НИИ КО ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, с использованием рентгеновских аппаратов *Siemens Axiom Artis*

и Polystar (Германия). Таким образом, с помощью ЭКГ-контроля было имплантировано 9 порт-систем (7,6%), с помощью интраоперационной рентгеноскопии — 109 (92,4%). Местная анестезия использовалась у 10 пациентов (8,5%) 16 лет и старше с их согласия. Общая анестезия применялась у 108 пациентов (91,5%). УЗ-навигация ВЯВ всегда предшествовала имплантациям и выполнялась с помощью ультразвуковых аппаратов *Bard Site Rite Vascular Access 5* (США) и *General Electric Logiq 400 PRO Series* (США).

Установка ПК осуществлялась в перевязочных и манипуляционных кабинетах врачами отделения анестезиологии и реанимации НИИ ДОГ ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН.

Пациенты обеих групп получали цикловую ПХТ по принятым протоколам, состоящим, в основном, из комбинаций в/в вводимых следующих препаратов: Цисплатин, Доксорубин, Метотрексат, Ифосфамид, Этопозид, Винкристин, Циклофосфамид, Дактиномицин, Карбоплатин.

Лечение проводилось на фоне инфузионной сопроводительной терапии с объемом до 5,5 л/сутки. Непрерывные в/в введения препаратов продолжались от 5 до 18 дней: короткие — при проведении курсов, содержащих Вепезид и Ифосфамид, более продолжительные — при проведении курсов, включающих высокодозный Метотрексат.

Больным проводили до 10 курсов неoadъювантной и адъювантной ПХТ с интервалом в 2-3 недели. При развитии побочных эффектов и осложнений проводимого лечения (панцитопения, инфекции, геморрагические циститы и др.), данный интервал увеличивался до 34 дней. При этом требовались в/в введения препаратов крови, курсы антибактериальных, противогрибковых и других препаратов, относящихся к корригирующей и симптоматической терапии, а также заборы венозной крови для выполнения различных анализов.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы STATISTICA 7.0 (StatSoft, США). Для проверки значимости различий признаков в группах использовались тесты χ^2 и точный критерий Фишера. За величину статистической значимости принимали значение величины $p < 0,05$.

Результаты

При установке 605 ПК у 110 пациентов отмечались следующие осложнения и технические сложности:

1. Многократные попытки пункции ПВ (204 случая, 33,7%);
2. Пневмоторакс (12 случаев, 1,98%);
3. Травмы грудного лимфатического протока и правого лимфатического протока с развитием лимфорей из области стояния подключичного катетера (7 случаев, 1,1%);
4. Непреднамеренная пункция прилежащей подключичной артерии (62 случая, 10,2%);
5. Затруднения при проведении в ПВ проводника (183 случая, 30,2%);
6. Попадание дистального конца катетера во ВЯВ против тока крови (119 случаев, 19,7%);
7. Попадание дистального конца катетера в ПВ на противоположной стороне (5 случаев, 0,82%);
8. Прохождение катетера сквозь ткань легкого: при этом развития пневмоторакса отмечено не было и дистальный конец катетера находился в ВПВ (1 случай, 0,17%);
9. Непреднамеренная установка катетера через подключичную артерию в аорту (2 случая, 0,49%).

При эксплуатации 605 ПК нами отмечались следующие осложнения:

1. Самостоятельное удаление катетеров пациентами (175 случаев, 28,9%);
2. Тромбирование катетера (214 случаев, 35,4%);
3. Инфицирование катетера (42 случая, 6,9%);
4. Инфицирование пункционной ранки (264 случая, 43,6%);
5. Развитие КАИ (31 случай, 5,1%);
6. Разрушение внешнего конца катетера (14 случаев, 2,3%);
7. Выход катетера из ВПВ (13 случаев, 2,1%).

При установке 118 ИВПС у 118 пациентов нами отмечались следующие осложнения и технические сложности:

1. Непреднамеренная пункция ОСА при пункцировании ВЯВ (5 случаев, 4,2%);
2. Попадание дистального конца проводника во ВЯВ против тока крови (17 случаев, 14,4%);
3. Попадание дистального конца проводника в ПВ на стороне пункции (9 случаев, 7,6%);

4. Затруднения при попытке проведения проводника во ВЯВ после ее успешной пункции (11 случаев, 9,3%);
5. Попадание катетера порта во ВЯВ против тока крови во время выполнения имплантации с использованием ЭКГ-контроля (2 случая, 1,7%).

При эксплуатации 118 ИВПС отмечались следующие осложнения:

1. Инфицирование порт-системы (3 случая, 2,5%);
2. Тромбирование порт-системы (6 случаев, 5%);
3. Перетирание катетера порта между I ребром и ключицей при проведении катетера в ВПВ через ПВ — 5 случаев среди пациентов, не относящиеся к 118 больным нашего исследования, у которых имплантации порт-систем была выполнена в других лечебных учреждениях;
4. Выход среза иглы Губера из камеры порта в толщу силиконовой мембраны, что отмечалось только при использовании игл Губера длиной 10 мм (16 пациентов, 13,6%);
5. Истончение подкожно-жировой клетчатки в области камеры порта (2 пациента, 1,7%).

Основные результаты установки и эксплуатации систем венозного доступа приведены в таблице 2.

Мы уделяли повышенное внимание технике эксплуатации порт-систем — правильной установке игл Губера, соблюдению допустимых сроков их эксплуатации, тщательному промыванию систем после использования и заполнения их препаратом Taurolock, содержащим тауролдин, в промежутках между курсами лечения. При эксплуатации ПК данный препарат не применялся и случаи развития КАИ были нередки (73 случая, 12%), тогда как эксплуатация ИВПС такими осложнениями не сопровождалась. Очаги инфекции у больных с опухолями костей имеют особое значение, поскольку могут привести к инфицированию установленных эндопротезов, что потребует длительного дорогостоящего лечения и может закончиться реэндопротезированиями или даже калечащими операциями — ампутациями конечностей.

При возникновении тромбоза ИВПС применение препарата Урокиназа позволило во всех случаях восстановить проходимость системы и не приводило к ее инвазивной коррекции.

Наиболее частыми трудностями и осложнениями в ходе установки ПК являлись: сложность пунктирования и катетеризации ПВ, непреднамеренная пункция ПА, попадание дистального конца катетера не в ВПВ, а в ее притоки, пневмоторакс. По сравнению с наиболее часто используемым в Европе яремным доступом (53,6%) [51, 106], в России преобладает катетеризация ПВ, а в большинстве регионов и вовсе используется периферический катетер для введения химиопрепаратов. В большинстве же зарубежных исследований выявлен более высокий риск осложнений при пункции и катетеризации ПВ, чем при аналогичном вмешательстве на ВЯВ [51, 112]. Так, в Европе частота развития пневмоторакса при катетеризации центральных вен достигает 15% [101, 106], в то время, как в нашем исследовании такого осложнения зафиксировано не было.

Возникавшие при имплантации порт-систем осложнения и технические трудности (37,3%) устранялись интраоперационно и не приводили к нарушению программ лечения, в отличие от установки ПК, где данный процент составил 98,3 и в 2,15% случаев привел к нарушению протоколов лечения. Эксплуатация ПК также сопровождалась более высокой частотой осложнений (97,3%) в сравнении с ИВПС (22,9%), и в (43,8%) случаях привела к нарушению протоколов лечения. Суммируя этот показатель с осложнениями при установке, общий процент нарушений протоколов лечения пациентов с ПК составил 45,9. Основными поздними осложнениями в группе больных с ПК были тромботические (35,4%) и инфекционные (55,7%), в то время, как при эксплуатации ИВПС они были отмечены в 5 и 2,5%, соответственно. По данным исследований, отражающих ситуацию в странах Европы и США, частота возникновения КАИ и тромбозов варьируется 5-15% от всех ЦВК [24].

Таким образом, преимущество той или иной системы венозного доступа определяется ее безопасностью и надежностью, что отражается в характере осложнений, их частоте и возможности коррекции, влиянии на выполнение программного лечения. Представленные в таблице сравнительные характеристики исследуемых систем венозного доступа отчетливо выявляют преимущества ИВПС. Интраоперационные осложнения и технические

Таблица 2 — Сравнительная характеристика осложнений установки и эксплуатации ПК и ИВПС.

ПОКАЗАТЕЛИ	ВЕНОЗНЫЙ ДОСТУП	
	ПК	ИВПС
ЧИСЛО	605	118
Интраоперационные осложнения/из них скорректировано во время операции	98,3%/33,7%	37,3%/88,6%
Осложнения при эксплуатации	97,3%	22,9%
Тромбозов систем венозного доступа/из них проходимость восстановлена	35,4%/63,5%	5%/100%
Инфекционные осложнения	55,7%	2,5%
Самостоятельное удаление пациентами	28,9%	0
Осложнения, повлекших нарушение протоколов лечения	45,9%	1,7%

сложности при установке ИВПС встречались достоверно ниже (37,3%), чем при ПК (98,3%) ($p < 0,01$) и поддавались коррективке во время операции значительно чаще — в 88,6% против 33,7% ($p < 0,01$). Еще более выражена разница в частоте осложнений при эксплуатации систем: 22,9% — при ИВПС и 97,3% — при ПК ($p < 0,01$). Частота тромбозов и инфицирования систем отмечались лишь в 5 и 2,5% у ИВПС против 35,4 и 55,7% у ПК ($p < 0,001$). Восстановление проходимости систем было отмечено во всех случаях у ИВПС, тогда как в 36,4% случаев потребовалась замена ПК. Общая частота осложнений при установке и эксплуатации ИВПС и ПК нарушила программное лечение лишь в 1,7% случаях при использовании ИВПС, в то время как при использовании ПК составила 45,9% ($p < 0,01$).

Заключение

Интенсификация химиотерапии сопровождается повышенным риском осложнений и предъявляет строгие требования к условиям проведения такого лечения. В первую очередь, это постоянный мониторинг токсичности, проведение сопроводительной дезинтоксикационной инфузионной терапии, купирование осложнений путем заместительной терапии (трансфузии препаратов крови), противомикробной, противогрибковой терапии, применение в ряде случаев парентерального питания.

русной, противомикробной, противогрибковой терапии, применение в ряде случаев парентерального питания.

Все это определяет потребность в центральном венозном доступе, который в РФ преимущественно обеспечивается катетеризациями ПВ, причем нередко случаи нарушения ее техники. Это ведет к известным осложнениям (гемопневмотораксы, травмы легких, артериальных и лимфатических сосудов), что нарушает запланированное лечение и ухудшает эффективность противоопухолевой терапии [24]. Но даже после успешной установки ПК осложнения, связанные с их эксплуатацией, вплоть до развития КАИ, не позволяют достигнуть максимального эффекта в лечении. Было показано, что причиной развития сепсиса у детей со ЗНО, получающих интенсивные программы лечения, сопровождающиеся выраженным угнетением кроветворения и иммунодепрессивными состояниями, является использование ПК, причем имеется прямо пропорциональная зависимость с длительностью стояния ПК в вене [24]. Наличие внешнего ЦВК ухудшает возможности соблюдения правил гигиены, ограничивает двигательную активность, создает неудобства и дискомфорт. Дети раннего возраста нередко самостоятельно «вырывают» катетер и не хотят мириться с его наличием. Вероятность осложнений возрастает при повторных катетеризациях ПВ [24].

Учитывая, что химиотерапия детей со ЗНО носит цикловой характер с периодами интенсивного лечения в условиях стационара и перерывами, когда больной выписывается из стационара, необходимо удалять ЦВК на время выписки и повторно устанавливать его при следующей госпитализации. Непрерывное же пребывание больного в отделении увеличивает риски развития внутрибольничных инфекций, удорожает лечение, неблагоприятно воздействует на психологический статус больного. Использование каждого ПК, даже изготовленного из современных бактерицидных и атромбогенных материалов, ограничено пребыванием в стационаре, но даже тогда не должно превышать 1 мес. [24]. Однако допустимые сроки эксплуатации ПК в РФ часто превышаются. Нередко один катетер может использоваться в течении нескольких месяцев в том числе в домашних условиях, что категорически недопустимо, поскольку для работы с ним требуется подготовленный медицинский персонал. ПК требуют выполнения строгих правил ухода, нарушения которых приводят к осложнениям.

Экстренные госпитализации детей с онкологическими заболеваниями, вызванные развитием тяжелых осложнений проводимого специального лечения, с целью их неотложной коррекции требуют наличия центрального венозного доступа. Низкие показатели периферической крови, характерные для межкурсовых промежутков, часто исключают катетеризацию ЦВ и вынуждают использовать периферические вены для проведения интенсивной терапии, что приводит к осложнениям, описанным выше.

Использование ИВПС лишено большинства перечисленных недостатков [24]. Порт устанавливается один раз на весь период лечения и позволяет получить доступ в центральную вену в любое необходимое время даже у пациентов с выраженной панцитопенией. Важно, что манипуляции с ИВПС легко доступны не только для врачей, но и для среднего медицинского персонала, поскольку чрезкожная установка иглы Губера в камеру порта быстрее и даже проще пункции периферической вены. Учитывая, что экстренные госпитализации могут осуществляться в отсутствии необходимых для установки ПК специалистов, ИВПС позво-

ляют неотложно начать необходимую внутривенную терапию.

В США с каждым годом увеличивается число устанавливаемых порт-систем для проведения химиотерапевтического или паллиативного лечения. Активно внедряются порт-системы и у детей с онкологическими заболеваниями [24]. В нашей стране они только начинают использоваться у взрослых пациентов.

Наше исследование подтверждает преимущества ИВПС по сравнению с ПК. Порты использовались как для проведения ХТ и сопроводительной терапии, так и для проведения общих анестезий во время хирургических этапов лечения, введения рентген контрастных препаратов и паллиативного лечения, устанавливались однократно на весь период лечения и последующего наблюдения. ПК, напротив, устанавливались больным неоднократно (605 катетеров на 110 пациентов), что было обусловлено как ограниченными сроками эксплуатации, так и большим количеством осложнений.

Разумеется, нет методов, абсолютно универсальных и применимых в любой ситуации. Так, ИВПС не стоит использовать для забора ПСРК на сепараторе, поскольку для этого требуется система венозного доступа, способная обеспечить чрезмерно большие объемы инфузий, не требующиеся во время других этапов лечения. Однако и в этом случае целесообразно установить пациенту два центральных венозных катетера — ПК и ИВПС. После завершения этапа по сбору ПСРК, ПК стоит удалить и продолжить использование ИВПС.

Показано, что применение ИВПС у детей с онкологическими заболеваниями значительно сокращает количество осложнений как во время их установки, так и во время эксплуатации по сравнению с другими возможными вариантами. Другое важнейшее преимущество — снижение количества общих анестезий и нагрузки на медицинский персонал. Разработанная техника имплантации таких устройств с применением УЗИ и рентгенологического обследования надежна и безопасна.

Эксплуатация систем венозного доступа с применением современных растворов для их заполнения в промежутках между использованием позволила существенно снизить количество инфекционных и тромботических

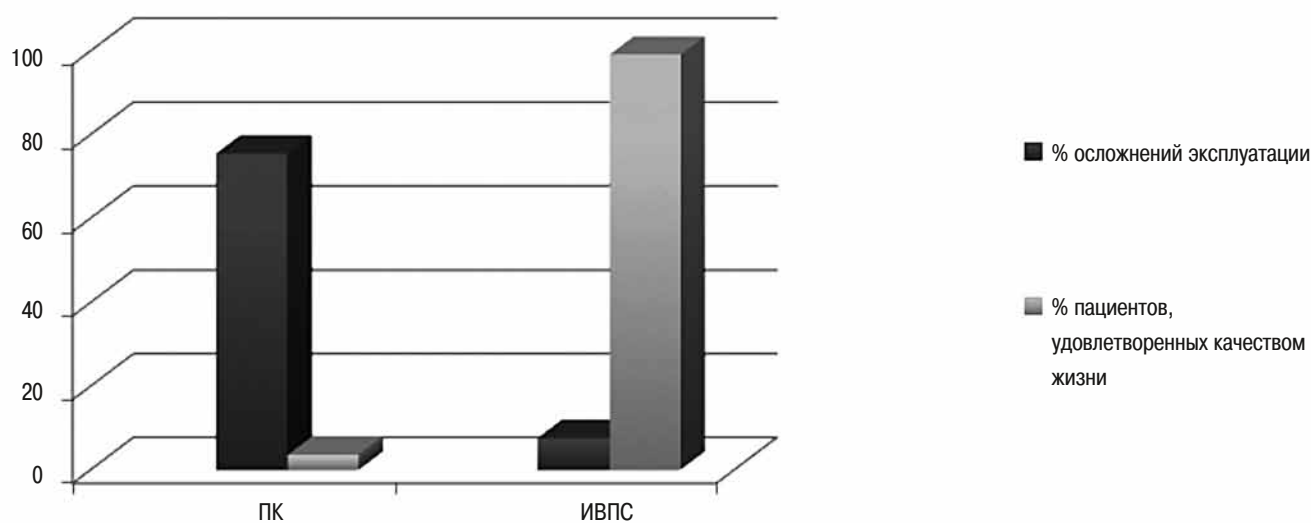


Рисунок 1 — Сравнительная оценка эффективности венозных доступов.

осложнений, некоторые из которых раньше приводили к срыву программ лечения, удалению систем и подвергали пациентов повторным рискам при их установке.

При средней продолжительности пребывания в стационаре 18,1 день только лишь отсутствие необходимости пункций периферических вен для диагностических заборов крови снизит нагрузку на средний медицинский персонал, поскольку за каждую госпитализацию данная манипуляция выполняется в среднем 10 раз [13]. Это особенно важно в свете дефицита кадров среднего медицинского персонала в онкологических клиниках РФ (23860 занятых штатных единиц из 25740 имеющихся по данным за 2012 г.) и их высокой загруженности (125,5 больных со ЗНО всех возрастов на 1 медицинскую сестру) [13].

Вероятно, широкое распространение ИВПС может сдерживаться недостаточной оснащенностью клиник РФ. По данным 2012 г. в России зарегистрировано 140 учреждений различной направленности, располагающих 147 рентген-хирургическими отделениями и 95 учреждений со 101 отделением рентген-эндоваскулярной диагностики и лечения [13]. Учитывая число онкологических отделений (кабинетов) — 2298 в 2090 лечебных учреждениях, количество операционных, позволяющих имплантировать венозные порт-системы, явно недостаточно, как и специалистов, обученных

данной методике [13]. Однако по сравнению с 2011 г. отмечается положительная динамика, что позволяет надеяться на постепенное решение данной проблемы.

Немаловажный аспект в условиях современных экономических реалий — стоимость лечения. Нами установлено, что, хотя цена ИВПС превышает цену ПК, широкое использование последних оказывается более чем в 2 раза затратнее, учитывая стоимость диагностики и лечения интраоперационных и эксплуатационных осложнений. Эта разница сохраняется даже с учетом затрат на установку ИВПС у детей с применением общей анестезии.

Приведенная выше диаграмма (рисунок 1) показывает, что применение ИВПС не только сопровождается минимальным процентом осложнений в сравнении с ПК, но и возможностью эксплуатации одной системы в течение всего лечения, что чрезвычайно важно для комфортной повседневной жизни. Об этом свидетельствует процент удовлетворенных качеством жизни пациентов, близкий к 100, тогда как при использовании ПК он не превышает 4% (данные получены при опросе пациентов и их родственников).

Таким образом, применение имплантируемых венозных порт-систем способно улучшить сложившуюся ситуацию и приблизить стандарты оказания помощи онкологическим больным к принятым в развитых странах.

Список используемых сокращений

в/в	— внутривенный (но)
ВПВ	— верхняя полая вена
ВЯВ	— внутренняя яремная вена
ГБОУ	— государственное бюджетное образовательное учреждение
ДОГ	— детская онкология и гематология
ДПО	— дополнительное последипломное образование
ЗНО	— злокачественные новообразования
ИВПС	— имплантируемая (ые) венозная (ые) порт-система (ы)
КАИ	— катетер-ассоциированные инфекции
КО	— клиническая онкология
Минздрав	— Министерство здравоохранения
МРТ	— магнитно-резонансная томография
НИИ	— научно-исследовательский институт
ПА	— подключичная артерия
ПВ	— подключичная вена
ПК	— подключичный катетер
ПСКК	— периферические стволовые клетки крови
ПХТ	— полихимиотерапия
РАМН	— Российская академия медицинских наук
РМАПО	— Российская медицинская академия последиplomного образования
РОНЦ	— Российский онкологический научный центр
СА	— сонная артерия
США	— Соединенные Штаты Америки
УЗ-аппарат	— ультразвуковой аппарат
УЗ-навигация	— ультразвуковая навигация
ФГБУ	— федеральное государственное бюджетное учреждение
ХП	— химиопрепарат (ы)
ХТ	— химиотерапия
ЦВ	— центральная вена
ЦВК	— центральный венозный катетер
ЭКГ-контроль	— электрокардиографический контроль
ЭОП	— электронно-оптический преобразователь
AG (Aktiengesellschaft)	— акционерное общество
G (Gauge)	— гейч
Inc. (Incorporated)	— корпорация

Литература

1. Аксенов, А. Н. Значение материала сосудистых катетеров в развитии тромбофлебических осложнений катетеризации/А. Н. Аксенов // Вестник хирургии. — 2000. — Т.159, № 3. — с. 7-11
2. Антонов, О. С. Катетеризация подключичных вен из надключичного и подключичного доступов, осложнения, связанные с пункцией вены и эксплуатацией катетера/О. С. Антонов, Н. И. Николаев, Ю. А. Казанцев // Анестезиология и реаниматология. — 1984. — № 4. — с. 64-67
3. Белобородов, В. Б. Роль современных рекомендаций по профилактике инфекций, связанных с катетеризацией сосудов/ В. Б. Белобородов // Инфекции и антимикробная терапия. — 2002. — Т.6. — с. 177-180
4. Бережанский, Б. В. Оптимизация фармакотерапии и профилактики инфекций, связанных с центральным венозным катетером в отделениях реанимации и интенсивной терапии. Автореф. дис. канд. мед. наук:14.00.25, 14.00.37/Б. В. Бережанский. — Смоленск, 2008. — 22 с.
5. Быков, М. В. Ультразвуковые исследования в обеспечении инфузионной терапии в отделениях реанимации и интенсивной терапии/М. В. Быков — Тверь: ООО «Издательство «Триада», 2011. — 36 с.
6. Детская онкология. Национальное руководство/Под ред. М. Д. Алиева, В. Г. Полякова, Г. Л. Менткевича, С. А. Маяковой. — М.: Практическая медицина, 2012. — 684 с.;
7. Имплантируемые инфузионные системы для длительного венозного доступа в онкологии/Ю. В. Буйденков, А. А. Мещеряков, В. В. Бредер и др. // Вестник Московского онкологического общества. Протоколы заседаний Московского онкологического общества. — 2010. — с. 11-13
8. Катетеризация подключичной вены: Ультразвуковой контроль позволяет менее опытным врачам добиться лучших результатов/И. Галтьери, И. Делле, М. Сиперли, Д. Томсон // Вестник интенсивной терапии. — 2006. — № 4. — с. 24-30
9. Козлов, В. И. Анатомия сердечно-сосудистой системы/В. И. Козлов. — М.: Практическая медицина, 2011. — 192 с.

10. Особенности топографической анатомии у детей/А. В. Черных, В. Г. Витчинкин, В. А. Котюх и др. — Воронеж: ВГМА им. Н. Н. Бурденко, 2001. — 39 с.
11. Пат. 2409979 США, НКИ 128/221. Hypodermic needle/Ralf R. Huber. — № 654373; Заявлено 14.03.1946; Опубликовано 22.10.1946
12. Пат. 4861341 США, МКИ4 А61М 5/00. Subcutaneous venous access device and needle system/Robert T. Woodburn. — № 220609; Заявлено 18.07.1988; Опубликовано 29.08.1989-9 с.
13. Состояние онкологической помощи населению России в 2012 г./Под ред. А. Д. Каприна, В. В. Старинского, Г. В. Петровой. — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздрава России, 2013. — 232 с.
14. Anatomic basis of safe percutaneous subclavian venous catheterization/B. K. Tan, S. W. Hong, M. H. Huang et al. // J. trauma. — 2000. — Vol. 48, № 1. — p. 82-86
15. Bailey, E. Antimicrobial lock therapy for catheter-related bacteraemia among patients on maintenance haemodialysis/E. Bailey, N. Berry, J. Cheesbrough // Antimicrob. Chemother. — 2002. — Vol. 50. — 617 p.
16. Crinch, C. The promise of novel technology for the prevention of intravascular device-related bloodstream infection/C. Crinch, D. Maki // Clin. Infect. Dis. — 2002. — Vol. 34. — p. 1232-1242
17. De Gaudio, A. Device-related infections in critically ill patients. Part 1% prevention of catheter-related bloodstream infections/A. De Gaudio, A. Di Filippo // J. Chemother. — 2003. — Vol. 15. — p. 419-427
18. Humar, A. Prospective randomized trial of 10% povidone-iodine versus 0,5% tincture of chlorhexidine as cutaneous antisepsis for prevention of central venous catheter infection/A. Humar, A. Ostromecki, J. Dirnfeld // Clin. Infect. Dis. — 2000. — Vol. 31. — p. 1001-1007
19. Koldehoff, M. Taurolidine is effective in the treatment of central venous catheter-related bloodstream infections in cancer patient/M. Kolderhoff, J. Zakrzewski // Int. J. Antimicrob. Agent. — 2004. — Vol. 24. — p. 47-48
20. Mermel, L. Prevention of intravascular catheter-related infections // Ann. Intern. Med. — 2002. — Vol. 132. — p. 391-402
21. Mickley, V. Central venous catheters: many questions, few answers/V. Mickley // Nephrol. Dial. Transplant. — 2002. — Vol. 17. — p. 1368-1373
22. Randomized, controlled clinical trial of point-of-care limited ultrasonography assistance of central venous cannulation/T. J. Milling, J. Rose, W. M. Briggs et al. // Critical Care Medicine. — 2005. — Vol. 33. — p. 1764
23. Walder, B. Prevention of bloodstream infections with central venous catheters treated with anti-infective agents depends on catheter type and insertion time: evidence from a meta-analysis/B. Walde, D. Pittet // Infect. Control Hosp. Epidemiol. — 2002. — Vol. 23. — p. 748-756;
24. Wilson, S. E. Vascular access. Principles and practice/S. E. Wilson. — 5th ed. — USA, Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2010. — 317 p.

Роль препаратов железа в лечении анемии у онкологических больных

СНЕГОВОЙ А. В.

Проблема анемии у онкологических больных является актуальной и многогранной. Одной из причин развития анемии является дефицит железа. Абсолютная или функциональная нехватка железа снижает эффективность применения рекомбинантного эритропоэтина, используемого для лечения анемии индуцированной химиотерапией. Многочисленные исследования показали, что внутривенные формы железа, в отличие от пероральных, эффективно восполняют дефицит железа необходимый для оптимального эритропоэза. Современные американские и европейские рекомендации (ESMO, NCCN) по лечению анемии у онкологических больных включают обязательное использование внутривенных форм железа.

Ключевые слова: анемия, химиотерапия, железодефицитная анемия, эритропоэз.

Контактная информация:

А. В. Снеговой, ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.

Анемия привлекает к себе пристальное внимание ученых в последние годы, так как является частым осложнением опухолевых заболеваний и противоопухолевой цитотоксической терапии. На фоне лекарственного лечения частота анемии средне-тяжелой (Hb 8-10 г/дл) и тяжелой (Hb 6,5-8 г/дл) степени достигает 75%, что отрицательно сказывается на качестве жизни пациентов [1]. Кроме того, анемия ведет к тканевой гипоксии, снижает чувствительность опухоли к химио- и лучевой терапии и является независимым прогностическим фактором, определяющим выживаемость онкологических больных [2].

В течение многих лет единственным методом лечения тяжелого анемического синдрома в онкологии были гемотрансфузии (ГТ), а точнее переливание донорской эритроцитарной массы. ГТ и сейчас используются при необходимости быстрого повышения уровня гемоглобина, хотя обладают множеством побочных эффектов и, по данным американских авторов, существенно увеличивают риск тромбозов и смерти [3].

Создание и внедрение в практику лечения онкологических больных рекомбинантных человеческих эритропоэтинов (ЭПО) значительно снизило количество ГТ и, обусловленных ими, осложнений. Также отмечено положительное влияние ЭПО на качество жизни па-

циентов [4]. Однако, являясь единственным патогенетическим методом лечения анемии, ЭПО не всегда позволяют достичь желаемого результата. Одной из причин этого может быть дефицит железа.

Целью данного обзора не является обсуждение множества спорных вопросов, касающихся использования ЭПО у онкологических больных, так как они достаточно подробно освещены в ряде отечественных публикаций [5,6]. Наша задача заключается в оценке роли дефицита железа и препаратов для его коррекции в лечении анемии у онкологических больных.

Железо является функциональным компонентом большого числа ферментов, играющих важную роль в основных метаболических процессах. По мнению М. Аapro с соавт. дефицит железа у онкологических больных составляет 30-60% [7].

Этиопатогенетические механизмы развития анемии при злокачественных опухолях многофакторны и сложны. Активация иммунной системы и гиперэкспрессия провоспалительных цитокинов (интерлейкины — 1 и 6, фактор некроза опухоли, интерферон-гамма и др.) нарушает продукцию эндогенного эритропоэтина, эритроцитов и метаболизма железа [8,9,10].

Гепсидин — гормон синтезируемый печенью, открыт и описан Krause A. с соавт.

как LEAP — liver expressed antimicrobial peptide [11]. Установлено, что гиперпродукция интерлейкина-6 способствует повышенному синтезу гепсидина. Циркулируя в плазме, гепсидин взаимодействует с транспортным белком ферропортином, подавляет всасывание железа в кишечнике, его высвобождение из депо и макрофагов, что приводит к дефициту железа в костном мозге и развитию анемии [12]. При том, что количество железа в организме может быть достаточным и даже повышенным, возникает, так называемый, функциональный дефицит железа (ФДЖ) [13,14].

Таким образом, существует дефицит железа абсолютный и функциональный. **Функциональный дефицит железа** характеризуется нормальным или высоким уровнем ферритина в сыворотке (≤ 800 нг/мл), насыщением трансферрина $< 20\%$, увеличением пропорции гипохромных эритроцитов и ретикулоцитов, низким уровнем среднего объема эритроцитов ($MCV < 80$ fl), низким содержанием гемоглобина в эритроците ($MCH < 27$ pg). Может возникать в результате возросших потребностей костного мозга в железе после стимуляции эритропоэза эритропоэтинами.

Абсолютный дефицит железа у онкологических больных может развиваться в результате недостаточного поступления с пищей и недостаточной его абсорбции в желудочно-кишечном тракте, а также повышенной потребности организма в ряде клинических ситуаций (хирургическое вмешательство, желудочно-кишечное кровотечение и др.). Развитию железодефицитной анемии предшествуют стадии простого дефицита железа и железодефицитного эритропоэза. Простой дефицит железа характеризуется сниженной концентрацией ферритина в сыворотке (< 30 нг/мл) и железа в костном мозге при нормальном уровне гемоглобина. Клинически отмечается утомляемость, снижение работоспособности, изменение настроения и ухудшение когнитивной функции. Железодефицитный эритропоэз развивается при дефиците железа, доступного для включения в протопорфириновую группу гемоглобина. Отмечается снижение уровня гемоглобина, низкий уровень железа в сыворотке, увеличение свободного протопорфирина в эритроцитах, повышение общей железосвязывающей способности сыворотки, низкое

насыщение трансферрина ($< 15\%$). Железодефицитная анемия характеризуется снижением запасов железа, низким уровнем железа в сыворотке, повышением общей железосвязывающей способности сыворотки, очень низким уровнем насыщения трансферрина железом и снижением уровня гемоглобина [15].

В онкологии лечение анемии при абсолютном дефиците начинают с применения препаратов железа. При функциональном дефиците их сочетают со стимуляторами эритропоэза. При уровне ферритина ≥ 800 мг/мл и насыщении трансферрина — 20% препараты железа не вводятся.

В клинической практике для внутривенного введения используются следующие препараты: карбоксимальтозат железа (Феринжент), сахарат железа (Венофер), глюконат железа (Ферлицит), декстран железа (Феррумлек, Космофер). Все они представляют собой сферические железо-углеводные коллоидные комплексы, включающие железо- (III) — оксигидроксидное ядро, сходное по структуре с ферритином, которое покрыто углеводной оболочкой. Оболочка придает комплексу стабильность и замедляет выделение железа. Эффективность и переносимость внутривенных препаратов зависит от состава оболочки, молекулярной массы и стабильности комплекса. Глюконаты имеют низкую молекулярную массу, менее стабильны и быстрее высвобождают железо: период полувыведения ($T_{1/2}$) — 1 час. Декстраны имеют большую молекулярную массу, более стабильны — $T_{1/2}$ — 30-60 часов, но наиболее часто дают аллергические реакции, включая анафилактический шок. Сахараты имеют $T_{1/2}$ — 5,3 часа, значительно реже дают аллергические реакции.

Карбоксимальтозат железа (Феринжент) характеризуется медленным физиологическим высвобождением железа из стабильного комплекса с углеводом, что определяет его низкую токсичность. Феринжент после внутривенного введения захватывается ретикулоэндотелиальной системой и распределяется на железо и карбоксимальтозу. После однократного в/в введения препарата в дозах от 100 до 1000 мг максимальная его концентрация в сыворотке (37-333 мкг/мл) достигается через 15 минут-1,21 часа. Время полувыведения составляет 7-12 часов, среднее время

удержания в организме 11-12 часов. Препарат практически не выделяется почками. Феринжект вводится внутривенно струйно в максимальной дозе 200 мг не более трех раз в неделю или в дозе 1000 мг внутривенно капельно 15 минут не чаще 1 раза в неделю. Препарат хорошо переносится, и не требует проведения тест-дозы, возможность возникновения аллергических реакций минимальна [16].

Таким образом, больные со злокачественными опухолями часто страдают анемией, которая может быть железодефицитной. Для лечения этих состояний используют средства стимулирующие эритропоэз и гемотрансфузии. Одновременно необходимо возмещение дефицита железа.

Впервые эффективность комбинации ЭПО с препаратами железа была выявлена в нефрологии, причем было установлено преимущество именно внутривенных форм железа по сравнению с пероральными. В последнее десятилетие проведен ряд исследований по оценке такого лечения у онкологических больных с анемией, индуцированной химиотерапией. Результаты некоторых из них представлены ниже.

В исследовании Auerbach с соавт. 157 пациентов, получавших эритропоэтин альфа еженедельно в течение 6 нед., были рандомизированы на три группы: 1 — дополнительно вводился декстран железа внутривенно струйно или капельно; 2 — получала препарат железа внутрь, а 3 — была контрольной. Все пациенты имели исходный уровень $Hb \leq 105$ г/л и низкое насыщение трансферрина $\leq 19\%$. При оценке через 6 нед. лечения в контрольной группе средний уровень $Hb \leq 105$ г/л (анемия сохраняется), во 2 группе Hb — 112 г/л, целевой уровень не достигнут, существенной разницы с контролем нет. В первой группе с внутривенным железом достигнут максимальный уровень гемоглобина — 119-122 г/л, отличий при струйном и капельном введении нет. Дополнительно оценивали частоту гематологического ответа — процент больных, достигших уровня $Hb \geq 120$ г/л или имевших увеличение $Hb \geq 20$ г/л. В группе внутривенного железа гематологический ответ значимо превышал показатели групп перорального железа и контроля: 68%, 36% и 25% соответственно ($p < 0,01$) [17].

В исследовании Henry с соавт. 187 пациентов получали лечение эритропоэтином альфа 1

раз в неделю в течение 12 нед., 129 из них были рандомизированы на три группы: 1 — получала дополнительно глюконат железа внутривенно; 2 — сульфат железа внутрь; 3 — была контрольной. Включались больные с исходным уровнем $Hb \leq 110$ г/л и с насыщением трансферрина $\leq 15\%$. При оценке через 8 нед. лечения прирост уровня Hb в 1 группе составил 24 г/л, а во 2 и 3 группах 16-15 г/л. Гематологический ответ в группе внутривенного железа составил 73%, в группе перорального железа и в контроле соответственно 45% и 41%. Разница была статистически значима как между внутривенным и пероральным железом ($p = 0,009$), так и между внутривенным железом и контролем ($p = 0,0044$) [18].

В 2008 г. опубликованы результаты крупного ($n = 396$) открытого рандомизированного исследования III фазы. Пациенты с исходным уровнем

$Hb \leq 105$ г/л и насыщением трансферрина $\geq 15\%$ получали лечение дарбэпоэтином альфа по 500 мкг 1 раз в 3 недели в течение 16 недель. Сравнивались две группы: исследовательская — дополнительно внутривенно 1 раз в нед. вводился сахарат железа; контрольная — железо вводилось перорально или не вводилось. Частота гематологического ответа в группе с внутривенным железом составила 86%, а в контрольной — 73%. Дополнительно оценивалась потребность в заместительных гемотрансфузиях, которая в группе комбинированного лечения значимо отличалась от контроля (9% vs 20% соответственно, $p = 0,005$) [19].

В другом, сходном по дизайну исследовании ($n = 149$), дарбэпоэтин вводился по 150 мкг 1 раз в неделю с внутривенным железом или без него. Авторы показали статистически значимое преимущество комбинированного лечения с включением внутривенного железа [20]. Интересные данные получил Hedenus с соавт., оценивший не только гематологический ответ, но и количество израсходованного ЭПО. Было установлено, что комбинированное применение эритропоэтина с внутривенным железом в среднем на 25% снижает расход ЭПО по сравнению с контролем [21].

В литературе имеются публикации, указывающие на возможность достижения целевого уровня гемоглобина и снижения потребности в гемотрансфузиях у онкологических больных

с анемией, при использовании только внутривенных форм железа. В 2010 г. Dangsuvar с соавт. опубликовали результаты локального исследования (n=44), в котором сравнивались сахарат железа и пероральные препараты у пациенток с анемией на фоне химиотерапии без дополнительного введения ЭПО. Потребность в заместительных гемотрансфузиях в группе внутривенного сахарата железа составила 22,7%, по сравнению с пероральным препаратом железа — 63,6% [22]. Существуют данные, показавшие эффективность внутривенных препаратов железа для лечения анемии у онкологических больных, без применения средств, стимулирующих эритропоэз. В 2010 г. T. Steinmetz с соавт. опубликовали результаты исследования по оценке эффективности и переносимости карбоксимальтозата железа у онкологических больных с анемией и абсолютным или функциональным дефицитом железа. Оценка эффективности проведена у 420 пациентов, которые были рандомизированы в группу внутривенного железа, без средств стимулирующих эритропоэз (n=347), и группу получавших этот же препарат в комбинации со стимуляторами эритропоэза (n=73). Через 5 недель лечения гемоглобин в обеих группах повысился до 11-12 г/дл. Нежелательные явления (в основном тошнота и диарея), возможно, связанные с карбоксимальтозатом железа, составили 2,3%. Препарат в обоих случаях эффективно повышал и стабилизировал уровень гемоглобина у онкологических больных [23].

Заключение

Анемия часто встречается у больных со злокачественными новообразованиями и связана как с основным заболеванием, так и с его лечением: цитотоксическая и лучевая терапия оказывает прямое подавляющее действие на кроветворение. Анемия при злокачественных опухолях по патогенезу ассоциируется с анемией хронических заболеваний и нередко сочетается с дефицитом железа — функциональным или абсолютным. Результаты международных исследований показали необходимость использования внутривенных форм железа с гемостимулирующей терапией эритропоэтинами для лечения анемии, возникшей

на фоне химиотерапии. Одновременно существуют указания на эффективность внутривенного железа в монотерапии при функциональном его дефиците. Это явилось основанием для включения в международные рекомендации (NCCN, ESMO) по проведению гемостимулирующей терапии у онкологических больных внутривенных форм железа [15, 24]. При отсутствии дефицита железа (ферритин > 800 нг/мл и насыщение трансферрина $\geq 20\%$), вводить его не рекомендуется, также как пациентам с признаками активной инфекции [15]. Целевой уровень гемоглобина при лечении анемии не должен превышать 12,0 г/дл (120 г/л), его достижение сопровождается улучшением качества жизни пациентов, и, возможно, результатов противоопухолевого лечения и выживаемости. Надеемся, что дальнейшее проведение хорошо спланированных международных исследований позволит ответить на многие вопросы, еще существующие в этой проблеме.

Недавно в клинической практике появился новый препарат для внутривенного введения — железа карбоксимальтозат (Феринжент), показавший высокую эффективность, как в комбинации с ЭПО, так и в монорежиме. Феринжент не требует проведения тест-дозы, обладает хорошей переносимостью и минимальным риском развития аллергических реакций.

Литература

1. Ludwig H, Van Bells S, Barret-Lee P et al. The European Cancer Anaemia Survey (ECAS): a large, multinational, prospective survey defining the prevalence, incidence, and treatment of anaemia in cancer patients. *Eur J Cancer* 2004; 40: 2293-306.
2. Caro JJ, Salas M, Ward A et al. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001; 91: 2214-21.
3. Khorana A, Francis C, Blumberg N, et al. Blood transfusions, thrombosis and mortality in hospitalized patients with cancer. *Arch Intern Med* 2008;168:2377-81.
4. Bohlius J, Wilson J, Seidenfeld J, et al. Recombinant human erythropoietins and cancer patients: update meta-analysis of 57 studies

- including 9353 patients. *J Natl Cancer Inst* 2006; 98:708-14.
5. Абрамов М. Е. Анемия на фоне химиотерапии. Пути коррекции. *Фарматека* 2012; № 8:50-54.
 6. Птушкин В. В. Анемия в онкологии: подходы к лечению. *Современная онкология* 2012; т. 14; № 1:58-63.
 7. Aapro M, Osterborg A, Gasco P. et al. Prevalence and management of cancer-related anaemia, iron deficiency and the specific role of i.v.iron. *Ann. Oncol.* 2012. doi:10.1093/annonc/mds112.
 8. Павлов А. Д., Морщакова Е. Ф., Румянцева А. Г. Анемия при злокачественных новообразованиях: патогенез и лечение рекомбинантными человеческим эритропоэтином. *Современная онкология* 2002; № 4:50-54.
 9. Dührsen U, Augener W, Zwingers T, Brittinger G. Spectrum and frequency of autoimmune derangements in lymphoproliferative disorders: analysis of 637 cases and comparison with myeloproliferative diseases. *Br J Haematol* 1987; 67 (2): 235-9.
 10. De Rienzo DP, Saleem A. Anemia of chronic disease: a review of pathogenesis. *Tex Med* 1990; 86: 80-3.
 11. Krause A, Neitz S, Magert H et al. LEAP-1, a novel highly disulde-bonded human peptide, exhibits antimicrobial activity. *FEBS Letters* 480 (2000) 147-150.
 12. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Hepcidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem* 2001; 276: 7806-10.
 13. Милованов Ю. С., Милованова Л. Ю., Козловская Л. В. Нефрогенная анемия: патогенез, прогностическое значение, принципы лечения. *Клиническая нефрология*. 2010; 6:7-18.
 14. Дворецкий Л. И. Железодефицитная анемия в практике терапевта. *Русский медицинский журнал*. 2009; 23:1517-21.
 15. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology (NCCN Guidelines). Cancer- and chemotherapy-induced Anemia. Version 2.2012 (R). www.NCCN.org.
 16. Crichton R, Danielson G, Geisser P. Iron therapy with special emphasis on intravenous administration. *Science* 2008, 1-127.
 17. Auerbach M, Ballard H, Trout R et al. Intravenous iron optimizes the response to recombinant human erythropoietin in cancer patients with chemotherapy-related anemia: a multicenter, open-label, randomized trial. *J. Clin.Oncol.* 2004; 22:1301-7.
 18. Henry DH, Dahl NV, Auerbach M et al. Intravenous ferric gluconate improves response to epoetin alfa versus oral iron or no iron in anemic patients with cancer receiving chemotherapy. *Oncologist* 2007; 12: 231-42.
 19. Bastit L, Vandebroek A, Altintas S et al. Randomized, multicenter, controlled trial comparing the efficacy and safety of darbepoetin alfa administered every 3 weeks with or without intravenous iron in patients with chemotherapy-induced anemia. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1611-8.
 20. Pedrazzoli P, Farris A, Del Prete S et al. Randomized trial of intravenous iron supplementation in patients with chemotherapy- related anemia without iron deficiency treated with darbepoetin alfa. *J Clin Oncol* 2008; 26: 1619-25.
 21. Hedenus M, Birgegard G, Nasman P et al. Addition of intravenous iron to epoetin beta increases hemoglobin response and decreases epoetin dose requirement in anemic patients with lymphoproliferative malignancies: a randomized multicenter study. *Leukemia* 2007; 21: 627-32.
 22. Dangsuwan P, Manchana T. Blood transfusion reduction with intravenous iron in gynecologic cancer patients receiving chemotherapy. *Gynecol Oncol* 2010; 116 (3):522-25.
 23. Steinmetz T, Tschechne B, Virgin G. Ferric Carboxymaltose for the Correction of Cancer- and Chemotherapy-Induced Anaemia in Clinical Practice. *J. Support Cancer Care* 2010; 19:261.
 24. D. Schrijvers, H. De Samblanx, F. Roila. Erythropoiesis-stimulating agents in the treatment of anaemia in cancer patients: ESMO Clinical Practice Guidelines for use. *Annals of Oncology* 21 (Supplement 5): v244 — v247, 2010 doi:10.1093/annonc/mdq202.

Возможности стереотаксической радиохирургии при лечении больных с метастатическим поражением печени

ТКАЧЁВ С. И., МЕДВЕДЕВ С. В., РОМАНОВ Д. С., БУЛЫЧКИН П. В., ЮРЬЕВА Т. В., ГУТНИК Р. А., ЯЖГУНОВИЧ И. П., БЕРДНИК А. В., БЫКОВА Ю. Б.

Появление инновационных технических разработок: трёхмерного планирования, использование многолепесткового коллиматора, моделированной по интенсивности лучевой терапии, более совершенных методов фиксации — значительно повысили возможности точного подведения и эскалации дозы ионизирующего излучения к выбранному объёму. Это изменило представление о роли лучевой терапии в лечении метастатического поражения печени. Данные зарубежных авторов свидетельствуют о возможности достижения 95% локального контроля через год после проведения стереотаксической радиотерапии, 92% — через два года (и 100% для опухолей размерами менее 3 см.) при развитии лучевых повреждений третьей и выше степени всего в 2% случаев.

В 2011 году, после технического перевооружения ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, в клинической практике для лечения больных с метастатическим поражением печени стала внедряться методика локальной стереотаксической радиохирургии (SBRS). Методика позволяет создать локально в метастатическом опухолевом узле высокую дозу ионизирующего излучения и вызвать разрушение опухоли. Это перспективное направление в лечении метастатического рака печени значительно расширило возможности комбинированного лечения. В статье приведен обзор литературы по лечению метастатического поражения печени, также мы публикуем результаты использования стереотаксической радиохирургии у тридцати пяти пациентов с метастатическим поражением печени и клинический случай успешного применения данной методики у соматически отягощенной пациентки.

Ключевые слова: метастатическое поражение печени, стереотаксическая радиохирургия, локальный контроль.

Контактная информация:

С. И. Ткачёв, С. В. Медведев, Д. С. Романов, П. В. Булычкин, Т. В. Юрьева, Р. А. Гутник, И. П. Яжгунович, А. В. Бердник, Ю. Б. Быкова — Радиологическое отделение, отдела радиационной онкологии (зав. — проф. С. И. Ткачёв) ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина, РАМН, Москва.

Для корреспонденции: Романов Денис Сергеевич, romanovronc@gmail.com

Введение

При проведении аутопсии метастатические очаги в печени обнаруживаются у 30% больных онкологическими заболеваниями. Для лечения пациентов с множественным метастатическим поражением печени (более трех очагов) предпочтительна системная и/или регионарная лекарственная терапия. У пациентов с ограниченным поражением печени возможно применение локальных методов лечения, таких как: хирургическая резекция, радиочастотная термоабляция, химиоэмболизация, радиоэмболизация, криодеструкция, введение этанола,

микроволновая коагуляция, лазерная термодеструкция, электролиз метастазов. У каждого из этих подходов есть свои преимущества и недостатки, но только стереотаксическая лучевая терапия может применяться в случае наличия противопоказаний для применения вышеперечисленных методик [1].

Долгое время лучевая терапия считалась малоперспективной методикой для лечения метастатического поражения печени. Применение такой методики, как тотальное облучение печени не зарекомендовало себя эффективной и безопасной, как, например, облучение всего головного мозга в случае метастатического по-

ражения данного органа. С совершенствованием научно-технологической базы лучевой терапии: появлением новых технологий подведения дозы ионизирующего излучения, систем планирования, верификации планов дистанционной лучевой терапии, визуализации, фиксации пациентов, развитием радиобиологии — радиационные онкологи получили грозное оружие в борьбе с метастатическим поражением печени — стереотаксическую радиохирургию новообразований указанного органа.

Стереотаксическая радиохирургия

В 90-х годах прошлого столетия в зарубежной литературе появились первые работы о целесообразности проведения локальной стереотаксической радиохирургии (stereotactic body radiation surgery — SBRS) при единичных (до 3 очагов) метастазах в печень [2].

В связи с биологическими особенностями метастатического поражения печени при раке толстой кишки, больные этой группы выделены в отдельную подгруппу. Золотым стандартом локального лечения метастазов в печени, в частности, метастазов колоректального рака, является резекция печени. Несколько крупных исследований демонстрируют пятидесятипроцентную общую выживаемость через пять лет после проведения операции [3]. Исторически считалось возможным проведение резекции печени в тех ситуациях, когда возможно полное удаление ограниченного количества метастазов с негативным краем резекции более одного сантиметра и остающимся после операции объёмом печени, достаточным для адекватного функционирования органа (не менее 30% от всего функционального объёма печени). При следовании этим критериям проведение резекции возможно у 30-40% пациентов, в ней нуждающихся. На данный момент возможно одновременное удаление более семи метастазов из печени, установлено, что ширина негативного края резекции не влияет на локальный контроль и выживаемость пациента [4]. В крупных центрах, занимающихся данной проблемой риск послеоперационных осложнений и смертности сведён к минимальным значениям. Более того, повторные резекции при рецидивировании рака в печени вполне безопасны

и дают такие же преимущества в выживаемости, как и резекция, выполненная в первый раз [5]. К сожалению, пациенты с синхронными биллобарными, крупными, локализованными в неудобных для проведения оперативного вмешательства метастазами и внепечёночными проявлениями болезни, те, у кого резекция не оставит необходимых 30% печени, пациенты старше семидесяти лет и отягощённые соматически, часто признаются нерезектабельными, а следуя данной логике, некурабельными. Кроме того, не существует рандомизированных исследований, в которых бы сравнивался эффект после резекции, в сравнении с консервативными нехирургическими методами локальной терапии, у операбельных больных.

Появление инновационных технических разработок (трёхмерное планирование, многолепестковый коллиматор, лучевая терапия с моделированием интенсивности (intensity modulated radiation therapy, IMRT), более совершенные методы фиксации), значительно повысивших возможность точного подведения ионизирующего излучения к выбранному объёму, а следовательно, и подведения более высокой дозы к объёму опухоли, изменили представление о роли лучевой терапии в лечении метастатического поражения печени. Вариант высокоточной лучевой терапии, при которой аблативная доза подводится за 1-5 фракций называется стереотаксической радиотерапией. В случае экстракраниального использования данный вид лучевой терапии называется стереотаксической лучевой хирургией тела (stereotactic body radiation surgery — SBRS). В соответствии с определением, данным ASTRO, SBRS предполагает подведение больших доз ионизирующего излучения с высокой конформностью и резким градиентом дозы в окружающих нормальных тканях за небольшое число фракций (от двух до шести) к опухолям, располагающимся за пределами головного мозга [6].

Существует немало публикаций, касающихся применения SBRS для лечения злокачественных поражений печени, которые демонстрируют обнадеживающие результаты. Самые ранние из них относятся к 1994-1995 годам [2]. В этой работе исследователи сообщают о первых результатах проведения SBRT 42 экстракраниальных опухолей

у 31 пациента. 23 пациента были подвергнуты лучевой терапии по поводу метастазов в печени (14 пациентов) или гепатоцеллюлярной карциномы (9 пациентов). Большинство больных имели одиночные опухоли в печени, лёгких и забрюшинном пространстве. Их объёмы субклинического распространения опухоли (CTV — clinical target volume,) варьировались от 2 до 622 см³ (со средним значением 78 см³), а разовые очаговые дозы (РОД) находились в диапазоне от 7,7 до 30 Гр за фракцию (со средним значением в 14,2 Гр), подводились за 1-4 фракции. Исследователи отмечали локальный контроль в 80% случаев в течение последующей жизни пациентов, продлившейся от 1,5 до 38 месяцев. Кроме того, было отмечено исчезновение или уменьшение опухолей в размерах в пятидесяти процентах случаев [7]. Медиана периода наблюдения за пациентами составила 10 месяцев для пациентов с гепатоцеллюлярной карциномой (значения от 1 до 38 месяцев) и 9 месяцев для пациентов с метастатическим поражением печени (значения от 1,5 до 23 месяцев).

В 1998 году та же исследовательская группа сообщила об опыте применения стереотаксической радиохирургии для лечения первичных злокачественных и метастатических опухолей печени, СОД составила от 15 до 45 Гр, подведённых за 1-5 фракций. Были пролечены пятьдесят пациентов с 75 опухолями. Пролеченные объёмы варьировались от 2 до 732 см³ (со средним значением в 73 см³). В течение последующего наблюдения со средним значением в 12 месяцев (значения находились в интервале от 1,5 до 38 месяцев), примерно в 30% случаев была зафиксирована стабилизация процесса, около 40% опухолей уменьшились в размерах и 32% полностью регрессировали. Четыре (5,3%) опухоли были интерпретированы как локальные неудачи [8]. К сожалению, средняя продолжительность жизни составила только 13,4 месяца (со значениями от 1,5 до 39 месяцев) с преобладанием причин смерти от прогрессирующего цирроза печени или внепечёночного прогрессирования основного заболевания.

В 2003 году Gunven et al. [9] опубликовали результаты исследования группы пациентов только с рецидивами злокачественных новообразований в печени после резекции органа. Больные были подвергнуты SBRS с разовыми

дозами 20 Гр (две фракции) или 15 Гр (три фракции). В сроки наблюдения от 13 до 101 месяца был достигнут локальный контроль над всеми рецидивными опухолями с полной регрессией метастазов в двух случаях. Только у одного пациента произошло местное прогрессирование заболевания в виде поражения двух долей органа, которому предшествовало внепечёночное распространение болезни. Один пациент впоследствии умер от неонкологических причин при отсутствии признаков основного заболевания, двое умерли от генерализации злокачественного процесса, а один пациент на момент окончания исследования пребывал в ремиссии уже в течение 101 месяца после проведения стереотаксической радиохирургии.

Dawson et al. [10] провели SBRT 16 пациентам с печеночными метастазами и 27 пациентам с первичной гепатоцеллюлярной карциномой, используя 3D-конформную лучевую терапию, в средней дозе 58,5 Гр (от 28,5 до 90 Гр) по 1,5 Гр за фракцию дважды в день. Был отмечен один случай развития RILD III степени и не было отмечено ни одного случая смерти, связанного с проводимым лечением. В более позднем исследовании Dawson et al. [11] смоделировали возможность развития осложнений со стороны нормальных тканей для развития RILD в течение 4 месяцев после проведения конформной лучевой терапии по поводу метастатического поражения печени или внутрипечёночных гепатобилиарных опухолей. Исследование продемонстрировало значительное влияние величины объёма и средней разовой очаговой дозы на прогнозирование развития RILD в многовариантных анализах. Другими значимыми факторами развития RILD были первичные заболевания печени (холангиокарцинома и печёночноклеточный рак по сравнению с метастатическим поражением) и мужской пол. Было отмечено, что эти пациенты также получали одновременную местную химиотерапию и использование бромдеоксиуридина (в сравнении с флюородеоксиуридином) также было связано с повышенным риском развития RILD. Не было случаев развития RILD при подведении к печени средней суммарной очаговой дозы менее 31 Гр.

В 2001 году Herfarth et al. [12] провели исследование, в котором изучалась эффек-

тивность применения SBRS у 37 пациентов с 60 очагами в печени. Поглощенная доза составила 26 Гр, а размер опухолей варьировался от 1 до 132 см³ со средним значением в 10 см³. Все пациенты хорошо перенесли лечение, SBRS не привело ни к одному случаю развития значительных побочных эффектов. Одинадцать пациентов в период от одной до трёх недель по окончании лечения отметили периодическое снижение аппетита или умеренную тошноту. Ни у одного из прошедших лечение пациентов не развилась клинически обнаруживаемая радиоиндуцированная болезнь печени. В результате SBRS в течение 5,7 месяцев (варьировался от 1 до 26,1 месяцев) в пятидесяти четырех из пятидесяти пяти (98%) опухолей наблюдался положительный эффект, по данным компьютерной томографии, проведённой через 6 недель (22 случая стабилизации заболевания, 28 случаев частичного ответа и 4 случая полного ответа). Локальный положительный эффект составил 81% в течение 18 месяцев по окончании лечения.

Wulf et al. [13] сообщили о результатах проведения SBRS пяти пациентам с первичным раком печени и 39 больным с 51 печёночным метастазом, выполненного в Вурцбургском Университете. Двадцать восемь опухолей были отнесены в состав так называемой группы «низкой дозы» тремя фракциями по 10 Гр (27 пациентов) или четырьмя сеансами по 7 Гр (1 больной). Кроме того, существовала так называемая группа «высокой дозы», входящие в состав которой пациенты были подвергнуты SBRS с разовыми дозами 12-12,5 Гр с тремя фракциями (19 больных) или 26 Гр за одну фракцию (9 пациентов). Медиана наблюдения составила 15 месяцев (от 2 до 48 месяцев) для первичного рака печени и 15 месяцев (от 2 до 85 месяцев) у пациентов с метастатическим поражением печени. Во всех случаях первичного злокачественного заболевания печени был достигнут положительный эффект, включая истинную стабилизацию. Среди пятидесяти одного метастаза было отмечено 9 случаев местного рецидивирования в сроки от трёх до 19 месяцев. Была отмечена разграничивающая значительная корреляция между суммарной дозой радиации и показателями локального контроля ($p=0,077$) с показателями локального контроля на уровне 86% и 58% через 12 и 24 месяца

в группе «низкой дозы» против 100% и 82% в группе «высокой дозы» соответственно. Не было выявлено ни одного случая развития лучевых повреждений III или выше степеней RTOG-EORTC. В многовариантном анализе противопоставление высокой дозы малой было единственным значимым фактором прогнозирования показателей локального контроля ($p=0,0089$). Общая выживаемость через один и два года среди всех пациентов составила 72% и 32% соответственно. Авторы дают заключение о том, что SBRS первичных злокачественных заболеваний и метастатических опухолей печени является эффективным местным методом лечения без значительных осложнений для пациентов, которым было отказано в оперативном вмешательстве.

В исследовании Hoyer et al. [14], приводятся результаты применения SBRS в лечении метастазов колоректального рака. Шестьдесят четыре пациента с суммарными 141 метастазом колоректального рака в печени (44 больных) или лёгких (20 больных) были подвергнуты SBRS тремя фракциями по 15 Гр в течение от пяти до восьми дней. Медиана наблюдения составила 4,3 года, а после двух лет показатели локального контроля составили 86%. Лучевая токсичность в большинстве случаев была умеренной, однако, было зафиксировано три случая серьёзных неблагоприятных событий и один смертельный случай. Исследователи сделали вывод, что SBRS для неоперабельных метастазах колоректального рака не уступает другим методами локальной абляции метастазов.

Несколько позднее Schefter et al. [15] сообщили предварительные результаты многоцентрового исследования I фазы применения SBRS у больных с метастазами в печень. Пациенты имели от одного до трёх метастазов в печени, с максимальным диаметром опухоли менее шести сантиметров и адекватную функцию печени. Часть пациентов были подвергнуты SBRS в суммарной дозе 36 Гр за три фракции. Другая часть больных получили более высокие дозы радиации вплоть до 60 Гр за три фракции. По меньшей мере 700 миллилитров здоровой ткани печени должно было получить суммарную дозу менее 15 Гр. Дозолимитирующей токсичностью были избраны проявления острых лучевых повреждений печени или кишечника III степени или любые проявления острых лучевых повреж-

дений IV степени. Ни у одного пациента не было выявлено дозолимитирующих лучевых повреждений, таким образом, доза радиации была поднята до 60 Гр за три фракции. Двенадцать из 18 пациентов были живы на момент проведения анализа исследователями с медианой в 7,1 месяц после включения их в протокол.

Исследование было продолжено и в 2006 году Kavanagh et al. [16] сообщили о результатах анализа I/II фаз проспективного исследования применения SBRS для лечения метастатического поражения печени. В данном случае в исследование включались пациенты не более чем с тремя опухолями с максимальным диаметром менее шести сантиметров. Суммарная очаговая доза составила 60 Гр за три фракции в течение от трёх до четырнадцати дней. В 2006 году были опубликованы промежуточные результаты применения SBRS у 36 пациентов: 18 из первой фазы и 18 из фазы второй. Среди 21 пациента с периодом наблюдения, варьировавшим от шести до 29 месяцев, был отмечен всего лишь один случай развития лучевых повреждений третьей степени RTOG, связанных с проведённой SBRS, который произошёл в подкожных тканях. Ни одного случая лучевой токсичности четвёртой степени не было зафиксировано. Исследователи отметили, что для 28 очагов на протяжении восемнадцати месяцев положительный эффект, включая истинную стабилизацию, составил 93%.

В 2009 году Rusthoven et al. [17] опубликовали результаты многоцентрового (было проведено в период с августа 2003 г. по октябрь 2007 г. в 7 лечебных учреждениях) исследования I/II фазы применения SBRS у больных метастатическим поражением печени. В исследование были включены больные с 1-3 метастазами в печени и максимальным размером отдельных узлов менее 6 см. Учитывался исходный уровень билирубина, альбумина, протромбиновое и АЧТВ, активность печеночных ферментов. Не разрешалось 14 дней проводить химиотерапию до и после SBRS. Для 49 метастатических очагов показатели локального контроля составили 95% (через год после SBRS) и 92% (через два года после SBRS). У 2% больных, были выявлены лучевые повреждения третьей и выше степеней с медианой в 7,5 месяцев после стереотаксической радиохирургии. Двухлетние показатели положительного локального эффекта для метастазов диаметром до 3,0 см была равна

100%. Это наивысший из опубликованных показателей положительного эффекта, несмотря на то, что показатели двухлетней выживаемости составили 30%. Авторы дают заключение, что метод стереотаксической радиохирургии с суммарной дозой в 60 Гр за три фракции является как безопасным, так и эффективным для лечения пациентов с количеством печёночных метастазов от одного до трёх.

Van der Pool et al. [18] в 2010 году представили исследование, в котором 20 пациентам с метастатическим поражением печени была проведена SBRS в дозах от 30 до 37,5 Гр за три фракции. Были получены стопроцентные показатели положительного локального эффекта через год после проведения лечения. Через два года этот показатель снизился до 74%, при этом средняя выживаемость составила 34 месяца. Среди лучевых повреждений обращают внимание один случай перелома ребра и 2 случая повышения печёночных ферментов III степени в качестве отдалённых последствий лучевой терапии.

Также в 2010 году были опубликованы результаты проспективного исследования Goodman et al. [19], в котором 26 пациентам со злокачественными опухолями печени (из них 19 — с метастатическим поражением) была проведена SBRS одной фракцией в размере 18-30 Гр. Показатели локального эффекта через 12 месяцев составили 77%. Двухлетняя выживаемость для пациентов с метастатическим поражением печени составила 49%.

В 2011 году, после технического перевооружения, в ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН в клинической практике для лечения больных с метастатическим поражением печени внедрена методика локальной стереотаксической радиохирургии (SBRS). Методика позволяет создать локально в метастатическом опухолевом узле высокую дозу ионизирующего излучения и вызвать разрушение опухоли. Это перспективное направление в лечении метастатического рака печени значительно расширило возможности комбинированного лечения.

С августа 2010 года по июль 2013 года в радиологическом отделении ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН SBRS проведена тридцати пяти пациентам с метастазами в печень опухолей различного гистологического строения. Разовая очаговая доза варьировалась от десяти до двадцати грей, радиохирургия проводилась

за три сеанса в течение 5-7 дней. Два пациента не представили данные контрольного обследования, ещё в двух случаях было зафиксировано локальное прогрессирование. У семи пациентов была отмечена полная регрессия опухоли, в тринадцати — частичная, и в одиннадцати — стабилизация пролеченных очагов. У пятерых пациентов впоследствии были выявлены новые метастатические очаги в областях печени, не подвергавшихся лечению. Медиана наблюдения составила 17 месяцев. Ни в одном из случаев не было зафиксировано ранних и поздних лучевых повреждений III-IV степеней, частота развития лучевых повреждений II степени составила 9%.

Заключение

Только при наличии современного оборудования и технологий, появляются перспективы в применении стереотаксической радиохирургии в лечении пациентов с метастатическим поражением печени. Данная технология является реальной альтернативой другим методам локального воздействия на метастатические образования. Приведённые данные зарубежных авторов, а также опыт радиологического отделения ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН свидетельствуют о высокой эффективности и безопасности применения данной технологии даже у тех пациентов, которым отказано в других методах лечения.

Клинический случай

Пациентка А. 65 лет. Рак сигмовидной кишки, метастатическое поражение печени, T4N1M1, IV стадия.

07.06.10 пациентке была проведена паллиативная резекция сигмовидной кишки. 29.07.10 — левосторонняя гемигепатэктомия, резекция правой доли печени.

При гистологическом исследовании — аденокарцинома.

После операции было проведено 8 курсов химиотерапии.

В августе 2011 года по данным УЗИ от 15.08.11 выявлено прогрессирование заболевания в виде солитарного метастаза в оставшейся части печени.

По 17.11.11 было проведено 7 курсов химиотерапии.

По данным КТ от 26.10.11 между воротной и правой печёночной веной определяется образование до 2,7х2,5 см, в VII сегменте очаг до 0,9 см (Рис. 1).

По данным МРТ от 14.12.11 в зоне резекции в сегментах S5-S8 узел до 1,8 см, тесно прилежащий к воротной вене. В сегментах S6—7 определяется узел до 0,5 см.

С 21.12.11 по 27.12.11 проведён курс стереотаксической радиохирургии на оба очага в печени с использованием методики IMRT, РОД 15 Гр, 3 раза в неделю, СОД 45 Гр.

Фиксация пациентки производилась с помощью индивидуального вакуумного матраца,



Рисунок 1. КТ печени до стереотаксической радиохирургии.

верификация программы облучения производилась с использованием технологии компьютерной томографии в коническом пучке на столе линейного ускорителя в положении лечения.

По данным КТ от 15.05.12 отмечается появление нового очага в S6 печени размерами до 1,7 см. Два очага, подвергнутые стереотаксической радиотерапии не визуализируются (Рис. 2).

В дальнейшем пациентка получала лечение в Южной Корее. В июле 2012 и феврале 2013 года была произведена радиочастотная

абляция очага в S6 печени. Пациентка отмечала повышение температуры тела в течение долгого времени, на месте метастаза в S6 печени был выявлен абсцесс. 21.08.13 было произведено хирургическое вмешательство: в доступных визуализации областях печени без признаков злокачественного процесса, в зоне резецированного очага в сегменте S6 — опухолевые клетки по краю резекции.

На данный момент пациентка жива. По данным обследования от августа 2013 года признаки заболевания не обнаружены.

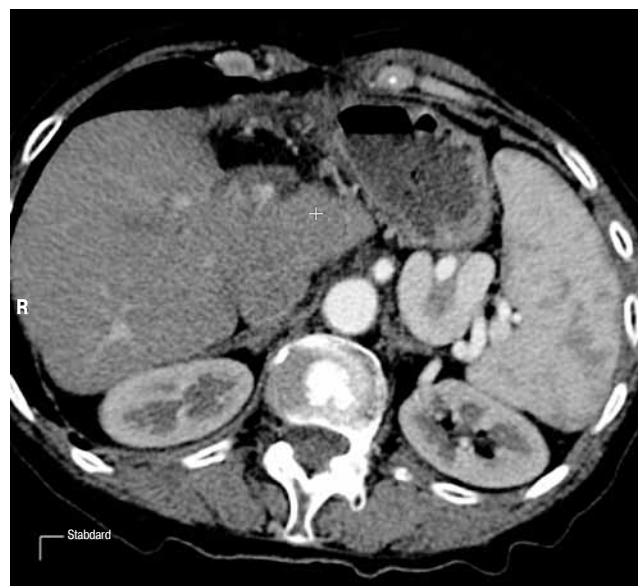


Рисунок 2. КТ печени через 6 месяцев после проведения стереотаксической радиохирургии.

Литература

1. Hoyer M., Swaminath A., Bydder S., et al. Radiotherapy for liver metastases: a review of evidence. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012. V. 82 (3). P. 1047-57.
2. Lax I., Blomgren H., Näslund I., et al. Stereotactic radiotherapy of malignancies in the abdomen. Methodological aspects. *Acta Oncol.* 1994. V. 32 P. 677-683.
3. Poston G. J. Surgical strategies for colorectal liver metastases. *Surg Oncol* 2004. V. 13. P. 125-36.
4. de Haas R. J., Wicherts D. A., Flores E., et al. R1 resection by necessity for colorectal liver metastases: is it still a contraindication to surgery? *Ann Surg.* 2008. V. 248 (4). P. 626-37.
5. de Jong M. C., Mayo S. C., Pulitano C., et al. Repeat curative intent liver surgery is safe and effective for recurrent colorectal liver metastasis: results from an international multi-institutional analysis. *J Gastrointest Surg.* 2009. V. 13 (12). P. 2141-51.
6. Potters L., Kavanagh B., Galvin J. M., et al. American Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ASTRO) and American College of Radiology (ACR) practice guideline for the performance of stereotactic body radiation therapy.

- Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010. V. 76. P. 326-332.
7. Blomgren H., Lax I., Näslund I., Svanström R. Stereotactic high dose fraction radiation therapy of extracranial tumors using an accelerator. Clinical experience of the first thirty one patients. Acta Oncol. 1995. V. 33. P. 861-70.
8. Blomgren H., Lax I., Goranson H., et al. Radiosurgery for tumors in the body: clinical experience using a new method. J Radiosurg. 1998. V. 1. P. 63-74.
9. Gunvén P, Blomgren H, Lax I. Radiosurgery for recurring liver metastases after hepatectomy. Hepatogastroenterology. 2003. V. 50 (53). P. 1201-4.
10. Dawson L. A., McGinn C. J., Normolle D., et al. Escalated focal liver radiation and concurrent hepatic artery fluorodeoxyuridine for unresectable intrahepatic malignancies. J Clin Oncol. 2000. V. 18. P. 2210-2218.
11. Dawson L. A., Normolle D., Balter J. M., et al. Analysis of radiation-induced liver disease using the Lyman NTCP model. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2002. V. 53 (4). P. 810-821.
12. Herfarth K. K., Debus J., Lohr F., et al. Stereotactic Single-Dose Radiation Therapy of Liver Tumors: Results of a Phase I/II Trial. Journal of Clinical Oncology. 2001. V. 19. P. 164-170.
13. Wulf J., Guckenberger M., Haedinger U., et al. Stereotactic radiotherapy of primary liver cancer and hepatic metastases. Acta Oncol. 2006. V. 45 (7). P. 838-47.
14. Hoyer M., Roed H., Hansen A. T., et al. Phase II study on stereotactic body radiotherapy of colorectal metastases. Acta Oncol. 2006. V. 45. P. 823-830.
15. Schefter T. E., Kavanagh B. D., Timmerman R. D., et al. A phase I trial of stereotactic body radiation therapy (SBRT) for liver metastases. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2005. V. 62. P. 1371-1378.
16. Kavanagh B. D., Schefter T. E., Cardenes H. R., et al. Interim analysis of a prospective phase I/II trial of SBRT for liver metastases. Acta Oncol. 2006. V. 45. P. 848-855.
17. Rusthoven K. E., Kavanagh B. D., Cardenes H., et al. Multi-institutional Phase I/II trial of stereotactic body radiation therapy for liver metastases. J Clin Oncol. 2009. V. 27. P. 1572-1578.
18. van der Pool A. E., Mendez Romero A., Wunderink W., et al. Stereotactic body radiation therapy for colorectal liver metastases. Br J Surg. 2010. V. 97. P. 377-382.
19. Goodman K. A., Wiegner E. A., Maturen K. E., et al. Dose-escalation study of single-fraction stereotactic body radiotherapy for liver malignancies. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2010. V. 78. P. 486-493.

Химиолучевой компонент комбинированного лечения рака орофарингеальной области

ЧОЙНЗОНОВ ЕВГЕНИЙ ЛХАМАЦЫРЕНОВИЧ, ШИШКИН ДМИТРИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, ШИШКИН АЛЕКСАНДР АЛЕКСАНДРОВИЧ

Лечение злокачественных орофарингеальных опухолей — одна из сложнейших проблем современной онкологии. Это обусловлено интенсивным ростом заболеваемости, большим удельным весом поздних стадий рака при первичном обращении, низкими показателями 5-летней выживаемости. Цель исследования — повышение эффективности лечения больных орофарингеальным раком путем использования самостоятельной или неоадьювантной химиолучевой терапии.

Контактная информация:

Е. Л. Чойнзонов, ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, СибГМУ, nii@oncology.tomsk.ru

Д. А. Шишкин, ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, СибГМУ, nii@sibmail.com

А. А. Шишкин, ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, nii@sibmail.com

В исследование вошли 53 больных с плоскоклеточным раком полости рта и ротоглотки II-III стадии, им было проведено 106 курсов неоадьювантной химиотерапии по схеме: Митотакс — 175 мг/м² в/в капельно в 1-й день, Карбоплатин (расчет дозы на AUC 6) — в/в капельно в 1-й день, интервал между курсами 4 недели, в сочетании с ДГТ в стандартном режиме до СОД 40 Гр. При регрессии опухоли > 50%, лучевая терапия продолжалась до радикальной дозы (60 Гр) с последующим динамическим наблюдением. Общая эффективность вышеуказанной схемы, составила 96,2% ± 2,7 (ПР — 45,3% ± 6,8, ЧР — 50,9% ± 6,9), стабилизация процесса наблюдалась в (2 случаях из 53) 3,8% ± 2,6 случаев. Прогрессирование процесса на фоне проводимого лечения нами зарегистрировано не было. Из побочных реакций химиотерапии наблюдались миалгия/артралгия — 5,7% ± 3,2, лейкопения и нейтропения — 24,5% ± 5,9 (из них 20,7% — I-II степени, и в 3,8% — III степени тяжести), расстройства со стороны ЖКТ — 16,9% ± 5,2. Осложнения,

связанные с лучевым компонентом составили 94,3% ± 3,2 и проявлялись явлениями катарального (69,8% ± 6,3), реже островкового и пленчатого эпителиитов (15,1% ± 4,9 и 9,4% ± 4, соответственно).

При анализе показателей общей выживаемости в группах пациентов с неоадьювантным химиолучевым лечением и традиционным комбинированным лечением, 1-годовая выживаемость незначительно преобладала в первой исследуемой группе по сравнению с контрольной (89,3% ± 5,8 и 78,8% ± 7,1, соответственно). 3-летние показатели в группе пациентов с неоадьювантным химиолучевым лечением еще более преобладали по сравнению с традиционно леченной группой (операция + ДГТ), составляя (55,1% ± 11,5 и 33,2% ± 9,4, соответственно). Однако разница эта была статистически незначимой ($p > 0,05$).

Таким образом, с учетом высокой эффективности проводимой комбинированной терапии, мы считаем использование данной схемы лечения перспективной и аргументированной.

Репродуктивная функция у женщин после лучевого и химио-лучевого лечения лимфомы Ходжкина, состояние здоровья родившихся детей

ШАХТАРИНА СВЕТЛАНА ВАСИЛЬЕВНА, ДАНИЛЕНКО АНАТОЛИЙ АЛЕКСАНДРОВИЧ, ЩЕЛКОНОВА ЛЮДМИЛА НИКОЛАЕВНА, ПАВЛОВ ВЯЧЕСЛАВ ВЛАДИМИРОВИЧ

Представлены данные, касающиеся течения беременности, родов у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) после лучевого и химиолучевого лечения, состояния здоровья родившихся у них детей. Под наблюдением находилось 340 женщин, имевших впоследствии беременности, закончившиеся родами. Период лечения: с 1970 по 2011 гг., возраст в период лечения: 14-35 (медиана – 20) лет. Стадии ЛХ: I-II – 241 чел. (70,9%), III – 44 чел. (13,0%), IV – 55 чел. (16,1%), общие симптомы – у 110 чел. (30,2%). Лечение: облучение лимфатических областей выше диафрагмы, селезенки в СОД 40 Гр (77 чел.); ПХТ СОРР + аналогичная лучевая терапия (224 чел.); ПХТ СОРР/ABV, ABVD, BEACOPP + облучение очагов поражения в СОД 20-30 Гр (33 чел.); ПХТ СОРР, BEACOPP (6 чел.). Кроме того, облучены: парааортальная область (26 чел.), пахово-подвздошные области (6 чел.), экстранодальные очаги (16 чел.). Применение химиотерапии не сопровождалось гормональной защитой яичников. Беременность у большинства женщин протекала нормально. Выкидыши предшествовали родам у 6 чел. Беременность у 1 женщины прервана в 24 недели в связи с синдромом Денди-Уокера у плода, у 1 была внутриутробная гибель плода из-за патологии мочевыводящей системы. У 338 женщин в возрасте 18-38 (медиана-24) лет было 406 родов. Период после лечения до родов: 10 мес.–17 лет (медиана – 3,4). Большинство родов были срочными – 391 (96,3%), самостоятельными – 380 (93,6%). Родилось 411 детей. Двое были мертворожденными, 4 умерло в первые дни жизни. Доношенным был 387 (94%) ребенок. Рост и вес не отличались от нормы. Большинство детей родилось здоровыми, в дальнейшем их физическое, психическое состояние, частота их характер перенесенных заболеваний не отличались от таковых в обычной популяции, за исключением развития у 3 из них ЛХ. Врожденная патология выявлена у 12 детей (микроцефалия – 2, гидроцефалия-1, порок сердца – 3, сенсорная тугоухость – 2, расщелина верхнего неба – 1, фиброзная дисплазия кости – 1, множественные экзостозы костей – 1, отсутствие почки – 1). Общее количество врожденной патологии с учетом 2 случаев прерывания беременности в связи с патологией плода – 14 на 413 (3,4%). Второе поколение родившихся составило 23 чел. Рецидив ЛХ развился после родов у 14 женщин. Установлено: беременность после лечения ЛХ в большинстве случаев протекает нормально, не приводя к развитию рецидива ЛХ при полной ремиссии длительностью более 2 лет. Большинство детей рождается здоровыми.

Ключевые слова: лимфома Ходжкина, беременность, роды, дети

Контактная информация:

С. В. Шахтарина, А. А. Даниленко, Л. Н. Щелконова, В. В. Павлов — ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Минздравсоцразвития России (Обнинск), shakhtarina@mrrc.obninsk.ru

Введение

Применение в течение трех последних десятилетий программ лечения больных лимфомой Ходжкина (ЛХ) ведет к существенному увеличению продолжительности жизни, в связи с чем возрастает актуальность качества жизни пациентов, связанного с отдаленными послед-

ствиями лечения ЛХ, в частности, сохранения репродуктивной функции.

Фертильность после цитостатической терапии.

В обычной популяции преждевременная недостаточность яичников встречается в 1-2% случаев [14]. Химиотерапия способна суще-

ственно повышать этот уровень. Наибольшее влияние на функцию яичников оказывают алкилирующие цитостатики. Риск развития недостаточности яичников у пациенток с ЛХ возрастает при проведении ХТ с включением какого-либо алкилирующего цитостатика. Это хорошо показано относительно цитостатиков, входящих в схемы ХТ MOPP, MVPP (Mustargen). По данным Whitehead E. et al. (1983), сохранность функции яичников после проведения этих режимов отмечена лишь у 17 из 44 женщин [50]. По данным Kreuser E. D. et al. (1992), применение у больных с распространенной ЛХ гибридной схемы ХТ COPP/ABV (Cyclofosfamid) вызвало развитие недостаточности яичников у 17 из 22 женщин [40]. В другом исследовании установлено, что четыре цикла ХТ по схеме COPP/ABV привели к прекращению менструации у 37,5% женщин [20]. Clark S. T. et al. (1995), констатировали развитие недостаточности яичников у 26 из 34 (76%) молодых женщин, получивших химиотерапию либо по схеме MVPP, либо по гибридной схеме ChlVPP/EVA (Chl-Chlorambucyl) [27].

Анализируя последствия лечения 84 женщин (медиана наблюдения — 100 мес.), получивших по поводу ЛХ и неходжкинских лимфом не менее 3 циклов ХТ с включением алкилирующих цитостатиков, Franchi-Rezgui P. et al. (2003), установили развитие преждевременной недостаточности яичников, потребовавшей заместительной терапии эстрогенами, у 34 из 84 женщин (40,5%). Утраченная фертильность восстановилась впоследствии самостоятельно у 19 женщин. Беременность наступила у 31 из 69 женщин (45%) с сохранившейся и восстановившейся менструальной функцией [30].

В норвежском исследовании Naukvik U. K. et al. (2006), преждевременно наступившая недостаточность яичников была зарегистрирована у 37% женщин ЛХ, получивших режим ХТ ChlVPP [33]. По нашим данным, после проведения 6 циклов ХТ по схеме COPP с суммарной дозой циклофосфана 11-12 Гр частота развития преждевременной аменореи составила 8,2% [11]. В работе Пыловой И. В. (2007), показано, что при превышении суммарной дозы циклофосфана 8 гр. аменорея развивалась у 25,6% женщин [10]. В ретроспективном исследовании Германской группы (GHSG) проанализирован менструальный статус у 405 женщин после лечения ЛХ. Продолжительная преждевременная

аменорея развивалась у 51,4% женщин, получивших 8 циклов ХТ по схеме эскалированного режима BEACOPP, а с использованием базовой схемы — у 22,6%. Медиана наблюдения в этом исследовании — 3,2 года [20]. По данным Horning S. J. et al. (2002), беременность оказалась возможной у половины женщин, получивших химиотерапию по схеме Stanford V [36].

Andre M. et al. (1997), установили, что после применения ХТ без алкилирующих цитостатиков (схема ABVD и др.), уровень цитостатической абляции яичников не превысил 10%, а восстановление их функции оказалось возможным у 75% пациенток [16].

Большинство авторов указывает, что вероятность развития недостаточности яичников вследствие ХТ повышается с возрастом: частота развития недостаточности яичников существенно ниже у женщин, получивших ХТ в возрасте до 25 лет [5,16, 24, 28, 30, 37, 50]. По нашим данным (С. В. Шахтарина, 1986), после проведения 6 циклов ХТ по схеме COPP и облучения лимфатических коллекторов выше диафрагмы и селезенки в СОД 40 Гр аменорея у женщин в возрасте 15-19 лет не отмечалась; в возрасте 20-29 лет частота аменореи составила 1,85%, 30-39 лет — 8,6%, 40-49 лет — 58,3% [11]. В исследовании, проведенном GHSG, аменорея развивалась после 8 циклов ХТ по эскалированной схеме BEACOPP у 40% женщин моложе 30 лет и у 70% тех, кто был старше этого возраста. В результате проведения ХТ по базовой схеме BEACOPP аменорея была констатирована у 12% и 42% женщин, находившихся в указанных возрастных периодах, соответственно [20]. В то же время в исследовании Naukvik U. K., et al. (2006), получен высокий кумулятивный риск развития цитостатической аменореи и в группе женщин в возрасте до 25 лет. По данным этих авторов обусловленная ХТ аменорея развивалась у молодых женщин в среднем через 15 лет после окончания ХТ, в то время как у женщин старше 30 лет — через 2 года [33].

Влияние на фертильность лучевой терапии.

Согласно математической модели Wallace W. H. et al. (2003), доза облучения, достаточная для уничтожения 50% ооцитов, составляет 2 Гр [49]. Стерилизующей дозой облучения для пациенток в возрасте 20 лет является 16,5 Гр [29]. Матка более радиоре-

зистентна, чем яичники. Тем не менее, частичное или полное облучение матки может привести к фиброзированию этого органа, повышая риск выкидышей. Лучевое воздействие на матку и яичники может быть уменьшено с помощью как экранирования, так и оофорексии. Г.Д. Байсоголовым и др. (1985), показано, что облучение у больных ЛХ женщин лимфатических коллекторов выше диафрагмы (многопольный вариант терапии) не оказывает влияния на фертильность [2]. Madsen B.L. et al. (1995), не обнаружили заметного влияния на фертильность женщин облучения лимфатических коллекторов выше диафрагмы и парааортальной зоны: при облучении этих областей в СОД 40 Гр у 36 женщин с ЛХ в возрасте от 10 до 40 лет преждевременная недостаточность яичников развивалась не чаще, чем в обычной популяции [45]. Еще в 1976 г. Le F. O. et al. было показано, что беременность с исходом в роды возможна даже после облучения области таза, если была проведена оофорексия, или облучение подвздошной области было ограничено одной стороной [42]. В то же время в другом исследовании развитие аменореи при отсутствии этих условий констатировано у всех женщин, СОД облучения подвздошных областей у которых достигала 30 Гр [51].

Возможность уменьшения риска бесплодия.

Обещающим направлением защиты фертильности больных ЛХ женщин является подавление функции яичников в процессе ХТ с помощью гонадотропин-релизинг гормона или гормональных контрацептивов. Гонадотоксичная ХТ разрушает фолликулы яичников, в результате чего уменьшается продукция эстрогенов. Это приводит к возрастанию уровня фолликулостимулирующего гормона, который мобилизует развитие большего количества фолликулов, попадающих под воздействие цитостатиков. Фармакологические методы защиты фертильности основаны на подавлении секреции питуитарного гонадотропина и воздействии на овариальный цикл с помощью аналогов гонадотропин-релизинг гормона (золадекс и др.), а также гормональных контрацептивов [21].

Beck-Fruchter et al., 2008, представили ретроспективный анализ сведений, суммированных из 12 журнальных статей, в которых оценивались результаты применения параллельно

с ХТ аналогов гонадотропин-релизинг гормона у женщин с различными опухолевыми заболеваниями. Аналоги гормона назначали 345 женщинам параллельно с ХТ, в то время как 234 женщины получали только сопоставимую ХТ. Сравнение этих групп показало, что преждевременная недостаточность яичников развивалась у 9% и 59% женщин, соответственно [19]. Во втором аналогичном мета-анализе, включившем материалы 9 клинических исследований, уровень развития цитостатической аменореи в объединенной группе из 225 женщин, получавших золадекс, составил 11,1%, в группе 189 чел. с отсутствием золадекса — 55,5% [22]. Авторы этих двух мета-анализов считают содержащиеся в изученных ими работах выводы неубедительными вследствие малого количества больных. Кроме того, завершающей точкой наблюдения в этих работах является наличие менструальной функции, а не рождение ребенка.

В исследовании Huser M. et al, 2008, сообщено о результатах применения аналога гонадотропин-релизинг-гормона (золадекс) у 117 больных ЛХ женщин с целью сохранения фертильности. Не получив какого-либо эффекта от применения золадекса после проведения 8 циклов ХТ по эскалированной схеме BEACOPP, авторы сделали вывод, что использование золадекса может быть эффективным лишь при ХТ менее агрессивных схемах [38].

Для анализа протективной способности аналога гонадотропин-релизинг гормона группой GHSG в период с 2004 по 2007 годы было проведено проспективное рандомизированное исследование. В рандомизации участвовали женщины в возрасте от 18 до 40 лет с распространенной ЛХ, программа терапии которых состояла из 8 циклов ХТ по эскалированной схеме BEACOPP. Ветви рандомизации включали группу больных, получавших ежедневно параллельно с ХТ гормональный контрацептив, и группу с применением аналога гонадотропин-релизинг гормона «гозерелин», вводившегося 1 раз в 28 дней. После того, как лечение получили 23 пациентки, был проведен промежуточный анализ результатов лечения. Двенадцать больных получили контрацептив, 11 — гозерелин. Уровень антимюллера гормона был снижен через 12 месяцев после начала терапии у всех женщин. Уровень сохранности фолликулов в обеих группах больных оказался равен 0.

Исследование закрыто досрочно в связи с убедительными предварительными данными о неспособности как гозерелина, так и орального контрацептива предотвращать развитие недостаточности яичников при указанной схеме лечения [28].

Какие-либо сообщения о проведении больших рандомизированных исследований относительно эффективности гормональной протекции фертильности все еще отсутствуют.

Вторым направлением является восстановление утраченной вследствие ХТ способности к деторождению с помощью применения репродуктивных технологий. После установления диагноза «лимфома Ходжкина» всем женщинам, планирующим рождение детей, должна быть предоставлена возможность консультации в компетентном репродуктивном центре относительно выбора метода сохранения способности деторождения после лечения.

Технология криопрезервации ооцитов или ткани яичника за последние годы существенно продвинулась вперед. Все еще остается неясным, какая из них предпочтительней. Целесообразность применения какой-либо из них зависит от программы предстоящего лечения ЛХ, возраста пациентки, наличия репродуктивного партнера.

Хорошо зарекомендовала себя криопрезервация оплодотворенных ооцитов. При достаточном заборе для оплодотворения и переносе всех оплодотворенных ооцитов частота наступления беременности достигает 40%. Успешность же применения криоконсервированных неоплодотворенных ооцитов связана с техникой замораживания и существенно зависит от опыта персонала конкретного репродуктивного центра.

Техника криопрезервации эмбриона разработана достаточно хорошо. Подобно двум предыдущим, этот метод также требует времени для стимуляции овоцитов. При идеальных обстоятельствах метод криопрезервации эмбриона является предпочтительным.

Криопрезервация тканей яичника является методом, альтернативным для не имеющих репродуктивного партнера женщин. Метод требует лишь времени, необходимого для проведения лапароскопии. Аутоотрансплантат может быть подшит к яичнику или импланти-

рован гетеротопически. Все еще остается ряд технических и этических вопросов, требующих решения [46, 47].

Состояние здоровья детей, родившихся у женщин без применения репродуктивных технологий после лечения ЛХ.

Освещение этого вопроса в литературе весьма ограничено в связи с наличием определенных методологических трудностей. Хотя иногда сообщалось о количестве рожденных детей [4, 6, 17, 18], сведения о выборке пациентов, за редким исключением [36, 40], отсутствовали. Лишь в немногочисленных работах оценивалось состояние здоровья небольшого количества родившихся детей. По данным И.А. Переслегина и Е.В. Фильковой (1980), из 17 женщин с ЛХ, получивших лучевую терапию, родили трое [8]. В исследовании Байсоголова Г.Д. и др. (1985), оценено состояние здоровья 36 детей непосредственно после родов у 33 женщин ЛХ, которым проведена лучевая терапия на лимфатические коллекторы выше диафрагмы и селезенку в СОД 40 Гр. Авторы отметили нормальное течение беременностей и родов, отсутствие патологии у родившихся детей [2]. Madsen B. L. et al. (1995), оценили состояние здоровья 36 новорожденных, родившихся у 18 женщин, получивших облучение лимфатических коллекторов выше диафрагмы и парааортальной области в СОД 40 Гр, не обнаружили отклонений физического состояния от нормы [45]. Swerdlow A. J. et al. (1996), проанализировали сведения о здоровье 49 детей, родившихся от 11 мужчин и у 16 женщин, получивших лучевую и химио-лучевую терапию по поводу ЛХ в периоде с 1970 по 1991 гг. Частота отклонений от нормального уровня здоровья детей не превышала таковую в обычной популяции, однако из-за малого количества детей авторы воздержались от определенных выводов. Обращает на себя внимание несколько больший по сравнению с популяционным уровень рождения близнецов, объясняемый авторами повышением активности питуитарного гонадотропина [48]. В другой работе сообщалось, что беременности 58 пациенток после комбинированной терапии ЛХ завершились рождением 57 здоровых детей и одного — с анэнцефалией [10].

В данной работе представлены материалы, касающиеся течения беременности, родов у женщин после лучевого, химио- и химио-лучевого лечения ЛХ в МРНЦ (Обнинск) и состояния здоровья родившихся у них детей.

Материалы и методы

В исследование включены только женщины, забеременевшие после окончания лечения ЛХ (с целью исключения непосредственного влияния цитостатиков на развитие плода и течение беременности). Этому критерию соответствовало 340 женщин, получивших лечение ЛХ в МРНЦ в периоде с 1970 по 2011 гг., имевших впоследствии беременности, завершившиеся родами. Всем женщинам проведена первичная программа лечения ЛХ. Кроме этого, 12 из 340 женщин (3,5%) имели рецидив ЛХ и получили до беременности противорецидивное лечение. Возраст пациенток во время лечения ЛХ составил от 14 до 35 лет (медиана — 20 лет).

Распределение больных по стадиям дано в рисунке 1. У больных ЛХ IV стадии поражение было ограничено в подавляющем большинстве случаев наддиафрагмальной областью.

Лечение больных осуществлялось в соответствии с методами, применявшимися в определенные периоды (таблица 1).

Химиотерапия гормональной защитой яичников не сопровождалась.

В I группе больных (77 чел.) облучению в СОД 40 Гр подвергались лимфатические области выше диафрагмы и, при отсутствии спленэктомии, селезенка. Кроме этого, у некоторых больных облучены в СОД 20-40 Гр парааортальная область (9 чел.), пахово-подвздошные области с одной (3 чел.), двух (2 чел.) сторон, экстранодальные очаги (кости таза, 2 чел.). Лучевая терапия дополнена введением винбластина по 10 мг 1 раз в 10-14 дней в течение 6-24 мес. у 24 чел. (32,4%).

Во II группе (224 чел.) проводилось от 1 до 12 циклов ХТ по схеме COPP (CVPP) (медиана — 4 цикла) и облучение лимфатических областей выше диафрагмы и селезенки (спленэктомия — 4 чел.) в СОД 40 Гр, дополненное облучением в СОД 20-40 Гр парааортальной области (12 чел.), пахово-подвздошной области с одной стороны (1 чел.), экстранодальных очагов (тотальное облучение одного легкого — 10 чел., кости — 1 чел.).

Больным III группы (33 чел.) проведена химиотерапия по схемам ABVD (18 чел.),

Таблица 1. Основные этапы лечения в МРНЦ женщин, больных лимфомой Ходжкина, участвующих в исследовании

Годы действия программы лечения	Программа лечения	Количество больных женщин
1970-1977	Лучевая терапия – облучение лимфатических областей выше диафрагмы, селезенки (или спленэктомия) 1 в СОД 240 Гр ± химиотерапия винбластином	77
1978-1997	Комбинированная химио-лучевая терапия: химиотерапия COPP + облучение лимфатических областей выше диафрагмы, селезенки (или спленэктомия) в СОД 40 Гр	224
1998-2011	Комбинированная химио-лучевая терапия: химиотерапия COPP/ABV, ABVD, BEACOPP-21 + облучение очагов поражения в СОД 20-30 Гр	33
1974-2011	Химиотерапия по схемам COPP, BEACOPP-21	6

Примечание: 1 – помимо лимфатических областей выше диафрагмы, у 26 женщин облучена парааортальная область, у 4 – пахово-подвздошная область с одной стороны, у 2 – с 2-х сторон, у 16 женщин – экстранодальные очаги; 2 – суммарная очаговая доза.

BEACOPP-21 (7 чел.), COPP/ABV (3 чел.), другим схемам — COPP, CNOP, CEP (5 чел.), и лучевая терапия в СОД 20-30 Гр очагов поражения лимфатических областей, отдельных смежных лимфатических зон выше диафрагмы. У 5 чел. облучены парааортальная область, у 3 — экстранодальные очаги (одно легкое тотально — 1 чел, оба легких тотально — 2 чел.).

В IV группу (6 чел.) включены больные, получившие только химиотерапию по схемам COPP (5 чел., от 6 до 12 циклов), BEACOPP-21 (1 чел., 6 циклов).

Женщины, родившие после рецидива ЛХ, отнесены к соответствующим их лечению группам. Распределение пациенток ЛХ по основным программам лечения и стадиям заболевания представлено в табл 2.

Результаты

Беременность

Беременность после лечения ЛХ наступила через 1-3 года по его окончании у 188 (55,4%), через 4-5 лет — у 73 (21,4%), через 6-17 лет — у 79 (23,2%) женщин. Нами проанализированы беременности, закончившиеся родами, либо прерванные в связи с патологией плода. У 340 женщин, включенных в исследование, было 408 беременностей. Родами завершена 406 беременность. Одна беременность прервана на 22 неделе в связи с наличием у плода синдрома Денди-Уокера, одна — на 14 неделе вследствие внутриутробной гибели плода, связанной с патологией мочевыводящей системы (мегацистикус). Выкидыши до беременности, закончившейся родами, были у 6 из 340 (1,8%)

Таблица 2. Распределение пациенток в зависимости от стадии лимфомы Ходжкина и лечения. Группа больных

	Программа лечения	Стадии лимфомы Ходжкина							Итого
		IA	IIA	IIB	IIIA	IIIB	IVA	IVB	
I	ЛТ 140 Гр ± VB 2	4	36	20	5	9	3	-	77
II	ХТ 3 COPP + ЛТ 40 Гр	19	106	39	10	12	21	17	224
III	ХТ ABVD + ЛТ 20-30 Гр	-	10	2	5	-	-	1	18
	ХТ BEACOPP + ЛТ 20-30 Гр	-		-	1	-	2	4	7
	ХТ COPP, CEP, COPP/ABV, CNOP + ЛТ (20-30 Гр)	-	3	2	2	-	1	-	8
IV	ХТ (COPP, BEACOPP)						2	4	6
Всего		23	155	63	23	21	29	26	340

Примечания: 1 — лучевая терапия; 2 — винбластин; 3 — химиотерапия

Сбор информации о течении беременности, родов, состоянии здоровья родившихся детей проводился путем опроса пациенток с помощью анкет и при непосредственном общении во время плановых обследований [9]. При оценке течения беременности и состояния здоровья детей использовались выписки из первичной медицинской документации с места жительства.

Угроза выкидыша в первой половине беременности — 5 сл., во второй — 6 сл. Токсикозом беременных (ранним и/или поздним) сопровождались 42 из 408 (10,3%) беременностей. У большинства женщин беременность протекала без существенных отклонений от нормального течения. Анемия, требовавшая трансфузии эритроцитарной массы, зарегистрирована у 2 чел. Обострение хрониче-

ского пиелонефрита отмечено у 2 чел., цистит беременных — 5 чел.

Роды

У 338 женщин было 406 родов. Одни роды — у 276 (81,6%), двое — у 57 (16,9%), трое — у 4 (1,2%), четверо — у 1 (0,3%) женщины. У 5 женщин родились двойни. Таким образом, частота многоплодной беременности составила 5 на 408 (1,2%) беременности. Возраст женщин ко времени родов был в пределах 18-38 лет (медиана — 24 года). Период времени от окончания лечения до родов составил от 10 мес. до 17 лет (медиана — 3,4 года). Срочных родов было 391 (96,3%), преждевременных — 15 (3,7%). Самостоятельных — 380 (93,6%) родов, родоразрешение оперативным путем — 26 (6,4%). Среди осложнений можно отметить: со стороны матери — преждевременное отслоение плаценты (1 чел.), со стороны ребенка — паралич Дюшен-Эрба (1 чел.), кровоизлияние в надпочечника (1 чел.).

Дети

Родилось 411 детей, из них 193 (47%) мальчика и 218 (53%) девочек. Трое детей родились в 2 семьях, в которых лечение ЛХ получили оба родителя. Из 411 родившихся детей двое были мертворожденными, четверо умерло в первые часы и дни после рождения вследствие следующих состояний: отека головного мозга (1), легочно-сердечной недостаточности (2), не связанной с родами травмы (1), 1 чел. родился на 8 мес. беременности нежизнеспособным (сведений о патологии плода получить не удалось). Количество детей в каждой из групп лечения представлено в табл. 3.

Доношенными было 387 (94,1%) ребенка. Вес родившихся детей составил от 2200 г до 4600 г (медиана — 3400 г), рост — от 46 см до 58 см (медиана — 52 см). Вес детей-близнецов — от 1500 г до 1700 г, рост — от 42 см до 45 см. Характеристики детей, родившихся в каждой из групп лечения, даны в табл. 4.

Масса тела и рост детей, родившихся в результате одноплодной беременности, находились в пределах нормальных значений во всех группах лечения. Большинство детей (392 чел., 95,3%) родились здоровыми.

Наличие врожденной патологии установлено у 12 детей: микроцефалия (2), гидроцефа-

Таблица 3. Количество детей у женщин, получивших различные программы лечения ЛХ.

Группы лечения	Количество			
	женщин 1	родов	детей	двоен
I	77	92	95	3
II	224	274	275	1
III	31	34	35	1
IV	6	6	6	-
Всего	338	406	411	5

Примечание: 1 — не включены 2 женщины, беременности которых были прерваны в связи с патологией плода

лия (1), порок сердца (3), сенсорная тугоухость (2), расщелина верхнего неба (1), множественные экзостозы костей (1), фиброзная дисплазия кости (1), отсутствие одной почки (1). С учетом прерывания беременности, в связи с наличием у плода синдрома Денди-Уокера (1 сл.) и врожденной патологии мочевыводящей системы (1 сл.), общее количество детей с врожденной патологией составило 14 на 413 (3,4%).

Помимо данных, полученных о детях при рождении, собраны сведения о состоянии их здоровья в процессе жизни. Сведения о продолжительности наблюдения за детьми представлены в таблице 5.

В процессе наблюдения физическое состояние детей, их психический статус, частота и характер перенесенных заболеваний не отличались от таковых в общей популяции.

В раннем детском возрасте преобладали такие инфекционные заболевания, как ветряная оспа, вирусные респираторные болезни. Встречались также гипотиреоз (1 чел.), мезенхимомы (1 чел.), рассеянный склероз (1 чел.), наследственная тромбоцитопатия (1 чел.), лимфома Ходжкина (3 чел.).

Большинство детей посещало обычные дошкольные учреждения. Все дети получили школьное образование. Отставания в физическом и психическом развитии не отмечено. Лишь у 1 ребенка развитие речи было замедлено (речь сформировалась к 5 годам). Никто из детей не имел инвалидности. ЛХ выявлена у 3 детей в возрасте 21, 23 и 25 лет. К настоящему времени мы имеем сведения о том, что умер-

Таблица 4. Вес и рост новорожденных детей¹ в зависимости от групп лечения матерей

Группа лечения матерей	Пол детей	Кол-во детей	Вес (кг) интервал (медиана)	Рост (см) интервал (медиана)
I	женский	47	2,5-3,9 (3,0)	48-54 (50)
	мужской	42	2,4-4,3 (3,5)	47-57 (53)
II	женский	145	2,8-4,4 (3,5)	46-55 (52)
	мужской	128	2,2-4,6 (3,6)	48-58 (53)
III	женский	19	3,0-4,2 (3,3)	49-56 (52)
	мужской	14	2,2-4,6 (3,6)	47-54 (53)
IV	женский	4	2,8-3,4 (3,2)	46-52 (50)
	мужской	2	3,0; 3,1	50; 48

Примечание: 1 — кроме двоен

Таблица 5. Длительность наблюдения за детьми, родившимися у женщин после лечения лимфомы Ходжкина.

Продолжительность наблюдения (лет)	Количество детей
0*	411
от 0 до 5	334
от 0 до 10	225
от 0 до 15	129
от 0 до 20	95
от 0 до 30	63
от 0 до 40	16

Примечание: * — наблюдались при рождении

ло 5 человек: от пневмоцистной пневмонии в возрасте 5 мес. — 1 чел., сепсиса в возрасте 1,5 лет у ребенка с микроцефалией — 1 чел., цирроза печени в возрасте 29 лет — 1 чел., суицида в возрасте 27 лет, 31 года — 2 чел.

Второе поколение родившихся составило 23 человека, одна пара из которых — двойня. Период получения сведений о состоянии здо-

ровья этих детей: от 1 мес. до 12 лет. Наличие какой-либо врожденной патологии в этой группе детей выявлено не было. В процессе жизни у 1 из них развилась эпилепсия.

Прогрессирование ЛХ или рецидив ЛХ после родов зарегистрированы у 14 (4,1%) женщин. В полной ремиссии менее двух лет, или частичной ремиссии находились ко времени родов 13 из них, в полной ремиссии длительностью 5 лет — 1 женщина.

Обсуждение

Изучение влияния терапии ЛХ на течение беременности, родовой процесс и здоровье рожденных детей сопряжено со значительными методологическими трудностями, прежде всего в связи с существенной ограниченностью соответствующего контингента пациентов. По данным С. Е. Kiserud с соавт., 2007, лишь около 20% женщин, получивших лечение по поводу ЛХ, рожают впоследствии детей [39]. Помимо естественных причин (возраст, наличие детей до лечения ЛХ), существенную роль в этом играет как утрата фертильности вследствие лечения ЛХ, так и ряд социальных и пси-

хологических проблем. Одной из них является опасение того, что беременность может спровоцировать рецидив лимфомы.

Как показано ранее, большинство случаев прогрессирования и рецидивов ЛХ после терапии первой линии развивается в первые 2 года после завершения лечения [1,12].

В нашем исследовании возврат заболевания, последовавший после родов, отмечен у 14 из 340 (4,0%) рожавших женщин, причем 13 из них находились в неполной или полной менее 2 лет ремиссии после окончания первичной терапии ЛХ. По-видимому, это связано не с беременностью, а с биологическими особенностями ЛХ, отсутствием полной ремиссии.

Исходя из того, что подавляющее количество ранних рецидивов ЛХ приходится на двухлетний период после окончания лечения, представляется целесообразным рекомендовать женщинам воздержаться от беременности в течение 2 лет после лечения ЛХ, во избежание сочетания раннего рецидива этого заболевания с беременностью, а возможно, иметь беременность через 3-5 лет после окончания лечения, когда восстановится иммунная система, уменьшится риск рецидивов, вероятность возникновения вирусной инфекции.

В нашем исследовании, наиболее крупном по количеству родов после лечения ЛХ, частота осложнений течения беременности и родового процесса не имела особенностей по сравнению с таковой в обычной популяции [7]. Необходимо отметить, что нами регистрировались выкидыши только у тех женщин, которые впоследствии родили.

Другой проблемой, рассматриваемой специалистами, является состояние здоровья детей, родившихся у женщин, получивших различные варианты лечения ЛХ.

А. J. Swerdlow с соавт. (1996), проанализировали сведения о состоянии здоровья 49 детей, родившихся от 11 мужчин и у 16 женщин, получивших лучевую и химио-лучевую терапию по поводу ЛХ в госпитале Mount Vernon, London, в периоде с 1970 по 1991 гг. Учитывая, что около половины этих пациентов получили химиотерапию, авторы сочли необходимым оценить потенциально мутагенный эффект цитостатиков, исследовав хромосомный статус детей. Частота каких-либо отклонений от нормального уровня здоровья и аномалий хромо-

сом детей не превышала таковую в обычной популяции, однако из-за малого количества детей исследователи воздержались от определенных выводов. Авторы также обратили внимание на несколько больший по сравнению с популяционным уровень рождения близнецов, отнеся это за счет повышения активности питуитарного гонадотропина [48].

В нашем исследовании частота рождения близнецов (5 на 408 беременностей, 1,2%) оказалась идентичной популяционной.

Нами оценено состояние здоровья наибольшего из опубликованных к настоящему времени контингента детей, родившихся у женщин, получивших лечение ЛХ. Различий по приобретенным заболеваниям, по сравнению с обычной популяцией у исследованного нами контингента не выявлено. Частота врожденных аномалий составила 3,4%, что не превышало таковую в общей популяции [7].

Необходимо отметить, что сравнение результатов с популяционными крайне проблематично, так как данные об осложнениях течения беременности, родов, состоянии здоровья детей существенно различаются в зависимости от периода их получения, региона проживания, квалификации локального медицинского персонала, изменений организации лечебно-диагностического процесса, объема локального финансирования здравоохранения и отдельных его программ, эффективности использования материальных средств, о чем ранее указывалось Н. В. Вартапетовой с соавт. (2011) [3]. Нельзя исключить также наличие повышенного внимания медицинского персонала к пациентам, получившим противоопухолевое лечение.

К настоящему времени считается, что ЛХ не является четко генетически обусловленным и наследуемым опухолевым заболеванием. В книге под редакцией А. Engert, S. Horning, 2011, обобщены литературные данные о факторах, играющих роль в возникновении ЛХ [28].

Генетическая предрасположенность к ЛХ подтверждается как возможностью «семейной» заболеваемости, так и открытием все большего количества специфичных генов. Описаны случаи возникновения ЛХ в 1, 2 и 3-м поколениях [43]. Гаплотипы лейкоцитарного антигена человека у больных ЛХ, другими гематологическими опухолями, солидными опухолями могут совпадать, передаваться потомству [26,

44]. Риск возникновения ЛХ у обоих однояйцевых близнецов в 100 раз превышает таковой у разнояйцевых, указывая на то, что наличие одинакового определенного генотипа имеет гораздо большее значение для развития ЛХ, чем общие условия внешней среды [26]. В когортных исследованиях постоянно сообщается о наличии 3-7-кратного риска возникновения ЛХ среди 1-го поколения детей больных ЛХ, а также о случаях других гематологических «семейных» опухолей [23, 34]. Использование данных популяционных и семейных регистров, наименее подверженных системным отклонениям, дает аналогичные результаты [25]. Показано, что риск возникновения ЛХ среди братьев и сестер, родившихся от больного ЛХ, выше, чем был у их родителей, а ЛХ регистрируется в более раннем возрасте [15]. Кроме того, у них чаще выявляются другие лимфомы, особенно диффузная крупноклеточная лимфома, а также солидные опухоли, аутоиммунные заболевания (рассеянный склероз и др.) [32, 41]. В качестве возможной генетической подоплеку возникновения ЛХ рассматривается район генов комплекса гистосовместимости в 6-й хромосоме и целый ряд генов, кодирующих различные цитокины. Кроме того, в одном из исследований, проведенном у членов 44 семей с повышенным риском возникновения ЛХ, показана возможная связь ЛХ с наследованием по рецессивному типу определенных локусов хромосом 2, 4, 4p, 7, 11 и 17 [31].

В нашем исследовании лимфома Ходжкина развилась у 3 из 392 (исключены мертворожденные и умершие до достижения возраста 1,5 года) детей (0,76%) первого поколения, родившихся от матерей, получивших лечение ЛХ.

Также мы располагаем собственными данными (в течение периода 1970-2011 гг.) о 20 случаях «семейной» лимфомы Ходжкина (отец-сын — 1 чел., мать-сын — 4 чел., отец-дочь — 2 чел., мать-дочь — 6 чел., брат-брат — 1 чел., брат-сестра — 3 чел., бабушка-внучка — 1 чел., и в 1 семье ЛХ болели женщина, ее сын, дочь сына). В этих семьях дети родились у родителей до установления у них диагноза ЛХ и лечения, а брат-сестра, брат-брат не являлись однояйцевыми близнецами.

Таким образом, общее количество случаев «семейной» лимфомы Ходжкина составило 23. Кроме того, у 2 детей, родившихся у женщин

до лечения ЛХ, развилась неходжкинская лимфома. Полученные данные свидетельствуют о том, что дети, родившиеся в семьях больных ЛХ как до, так и после лечения ЛХ родителя, составляют группу повышенного риска развития ЛХ.

Заключение

Беременность после лечения ЛХ в большинстве случаев протекает нормально, не приводит к развитию рецидива при достижении полной ремиссии продолжительностью более 2 лет.

Большинство детей рождаются здоровыми. Дальнейшая заболеваемость находится в пределах популяционной.

Учитывая литературные и собственные данные, следует принимать во внимание наличие повышенного риска развития ЛХ у детей, родившихся как до установления диагноза ЛХ у матери, так и после лечения ЛХ, и осуществлять динамическое наблюдение за состоянием их здоровья.

Литература

1. Байсоголов Г. Д., Хмелевская З. И., Шишкин И. П. Клиника первых рецидивов у больных лимфогранулематозом после лечения по радикальной программе. Медицинская радиология. 1978; 6: 3-6
2. Байсоголов Г. Д., Шишкин И. П. Течение беременности и состояние родившихся детей у больных, леченных по поводу лимфогранулематоза. Медицинская радиология. 1985; 5: 35-37.
3. Вартапетова Н. В., Трушков А. Г., Алексеев В. Б. Частота выявляемой патологии и исходы беременностей женщин г. Перми. Социальные аспекты здоровья населения (электронный журнал). 2011; 1 (17)
4. Васильева М. В., Фукс М. А., Сусулева Н. А., Ильяшенко В. В. Состояние репродуктивной функции у женщин, перенесших лимфогранулематоз в детском и юношеском возрасте // Педиатрия. — 1992. — № 2. — С. 25-27.
5. Демина Е. А. Современная терапия первичных больных лимфомой Ходжкина. Дис... д-ра мед. наук. М., 2006.

6. Комова т. д. Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с лимфомой Ходжкина в ремиссии. Автореферат канд. Дисс., Иваново, 2009.
7. Основные показатели здоровья матери и ребенка, деятельность службы охраны детства и родовспоможения в Российской Федерации. Сборник Департамента организации медицинской помощи и развития здравоохранения, ФГБУ «Центральный научно-исследовательский институт организации и информатизации здравоохранения Минздравсоцразвития Российской Федерации». М., 2011.
8. Переслегин И. А., Филькова Е. В. Лимфогранулематоз. — М. — 1980.
9. Подсвинова Т. Е. Сопоставление данных о заболеваемости, полученных методом опроса, с объективными данными. Социальные аспекты здоровья населения (электронный журнал). 2011; 1 (17).
10. Пылова И. В. Репродуктивная функция у женщин, больных лимфомой Ходжкина, влияние беременности и родов на течение заболевания. — Дисс. канд. — М. — 2007.
11. Шахтарина С. В. Комбинированное (лучевое и лекарственное) лечение больных лимфогранулематозом I-II стадий. — Дисс. канд. — Обнинск.—1986.
12. Шахтарина С. В. Лучевое, полихимиолучевое, лекарственное лечение первичных форм лимфогранулематоза I-IV стадий. Дис... д-ра мед. наук. Обнинск, 1995
13. Шмаков Р. Г. Репродуктивное здоровье женщин с онкогематологическими заболеваниями.— Дисс. док. — М. — 2008.
14. Anasti J. N. Premature ovarian failure: an update // *Fertil. Steril.* — 1998. — V.70. — P. 1-15.
15. Altieri A., Hemminki K. The familial risk of Hodgkin's lymphoma ranks among the highest in the Swedish Family-Cancer Database. *Leukemia*. 2006; 20 (11): 2062-2063.
16. Andre M., Brice P., Cazals D. et al. Results of three courses of ardiamycin, vindesine, and dacarbazine with subtotal nodal irradiation in 189 patients with nodal Hodgkin's disease (stage I, II and IIIA) // *Hematol. Cell. Ther.* — 1997. — V.39. — P. 59-65
17. Anselmo A. P., Cartoni C., Bellantuono P. et al. Risk of infertility in patients with Hodgkin's disease treated with ABVD vs MOPP vs ABVD/MOPP // *Haematologica*. — 1990. — V.75. — P. 155-158.
18. Balcewicz-Sablinska K., Ciesluk S., Kopee I. et al. Analysis of pregnancy, labor, child development and disease course in women with Hodgkin's disease // *Acta Haematol. Pol.* — 1990. — V. 21 (№ 1). — P. 72-80.
19. Beck-Fruchter R., Weiss A., Shalev E. GnRH agonist therapy as ovarian protectants in female patients undergoing chemotherapy: a review of the clinical data // *Hum. Reprod. Update*. — 2008. — V. 14 (№ 6). — P. 553-561.
20. Behringer K., Breuer K., Reineke T. et al. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age of treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report of the German Hodgkin's Lymphoma Study Group // *J. Clin. Oncol.* — 2005. — V. 23. — P. 7555-7564.
21. Blumenfeld Z. Gynaecologic concerns for young women exposed to gonadotoxic chemotherapy // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* — 2003. — V. 15. — P. 359-370.
22. Blumenfeld Z., Wolff M. GnRH-analogues and oral contraceptives for fertility preservation in women during chemotherapy // *Hum. Reprod. Update*. — 2008. — V.14 (№ 6). — P. 543-552.
23. Brown J. R., Neuberg D., Phillips K. et al. Prevalence of familial malignancy in a prospectively screened cohort of patients with lymphoproliferative disorders. *Br. J. Haematol.* 2008; 143 (3):361-368.
24. Brusamolino E., Bayo A., Orlandi E. et al. Long-term events in adult patients with clinical stage IA-IIA nonbulky Hodgkin's lymphoma treated with four cycles of doxorubicin, bleomycin, vinblastine, and dacarbazine and adjuvant radiotherapy: a single-institution 15-year follow-up // *Clin. Cancer. Res.* — 2006. — V. 12 (№ 21). — P.6487-6493.
25. Casey R., Brennan P., Becker N. et al. Influence of familial cancer history on lymphoid neoplasms risk validated in the large European case-control study epilymph. *Eur. J. Cancer*.2006; 42 (15): 2570-2576.
26. Chakravarti A., Halloran S. L., Bale S. J. et al. Etiological heterogeneity in Hodgkin's disease: HLA linked and unlinked determinants of susceptibility independent of histological concordance. *Genet. Epidemiol.* 1986; 3 (6): 407-415.
27. Clark S. T., Radford J. A., Crowther D. et al. Gonadal function following chemotherapy for Hodgkin's disease: a comparative study of MVPP and seven-drug hybrid regimen // *J. Clin. Oncol.* — 1995. — V.13. — P. 134-139.

28. Engert A, Horning S. J. Hodgkin's Lymphoma: a comprehensive update on diagnostics and clinics. Berlin; Heidelberg; 2011.
29. Familiari G., Caggiani A., Nottola S. A. et al. Ultrastructure of human ovarian primordial follicles after combination chemotherapy for Hodgkin's disease. Hum. Reprod. 1993; 8: 2080-2087.
30. Franchi-Rezgui P., Rousselot P., Espie M. et al. Fertility in young women after chemotherapy with alkylating agents for Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas // Hematol. J. — 2003. — V. 4. — P.116-120.
31. Goldin L. R., McMaster M. L., Ter-Minassian M., et al. A genome screen of families at high risk for Hodgkin lymphoma: evidence for a susceptibility gene on chromosome 4. J. Med. Genet. 2005; 42: 595-601.
32. Goldin L. R., Bjorkholm M., Kristinsson S. Y., et al. Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. Br. J. Haematol. 2009;146 (1): 91-94.
33. Haukvik U. K., Dieset I., Bjoro T. et al. Treatment-related premature ovarian failure as a long-term complication after Hodgkin's lymphoma // Ann. Oncol. — 2006. — V.17 (№ 9). — P. 1428-1433.
34. Hemminki K., Czene K. Attributable risks of familial cancer from the Family-Cancer Database. Cancer Epidemiol. Biomark Prev. 2002;11:1638-1644.
35. Hodgson D. C., Pintilie M., Gitterman L. et al. Fertility among female Hodgkin's lymphoma survivors attempting pregnancy following ABVD chemotherapy // Hematol. Oncol. — 2006. — V. 25 (№ 1). — P. 11-15.
36. Horning S. J., Hoppe R. T., Breslin S. et al. Stanford V and radiotherapy for locally extensive and advanced Hodgkin's disease: mature results of a prospective clinical trial // J. Clin. Oncol. — 2002. — V.20 (№ 3). — P. 630-637.
37. Howell S. J., Shalet S. M. Fertility preservation and management of gonadal failure associated with lymphoma therapy // Curr. Oncol. Rep. — 2002. — V. 4 (№ 5). — P. 443-452.
38. Huser M., Crha I., Ventruha P. et al. Prevention of ovarian function damage by a GnRH analogue during chemotherapy in Hodgkin's lymphoma patients // Hum. Reprod. — 2008. — V. 23 (№ 4). — P.863-868.
39. Kiserud C. E., Fossa A., Holte H., Fossa S. D. Post-treatment parenthood in Hodgkin's lymphoma survivors // Br. J. Cancer. — 2007. — V.96 (9). — P. 1442-1449.
40. Kreuser E. D., Felsenberg D., Behles C. et al. Long-term gonadal dysfunction and its impact on bone mineralization in patients following COPP/ABVD chemotherapy for Hodgkin's disease // Ann Oncol. — 1992. — V. 3 (Suppl 4). — P.105-110.
41. Landgren O., Kerstann K. F., Gridley G., et al. Re: Familial clustering of Hodgkin lymphoma and multiple sclerosis. J. Natl. Cancer. Inst. 2005; 97 (7): 543-544.
42. Le F. O., Donaldson S. S., Kaplan H. S. Pregnancy following oophorectomy and total nodal irradiation in women with Hodgkin's disease // Cancer. — 1976. — V. 38. — P. 2263-2268.
43. Lin A. Y., Kingma D. W., Lennette E. T. et al. Epstein-Barr virus and familial Hodgkin's disease. Blood. 1996; 88 (8):3160-3165.
44. Mack T. M., Cozen W., Shibata D. K. et al. Concordance for Hodgkin's disease in identical twins suggesting genetic susceptibility to the young-adult form of the disease. N. Engl. J. Med. 1995; 332:413-418.
45. Madsen B. L., Guidice L., Donaldson S. S. Radiation-induced premature menopause: a misconception // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 1995. — V. 32 (№ 5). — P. 1461-1464.
46. Shaw J. M., Bowles J., Koopman P. et al. Fresh and cryopreserved ovarian tissue samples from donors with lymphoma transmit the cancer to graft recipients // Hum. Reprod. — 1996. — V.11 (№ 8). — P.1668-1673.
47. Smitz J. Oocyte developmental competence after heterotopic transplantation of cryopreserved ovarian tissue // Lancet. — 2004. — V. 363. — P. 832-833.
48. Swerdlow A. J., Jacobs P. A., Marks A. et al. Fertility, reproductive outcomes, and health of offspring of patients treated for Hodgkin's disease: an investigation including chromosome examinations // Br. J. Cancer. — 1996. — V. 74 (№ 2). — P. 291-296.
49. Wallace W. H., Thomson A. B., Kelsey T. W. The radiosensitivity of the human oocyte // Hum. Reprod. — 2003. — V.18 (№ 1). — P. 1170-121.
50. Whitehead E., Shalet S. M., Blackledge G. et al. The effect of combination chemotherapy on ovarian function in women treated for Hodgkin's disease // Cancer. — 1983. — V. 52. — P. 988-993.
51. Wo J. Y., Viswanathan A. N. Impact of radiotherapy on fertility, pregnancy, and neonatal outcomes in female cancer patients // Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. — 2009. — V. 73 (№ 5). — P. 1304-1312.

Результаты лечения больных с местными рецидивами рака ободочной кишки

Ю. А. ШЕЛЫГИН, С. И. АЧКАСОВ, А. Ф. ФИЛОН, Л. П. ОРЛОВА, В. В. ВЕСЕЛОВ, И. В. ЗАРОДНЮК

Цель исследования: улучшение результатов лечения больных с местными рецидивами рака ободочной кишки; оценка эффективности комбинированного лечения.

Материалы и методы. С 1997 по 2012 годы включительно в ГНЦК 71 пациенту были выполнены комбинированные операции по поводу местных рецидивов рака ободочной кишки. Из них у 38 (53,5%) пациентов хирургическое лечение было дополнено интраоперационной внутрибрюшной химиотерапией. У 65 (91,5%) рецидивная опухоль имела местно-распространенный характер. Локализация местных рецидивов у больных, перенесших комбинированные операции, была следующей: в зоне межкишечного анастомоза — у 11 (15,5%) пациентов; в ложе удаленной опухоли — у 19 (26,8%); в области колостомы — у 10 (14,1%); в культе отключенной кишки — у 31 (43,6%) больного. Средняя продолжительность операций составила $270 \pm 45,0$ минут, средняя кровопотеря — $430 \pm 80,0$ мл.

Результаты. Послеоперационные осложнения отмечены у 6 (9,8%) из 61 пациента. Летальных исходов не было. Прослежена судьба 64 (90,1%) пациентов, из них в настоящее время живы без признаков возврата заболевания 34 (53,1%) больных. Проведена оценка эффективности внутрибрюшной химиотерапии. Повторные местные рецидивы развились у 5 (14,3%) из 35 прослеженных больных, которым проводилась внутрибрюшная химиотерапия, и у 6 (20,7%) из 29 прослеженных пациентов, получивших только хирургическое лечение ($p = 0,2$). Отдаленные метастазы выявлены у 9 (25,7%) больных и 5 (17,2%) пациентов сравниваемых групп ($p = 0,17$), а канцероматоз брюшины в 1 (2,9%) и 4 (13,8%) случаях ($p = 0,09$). Безрецидивная 5-летняя выживаемость у больных, которым проводилась внутрибрюшная химиотерапия, составила 57,1%, при изолированном хирургическом лечении — 48,3% ($p = 0,15$).

Ключевые слова: местные рецидивы рака ободочной кишки, комбинированные операции, внутрибрюшная химиотерапия

Контактная информация:

Ю. А. ШЕЛЫГИН, д.м.н., проф., С. И. АЧКАСОВ, д.м.н., проф., А. Ф. ФИЛОН, к.м.н., Л. П. ОРЛОВА, д.м.н., проф., В. В. ВЕСЕЛОВ, д.м.н., проф., И. В. ЗАРОДНЮК, д.м.н., — ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии» Минздрава России, Москва.

Для корреспонденции:

Филон Александр Федорович — канд. мед. наук, науч. сотр. онкологического отдела хирургии ободочной кишки ГНЦК, e-mail: alex-filon@inbox.ru

Введение

Рак ободочной кишки в последнее десятилетие занимает одно из ведущих мест в структуре онкологической заболеваемости [1, 10]. При этом, около 30% больных умирают в течение первого года наблюдения, а пятилетняя выживаемость при раке ободочной кишки после выполнения клинически радикальных операций составляет в среднем 60% [6, 13]. Таким образом, у 40% пациентов, несмотря на удаление злокачественной опухоли ободочной киш-

ки с соблюдением всех принципов онкологического радикализма, регистрируется возврат заболевания. Изучение причин прогрессирования болезни представляет собой большой научный и практический интерес.

Наиболее часто причиной смерти пациентов являются отдаленные метастазы (в печень, легкие и другие органы, канцероматоз), которые диагностируются в различные сроки после операции, но в большинстве наблюдений в первые два года [12, 15]. Этому вопросу посвящено большое количество исследований

и предложено значительное число лечебных методов, позволяющих увеличить продолжительность жизни и улучшить ее качество, а в ряде случаев привести и к стойкой ремиссии опухолевого процесса.

Наряду с этим, на отдаленные результаты лечения существенно влияют местные рецидивы рака ободочной кишки, которые представляют собой одну из его распространенных форм. По данным публикаций отечественных и зарубежных авторов последнего десятилетия, местные рецидивы опухоли диагностируются в различные сроки после операции у 6,4% — 40% больных [2, 8]. Показатели 5-летней выживаемости, несмотря на сочетание хирургического лечения с применением лучевой и химиотерапии, у больных с местными рецидивами рака ободочной кишки остаются неудовлетворительными и составляют, по данным разных авторов, 37% — 58% [4, 11].

В ряде зарубежных исследований был проведен анализ факторов прогноза развития местных рецидивов при раке ободочной кишки [3, 7, 9]. При этом основными из них являлись:

- Степень дифференцировки опухоли;
- Наличие метастазов в регионарных лимфатических узлах;
- Расстояние от границы резекции кишки до края опухоли;
- Степень местного распространения опухоли;
- Осложненное течение опухолевого процесса.

Причины неудовлетворительных результатов лечения больных с местными рецидивами рака ободочной кишки многочисленны [5, 14]. Основными из них являются:

1. Местно-распространенный характер рецидивной опухоли на фоне измененных анатомических соотношений и невозможность во многих случаях удаления рецидивной опухоли в пределах здоровых тканей с сохранением микроскопических участков злокачественного роста в окружающих тканях.
2. Значительная травматичность хирургических вмешательств и связанное с этим большое число послеоперационных осложнений и летальности.
3. Высокая вероятность развития канцероматоза брюшины, что обусловлено эксфолиацией

опухолевых клеток и развитием имплантационных метастазов.

4. Отсутствие мониторинга больных, оперированных по поводу рака ободочной кишки.

Таким образом, в настоящее время не существует единой стратегии, определенных стандартов лечения больных с местными рецидивами рака ободочной кишки, отсутствует их классификация. Это определяет важность и актуальность затронутой проблемы.

Следует отметить, что под местными рецидивами рака ободочной кишки нами подразумеваются те злокачественные новообразования, которые развились вследствие нерадикального удаления первичной опухоли и зоны ее регионарного метастазирования, то есть из остаточной опухоли, располагающейся в ложе удаленного новообразования, или на соседних органах, стенках таза, сосудах, в зоне краев резекции кишки, в регионарных лимфатических узлах. Поздние имплантационные метастазы которые диагностируются в те или иные сроки после операции, не являются истинными местными рецидивами, хотя нередко имеют сходную клиническую картину и одинаковые лечебные подходы.

Целью исследования являлось изучение результатов лечения больных с местными рецидивами рака ободочной кишки.

Материалы и методы

В период с 1997 по 2012 годы включительно в ФГБУ «ГНЦ Колопроктологии» МЗ РФ находились на лечении 103 больных с местными рецидивами рака ободочной кишки. Признаки отдаленного метастазирования при дооперационном обследовании и интраоперационной ревизии у них не определялись. У 71 (68,9%) пациента были выполнены хирургические вмешательства по удалению рецидивной опухоли. Остальным 32 (31,1%) больным были произведены симптоматические или эксплоративные операции.

В группе больных, которым выполнялось удаление местного рецидива рака ободочной кишки, было 33 мужчины и 38 женщин в возрасте от 34 до 78 лет, средний возраст составил $58,4 \pm 6,7$ лет. Наиболее часто рецидивы рака ободочной кишки были диагностированы в те-

чение первых двух лет после операции. Сроки выявления рецидивов были следующими:

- До 12 месяцев — 24 (33,8%);
- От 12 до 24 месяцев — 32 (45,1%);
- От 24 до 36 месяцев — 11 (15,5%);
- Позднее 36 месяцев — 4 (5,6%).

У 64 (90,1%) пациентов рецидивная опухоль была выявлена при контрольных обследованиях, а у 7 (9,9%) пациентов явилась находкой во время выполнения реконструктивно-восстановительных вмешательств.

Клинические проявления отмечали 54 (76,1%) пациента, у 17 (23,9%) больных заболевание протекало бессимптомно. Симптоматический комплекс возврата заболевания был многообразен: боли в животе различной локализации и интенсивности, признаки нарушения кишечной проходимости, выделения крови и слизи при дефекации, патологические выделения из отключенных отделов толстой кишки, культы влажных, дизурические явления, гематурия, наличие опухолевидного образования в брюшной полости или наличие разрастаний опухоли в области кишечной стомы.

Диагностика местных рецидивов рака ободочной кишки представляет в ряде случаев сложную задачу, поэтому необходимо использование практически всех лабораторных и инструментальных методов, имеющихся в арсенале онкологов. Алгоритм амбулаторного обследования и при подготовке больных к операции проводился по следующей программе:

- Изучение анамнеза заболевания;
- Клинический осмотр;
- Лабораторные, иммунологические исследования (РЭА, СА 19-9);
- Эндоскопические исследования (колоноскопия, гастроскопия, по показаниям цистоскопия);
- Рентгенологические исследования (ирригоскопия, рентгенография грудной клетки, исследования органов мочевыделительной системы), компьютерная томография грудной клетки, брюшной полости, таза;
- УЗИ брюшной полости, малого таза, трансвагинальное, трансректальное (по показаниям интраоперационное);
- Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ);
- Морфологические и цитологические исследования (в том числе интраоперационные);

- Консультации терапевта и других специалистов (при наличии показаний);
- Консультация химиотерапевта, специалиста лучевой терапии.

Наибольшую ценность в диагностике местных рецидивов рака ободочной кишки оказали колоноскопия, ультразвуковые методы исследования, компьютерная томография. Наиболее эффективным методом выявления рецидивных новообразований в настоящее время является позитронно-эмиссионная томография в сочетании с компьютерной томографией, однако ее применение на сегодняшний день ограничено в связи с трудной доступностью и высокой стоимостью исследования. Уровень онкомаркеров крови в исследуемой группе пациентов был повышен у 26 (36,6%) больных.

Локализация местных рецидивов рака ободочной кишки была следующей (табл. 1).

Таблица 1. Локализация местных рецидивов рака ободочной кишки.

Локализация местных рецидивов рака ободочной кишки	Количество пациентов
В зоне межкишечного анастомоза	11 (15,5%)
В ложе удаленной опухоли	19 (26,8%)
В области колостомы	10 (14,1%)
В области культи отключенной кишки	31 (43,6%)
ВСЕГО:	71 (100,0%)

У 65 (91,5%) пациентов рецидивная опухоль имела местно-распространенный характер и вовлекала различные органы и ткани, в связи с чем таким больным были выполнены комбинированные операции. Резецированные или удаленные органы брюшной полости или забрюшинного пространства отражены в таблице 2.

В 27 (38,0%) случаях были произведены мультивисцеральные оперативные вмешательства, при которых удалялись два и более органа, вовлеченных в местно-распространенную рецидивную опухоль. Оперативные вмешательства были завершены формированием межкишечных анастомозов у 47 (66,2%) паци-

Таблица 2. Органы, вовлеченные в местно-распространенную рецидивную опухоль.

Органы, вовлеченные в опухолевый процесс	Количество
Брюшная стенка	14
Тонкая кишка	27
Мочевой пузырь	15
Почки, мочеточники	7
Матка с придатками	18
Слепая кишка	2
Желудок, 12-перстная кишка	3
Прямая кишка	11
Селезенка	1

ентов. Из них в 28 (59,6%) наблюдениях были сформированы превентивные стомы.

Характер хирургических вмешательств был различным и зависел от двух определяющих факторов: локализации местного рецидива рака ободочной кишки и степени местного распространения рецидивной опухоли.

При локализации местного рецидива в зоне межкишечного анастомоза при хирургических вмешательствах производилась резекция толстой кишки с зоной анастомоза, а также выполнялись операции на различных органах, вовлеченных в рецидивную опухоль. Оперативные вмешательства при расположении местного рецидива в ложе удаленной опухоли были наиболее травматичными, так как при них наиболее часто отмечалось вовлечение различных соседних структур в опухолевый конгломерат, и были значительно нарушены анатомические соотношения. При локализации рецидивной опухоли в области колостомы ее удаление сопровождалось иссечением стомы из передней брюшной стенки и в ряде случаев сочеталось с оперативными вмешательствами на других органах брюшной полости. Одномоментное восстановление кишечного пассажа при местных рецидивах в области колостомы было произведено у 9 (90,0%) из 10 оперированных пациентов.

В 31 (43,6%) наблюдении удаление рецидивной опухоли предпринималось при ее локализации в области культи отключенной толстой кишки. При этом местный рецидив располагался в культе прямой кишки у 19 (61,3%) больных, в культе сигмовидной кишки — у 12 (38,7%) пациентов. Характер и объем хирургических вмешательств был различным и зависел от степени местного распространения рецидивного новообразования.

При морфологическом исследовании удаленных препаратов было выявлено значительное преобладание истинного прорастания рецидивной опухоли в соседние ткани и органы над их вовлечением в процесс за счет перифокального воспаления. Истинное прорастание было зарегистрировано в 67 (94,4%) наблюдениях. Это свидетельствует об агрессивном инвазивном характере роста местных рецидивов по сравнению с первичными опухолями, где при местном распространении новообразований соотношение истинной инвазии к перифокальному воспалению не превышает 50%.

У 38 (53,5%) оперированных больных была проведена интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия с гипертермией. После окончания основного этапа хирургического вмешательства — удаления рецидивной опухоли и смежных структур, формирования межкишечных анастомозов или выведения колостомы, в брюшную полость устанавливали 3-4 силиконовых дренажа, два из них в ложе удаленной рецидивной опухоли. Для проведения интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии использовали диализат митомицина С в дозе 12 мг/м² поверхности тела, в разведении 1,5% раствором глюкозы (700 мг/м²). Температура диализата была 38-39 °C, экспозиция — 2 часа.

Непосредственные результаты

Продолжительность оперативных вмешательств по поводу местных рецидивов рака ободочной кишки была значительной — от 110 до 540 минут, в среднем 270 ± 45,0 минут. Это свидетельствует об их сложности и травматичности, и значительно превышает аналогичные показатели при операциях по поводу первичных злокачественных новообразований ободочной кишки. Интраоперационная кровопо-

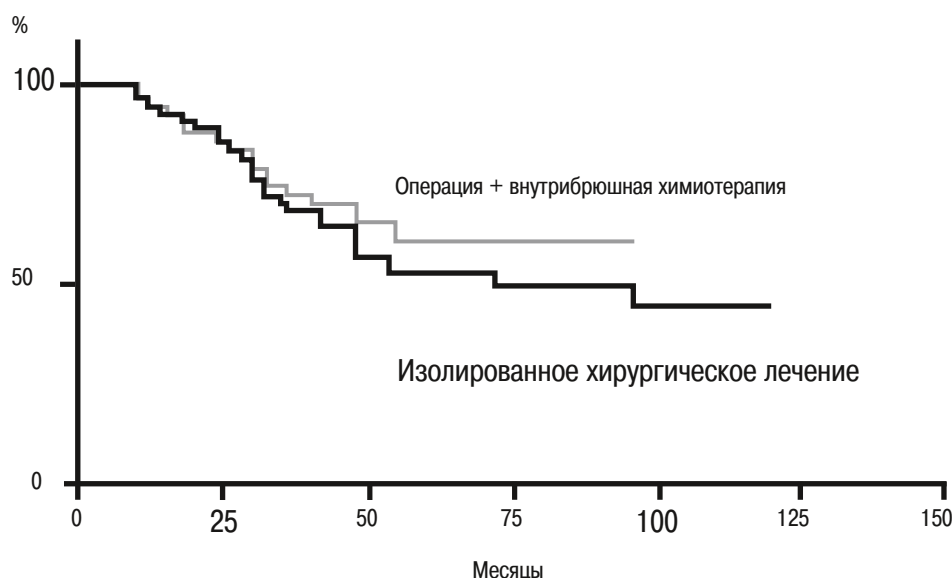


Рисунок 1. **Выживаемость больных сравниваемых групп.**

теря составила от 100 до 1500 мл (в среднем $430 \pm 80,0$ мл), что также выше, чем при стандартных вмешательствах.

Послеоперационные осложнения были отмечены у 6 (8,5%) пациентов: внутрибрюшное кровотечение — в 1 случае, несостоятельность швов мочевого пузыря — в 1, абсцесс в полости таза — в 1 наблюдении. Несостоятельность межкишечного анастомоза развилась у 1 больного, ранняя спаечная кишечная непроходимость — в 1 случае, абсцесс в брюшной полости — в 1 наблюдении. Летальных исходов не отмечено.

Через 1,5 месяца после операции всем пациентам назначалась системная химиотерапия в течение 6 месяцев. В качестве первой линии применялись режимы Mayo, XELOX, FOLFOX.

Отдаленные результаты.

Отдаленные результаты прослежены в сроки от 7 до 123 месяцев, медиана наблюдения составила 46,0 месяцев. Выбыло из под наблюдения 7 (9,9%) оперированных больных, судьба 64 (90,1%) пациентов известна.

Оценка эффективности лечения проводилась с учетом следующих показателей:

- Количество повторных рецидивов заболевания (местных и отдаленных);
- 5-летняя безрецидивная выживаемость.

Предпринято изучение и сравнение этих показателей у больных в зависимости от проведения им интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии. Установлено, что из 64 прослеженных пациентов у 35 больных лечение было дополнено внутрибрюшной интраоперационной химиотерапией, а у 29 пациентов этот метод не применялся. Статистический анализ проведен с использованием двустороннего варианта точного критерия Фишера. Различия признавались статистически значимыми при $p < 0,05$. При анализе отдаленных результатов было выявлено, что повторные местные рецидивы развились у 5 (14,3%) больных, которым проводилась внутрибрюшная химиотерапия, и у 6 (20,7%) пациентов, получивших только хирургическое лечение. Статистически значимых различий получено не было ($p = 0,2$). При изучении влияния внутрибрюшной химиотерапии на частоту отдаленного метастазирования при местных рецидивах рака ободочной кишки статистически значимых различий также не было выявлено (табл. 3).

В группе пациентов, которым не проводилась внутрибрюшная химиотерапия, отмечено увеличение случаев возникновения канцероматоза брюшины (в 4 случаях — 13,8%), по сравнению с теми больными, у которых хирургическое лечение было дополнено внутрибрюшным интраоперационным введением

Таблица 3. Частота развития рецидивов заболевания в сравниваемых группах.

Характер возврата заболевания	Операция + внутрибрюшная химиотерапия (n = 35)	Хирургическое лечение (n = 29)	P
Повторный местный рецидив	5 (14,3%)	6 (20,7%)	0,2
Отдаленные метастазы (в печень, легкие)	9 (25,7%)	5 (17,2%)	0,17
Канцероматоз брюшины	1 (2,9%)	4 (13,8%)	0,09

диализата митомицина С (канцероматоз брюшины развился у одного (2,9%) больного).

Из 35 больных, которым проводилась интраоперационная внутрибрюшная химиотерапия, живы без признаков возврата заболевания 20 пациентов. Таким образом, безрецидивная актуаральная 5-летняя выживаемость составила 57,1%. В тоже время, из 29 пациентов, которым было предпринято только хирургическое лечение, рецидив заболевания не был зарегистрирован в 14 наблюдениях. Показатель безрецидивной актуаральной 5-летней выживаемости был равен 48,3% (рис. 1).

При сравнении показателей актуаральной выживаемости статистически значимые различия отмечены не были ($p = 0,15$). Возможно, это объясняется недостаточным количеством наблюдений в группах, и при увеличении объема выборки, вероятно получение статистически значимых различий при сравнении показателей 5-летней выживаемости.

Заключение

Отдаленные результаты лечения больных раком ободочной кишки, перенесших, казалось бы, клинически радикальные операции, остаются неудовлетворительными. Это обусловлено, прежде всего, появлением в поздние сроки отдаленных метастазов, а также возникновением местных рецидивов, которые в подавляющем числе наблюдений имеют местно-распространенный характер. У многих пациентов местные рецидивы развиваются бессимптомно, и за счет истинного прорастания и экстрафасциального роста, при измененных анатомических соотношениях, они представляют серьезную проблему в отношении

резектабельности. Этим обусловлены высокая сложность и значительный травматизм хирургических вмешательств по удалению рецидивных опухолей, а также большой процент больных, которым выполняются симптоматические или эксплоративные операции.

В ГНЦК процент резектабельности при местных рецидивах рака ободочной кишки составляет 68,9%, и совершенствование техники хирургических вмешательств, наряду с появлением нового высокотехнологичного инструментария, дает возможность увеличить этот показатель.

Локализация местных рецидивов рака ободочной кишки и степень вовлечения соседних органов и тканей являются факторами, которые оказывают решающее влияние на характер хирургических вмешательств. Как правило, местно-распространенный характер рецидивных опухолей требует выполнения комбинированных экстрафасциальных операций. Несмотря на это, у 66,2% пациентов были сформированы межкишечные анастомозы, благодаря чему появилась возможность полной их реабилитации.

Изучение непосредственных результатов свидетельствует о достаточно высокой частоте тяжелых послеоперационных осложнений (8,5%), что обусловлено, прежде всего, высокой травматичностью мультивисцеральных хирургических вмешательств. Этим обусловлено и значительное увеличение продолжительности операций, и повышение объема интраоперационной кровопотери. Тем не менее, послеоперационной летальности в исследуемой группе пациентов отмечено не было.

Хирургический метод лечения на сегодняшний день остается единственным эффективным средством лечения пациентов с мест-

ными рецидивами рака ободочной кишки. Только при выполнении оперативных комбинированных вмешательств можно рассчитывать на достижение радикализма в лечении этой крайне тяжелой категории больных. Из 64 прослеженных пациентов в настоящее время живы без признаков возврата заболевания 34 (53,1%) больных. В настоящее время при анализе отдаленных результатов нельзя сделать вывод о том, что применение внутрибрюшной интраоперационной химиотерапии с гипертермией при местных рецидивах рака ободочной кишки онкологически целесообразно. Тем не менее, при этом наблюдается тенденция к увеличению пятилетней выживаемости и уменьшению случаев развития канцероматоза. Дальнейшее наблюдение за больными и набор клинического материала позволят в будущем сделать вывод об эффективности интраоперационной внутрибрюшной химиотерапии.

Литература

1. Чиссов В. И., Старинский В. В., Петрова Г. В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. М.: ФГУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2011. — С. 68-75.
2. Akiyoshi T, Fujimoto Y, Konishi T, Kuroyanagi H, Ueno M, Oya M, Miyata S, Yamaguchi T. Prognostic factors for survival after salvage surgery for locoregional recurrence of colon cancer. *Am J Surg*. 2011 Jun; 201 (6): 726-33.
3. Bowne WB, Lee B, Wong WD, et al. Operative salvage for locoregional recurrent colon cancer after curative resection: an analysis of 100 cases. *Dis Colon Rectum* 2005; 48: 897-909.
4. Carne PW, Frye JN, Kennedy-Smith A, et al. Local invasion of the bladder with colorectal cancers: surgical management and patterns of local recurrence. *Dis Colon Rectum* 2004; 47: 44-47.
5. Croner RS, Merkel S, Papadopoulos T, et al. Multivisceral resection for colon carcinoma. *Dis Colon Rectum*. 2009 Aug; 52 (8): 1381-6.
6. Downing A, Aravani A, Macleod U, Oliver S, Finan PJ, Thomas JD, Quirke P, Wilkinson JR, Morris EJ. Early mortality from colorectal cancer in England: a retrospective observational study of the factors associated with death in the first year after diagnosis. *Br J Cancer*. 2013 Feb 19; 108 (3): 681-5.
7. Elferink MA, Visser O, Wiggers T, et al. Prognostic factors for locoregional recurrences in colon cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012 Jul; 19 (7): 2203-11.
8. Harris G. J., Church J. M., et al. Factors affecting local recurrence of colonic adenocarcinoma. // *Dis. Colon Rectum*. 2002. 45 (8): 1029-34.
9. Hida J, Yasutomi M, Shindoh K, et al. Second-look operation for recurrent colorectal cancer based on carcino-embryonic antigen and imaging techniques. *Dis Colon Rectum* 1996; 39: 74-79.
10. Jemal A., Murray T., Ware B, et al. Cancer Statistics 2005. *CA Cancer J Clin*. 2005; 55: 10-30.
11. Koea JB, Lanouette N, Paty PB, et al. Abdominal wall recurrence after colorectal resection for cancer. *Dis Colon Rectum* 2000; 43: 628-632.
12. Meropol NJ, Berger NA. Colon cancer recurrence: insights from the interface between epidemiology, laboratory science, and clinical medicine. *J Natl Cancer Inst*. 2012 Nov 21; 104 (22): 1697-8.
13. Platell C, Ng S, et al. Changing management and survival in patients with stage IV colorectal cancer. *Dis Colon Rectum*. 2011, 54: 214-9.
14. Taylor WE, Donohue JH, Gunderson LL, et al. The Mayo clinic experience with multimodality treatment of locally advanced or recurrent colon cancer. *Ann Surg Oncol* 2002; 9: 177-185.
15. Yamamoto Y, Imai H, Iwamoto S, et al. Surgical treatment of the recurrence of colorectal cancer. *Jpn J Surg* 1996; 26: 164-168.

Современные возможности хирургии печени при метастазах колоректального рака

ГИДО ШУМАХЕР, ЮЛИЯ ЖУКОВА, МАКСИМ КОЧЕРГИН

В последние годы отмечается значительное улучшение подходов к лечению пациентов с метастазами колоректального рака в печень. Это обусловлено следующими факторами:

Улучшение диагностики

Современные возможности КТ и МРТ в сочетании с использованием специфичных для печени контрастных веществ позволяют крайне точно локализовать опухоль, оценить ее расположение относительно сосудов и других анатомических структур и, тем самым, тщательно спланировать оперативное вмешательство. Дополнить диагностическую картину при необходимости позволяет проведение УЗИ с контрастированием.

Междисциплинарный подход к лечению

Современные химиотерапевтические препараты становятся все более специфичными, что способствует увеличению их эффективности. Используемые сегодня схемы химиотерапии позволяют получить эффект примерно у 60% пациентов. Индивидуальный подход к химиотерапии с использованием мутационного анализа в ряде случаев дает возможность заранее оценить эффективность препаратов и, тем самым, уменьшить вероятность неэффективного лечения, сопровождаемого большой нагрузкой для пациента. Наглядным примером в данном случае может служить мутация гена K-Ras, обуславливающая неэффективность терапии препаратом Цетуксимаб. И наоборот, при диких формах онкогена K-Ras имеется возможность проведения данной терапии. Благодаря достижениям в химиотерапии примерно у 20% пациентов с первично неоперабельными опухолями становится возможным полное удаление опухоли.

Ключевые слова: печень, метастазы, резекция печени, радиочастотная абляция

Контактная информация:

Г. Шумахер, Ю. Жукова, М. Кочергин — Городская клиническая больница г. Брауншвейг, Клиника висцеральной хирургии, Брауншвейг, Германия, g.schumacher@klinikum-braunschweig.de

Необходимым условием для успешного междисциплинарного подхода является обсуждение пациента на онкологической конференции с участием хирурга, обладающего достаточным опытом в хирургии печени. В рамках данной конференции хирургом принимается решение об операбельности, неоперабельности или потенциальной операбельности пациента.

В операбельных случаях проводится удаление первичной опухоли и резекция печени, в соответствии с действующими клиническими рекомендациями.

В исходно неоперабельных случаях с вероятностью вторичного достижения резектабельности опухоли проводится химиотерапия.

Здесь крайне важно учитывать, что количество циклов не должно превышать 5. То есть, уже после 2-4 циклов пациента следует повторно направить к хирургу для оценки резектабельности опухоли. При наличии последней, операция проводится через 4-6 недель после завершения химиотерапии. В неоперабельных случаях продолжается проведение химиотерапии, но уже в качестве паллиативного лечения.

Если хирург исходно принимает окончательное решение о неоперабельности, с самого начала проводится паллиативная химиотерапия. Такая ситуация может иметь место, например, при множественных биллобарных метастазах в печень и легкие, которые настолько многочисленны, что операция

не только с технической, но и с биолого-онкологической точки зрения представляется нецелесообразной.

Показание к операции

В конце 90-х годов введение так называемого показателя Фонга привело к некоторой систематизации подходов к резекции печени, однако, дальнейшее развитие хирургии печени оставило в прошлом рекомендации строго придерживаться показателя Фонга при планировании операции на печени. Такие критерии, как размер опухоли, количество метастазов, их синхронное появление с первичной опухолью, либо в течение менее 12 месяцев с момента выявления первичной опухоли, вовлечение в процесс регионарных лимфоузлов или высокий уровень онкомаркера СЕА, по-прежнему, имеют большое значение. Однако показания к операции на сегодняшний день существенно расширились, что связано с улучшением хирургической техники и возможностей химиотерапии.

Хирургические подходы

Одномоментная резекция печени

Данный вид резекции проводится наиболее часто. В зависимости от объема пораженной паренхимы она может быть представлена клиновидной или сегментарной резекцией печени, а также стандартной или расширенной гемигепатэктомией. Возможность симультанной резекции печени одновременно с опухолью толстой или прямой кишки должна решаться индивидуально опытным хирургом-гепатологом. Как правило, расширенные анатомические резекции печени одновременно с резекцией прямой кишки не проводятся. В то же время, сочетание правосторонней гемиколэктомии с правосторонней гемигепатэктомией является вполне возможным при стабильном состоянии пациента.

Одномоментная резекция печени с предоперационной эмболизацией воротной вены

При данном подходе используется способность печени к регенерации. Данный

способ резекции применяется в случае сохранения левой доли печени при небольшом размере последней. Путем чрескожной катетеризации правой ветви воротной вены осуществляется ее полная спиральная эмболизация. При этом во избежание появления некрозов печени артериальное кровоснабжение сохраняется. Вследствие эмболизации создается стимул к регенерации левой доли печени при одновременной атрофии пораженной правой доли. Через 4-8 недель, как правило, достигается достаточная гипертрофия левой доли, которая дает возможность выполнить резекцию правой доли без риска развития послеоперационной печеночной недостаточности.

Техника «In situ split»

При данном подходе, также как и при эмболизации воротной вены, используются регенераторные возможности печени. При эмболизации воротной вены регенерация длится довольно долго (около 8 недель). Кроме того, наряду со стимуляцией регенерации существует риск одновременной стимуляции роста метастазов. Использование техники «In situ split» позволяет значительно быстрее достичь гипертрофии печени. Принцип операции заключается в оперативном рассечении паренхимы по предполагаемой линии резекции с пересечением правой ветви воротной вены, но сохранением правой печеночной артерии и правой печеночной вены. Таким образом, помимо правой ветви воротной вены пересекаются также интрапаренхиматозные притоки последней, проходящие между правой и левой долями печени. В результате достигается очень быстрая регенерация левой доли печени, позволяющая уже через 10 дней после рассечения паренхимы провести запланированную резекцию. Преимуществами данной техники по сравнению с эмболизацией воротной вены являются, во-первых, возможность разделения паренхимы печени и ее последующей резекции в ходе одной госпитализации и, во-вторых, устранение опасений касательно стимуляции роста метастазов в связи с высвобождением таких факторов роста, как HGF и EGF. Недостатком методики является ее техническая сложность.

Двухмоментная резекция печени

Исключить проблему развития печеночной недостаточности при билобарных метастазах, требующих проведения расширенной резекции с сохранением лишь небольшого объема паренхимы, позволяет двухмоментная резекция печени. При этом также используется способность печени к регенерации. Например, печень может регенерировать в достаточном объеме через 4-6 недель после гемигепатэктомии с одной стороны при еще оставшихся метастазах с другой стороны, что дает возможность последующей резекции оставшихся метастазов без возникновения печеночной недостаточности. Таким образом, на первом этапе возможно проведение резекции правой доли печени с сегментами 5-8, а на втором этапе — резекция левых латеральных сегментов 2 и 3 с сохранением в конечном итоге лишь сегмента 4. В случаях, когда в качестве первичной терапии была химиотерапия, в качестве второго этапа может быть рассмотрена возможность двухмоментной резекции.

Повторные вмешательства при рецидивах

Новые исследования показывают, что уровень выживаемости даже при нескольких рецидивах не ухудшается, если каждый раз имеется возможность удалить метастазы в пределах здоровых тканей (R0). Таким образом, пациенты, которые были прооперированы, при каждом новом вмешательстве должны обсуждаться на междисциплинарной онкологической конференции, на которой присутствует опытный гепато-билиарный хирург. В случае если опухоль резектабельна, она должна удаляться без предшествующей химиотерапии. В случае нерезектабельности действует тот же принцип, что и при первично неоперабельных метастазах. Таким образом, химиотерапия проводится с первичной целью достижения резектабельности опухоли.

Локальные аблятивные методы

В международной практике существуют различные методы местной деструкции

опухоли, основывающиеся на нагревании, охлаждении или облучении. Наиболее широкое распространение получила радиочастотная абляция (РЧА), принцип которой заключается во введении катетера в ткань опухоли и инициации коагуляционного некроза под действием тепла. Показания к РЧА ставятся, как правило, если размер опухоли не превышает 3 см и ее резекция по каким-либо причинам невозможна. Тяжелое состояние пациента, отказ от оперативного лечения, повышенный операционный риск и другие факторы могут стать причинами невозможности проведения резекции, но стать показаниями к РЧА. РЧА чаще всего проводится под контролем УЗИ. Применяются чрескожный, лапароскопический и открытый доступы. Открытый хирургический метод по данным исследований позволяет получить наилучшие результаты в отношении продолжительности жизни с частотой рецидива 15%. При чрескожном доступе, напротив, уровень рецидива достигает 50%. Причиной этого, вероятнее всего, является возможность более точного размещения катетера в ткани опухоли. Даже при оптимальных условиях частота рецидивов при РЧА значительно выше, чем при резекции, поэтому метод радиочастотной абляции применяется как дополнительный. Показанием является также комбинация резекции с РЧА, если таким образом может быть достигнута операбельность.

Заключение

Хирургия печени в течение последних лет претерпела значительные изменения. Во всех резектабельных или потенциально резектабельных случаях показано оперативное лечение. При исходной неоперабельности первичной целью химиотерапии является достижение операбельности. Только в случае невозможности достижения этой цели случай должен рассматриваться как паллиативный. При достижении R0 — ситуации, 5-летняя выживаемость составляет от 30 до 50%.

УСТНЫЕ ДОКЛАДЫ

Содержание

Лейкостимулирующий и противораковый эффект препарата двуцепочечной ДНК человека «Панаген» в эксперименте и клинических испытаниях С. С. Богачев, С. В. Сидоров, Т. С. Гвоздева, А. С. Проскурина, К. Е. Орищенко, Е. Р. Черных, А. А. Останин, О. Ю. Леплина, В. В. Дворниченко, Д. М. Пономаренко, Н. А. Вараксин, Т. Г. Рябичева, С. Н. Загребельный, В. П. Николин, Н. А. Попова, В. А. Рогачев, Е. А. Алямкина, Е. В. Долгова, М. А. Шурдов	118
Промежуточные результаты рандомизированного исследования гипофракционирования стереотаксической лучевой терапии крупных метастазов в головной мозг Е. Р. Ветлова, А. В. Голанов, С. В. Золотова, Е. В. Хохлова, Н. А. Антипина, В. Костюченко.....	118
Оценка эффективности неоадьювантной полихимиотерапии у больных раком молочной железы с помощью туморотропного препарата ^{99m} Tc-технетрил. С. Н. Новиков, С. В. Канаев, В. Ф. Семиглазов, Т. Ю. Семиглазова, П. В. Криворотько, Е. А. Туркевич, Л. А. Жукова.....	118
Противоопухолевая вакциноterapia на основе дендритных клеток в комплексном лечении больных злокачественными церебральными астроцитомами В. Е. Олюшин, М. В. Филатов, А. Ю. Улитин	119
Профилактика катетер-ассоциированных инфекций в онкопедиатрии Е. В. Гюкова, М. Ю. Рыков, О. А. Кириллова, А. З. Дзампаев, В. Г. Поляков	119
Предварительные результаты оценки эффективности эверолимуса у больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР), прогрессирующих на терапии бевацизумабом и интерфероном (1 этап многоцентрового исследования CRAD001LRU02T) А. В. Снеговой, С. З. Сафина, С. А. Варламов, Л. И. Гурина, И. В. Тимофеев, Л. В. Манзюк	120
Протеолитическая регуляция экспрессии транскрипционных и ростовых факторов в ткани злокачественных новообразований Л. В. Спирина, И. В. Кондакова, Е. Л. Чойнзонов, Л. А. Коломиец, А. Л. Чернышова, Е. А. Усынин	120

Лейкостимулирующий и противораковый эффект препарата двуцепочечной ДНК человека «панаген» в эксперименте и клинических испытаниях

С. С. Богачев^{1, 2}, С. В. Сидоров^{3, 4}, Т. С. Гвоздева⁵, А. С. Прокураева¹, К. Е. Орищенко¹, Е. Р. Черных⁶, А. А. Останин⁶, О. Ю. Леплина⁶, В. В. Дворниченко^{7, 8}, Д. М. Пономаренко^{7, 8}, Н. А. Варакин⁹, Т. Г. Рябичева⁹, С. Н. Загребельный³, В. П. Николин¹, Н. А. Попова¹, З. В. А. Рогачев¹, Е. А. Алямкина¹, Е. В. Долгова¹, М. А. Шурдов²

¹Институт цитологии и генетики СО РАН, Новосибирск;

²ООО «Панаген», Горно-Алтайск; ³Новосибирский государственный университет, Новосибирск; ⁴Городская клиническая больница №1, Новосибирск; ⁵Новосибирский государственный медицинский университет, Новосибирск;

⁶Научно-исследовательский институт клинической иммунологии СО РАМН, Новосибирск; ⁷Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования, Иркутск; ⁸Областной онкологический диспансер, Иркутск; ⁹ЗАО «Вектор-Бест», п. Кольцово, Новосибирская обл.

Задача исследования. Разработка новой терапевтической стратегии противоопухолевой терапии рака молочной железы.

Материалы и методы. Проведено двойное слепое, многоцентровое, рандомизированное, плацебо-контролируемое клиническое исследование свойств препарата двуцепочечной ДНК человека «Панаген» в лечении больных раком молочной железы II-IV стадии в комбинации с химиотерапией с использованием схемы FAC и AC. В исследовании приняло участие 60 человек, принимавших препарат «Панаген», и 20 человек, получавших плацебо.

Результаты. Обнаружен лейкопротективный и лейкостимулирующий эффект препарата «Панаген», который позволяет эффективно предупреждать развитие клинических проявлений нейтропении при проведении трех последовательных курсов программной химиотерапии 1 линии без применения традиционных лейкостимулирующих препаратов. Кроме того показано, что препарат двуцепочечной ДНК обладает протективным действием в отношении клеток системы врожденного иммунитета и одновременно индуцирует генерацию цитотоксических CD8+перфорин+ Т-лимфоцитов, играющих ключевую роль в развитии адаптивного противоопухолевого иммунного ответа.

Выводы. Препарат «Панаген» обладает лейкопротекторным/лейкостимулирующим действием. Препарат способен активировать адаптивный противораковый иммунный ответ, что предполагает его эффективное применение при терапии рака молочной железы.

Промежуточные результаты рандомизированного исследования гипофракционирования стереотаксической лучевой терапии крупных метастазов в головной мозг

Е. Р. Ветлова, А. В. Голанов, С. В. Золотова, Е. В. Хохлова, Н. А. Антипина, В. Костюченко

НИИ Нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко, Москва

Рандомизированные клинические исследования в ряде

случаев продемонстрировали преимущества стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) метастазов в головной мозг (МГМ) по сравнению с облучением всего головного мозга (ОВГМ). СТЛТ даёт возможность проведения повторных курсов, при возникновении рецидивов, что позволяет избежать ОВГМ и, как следствие, осложнений, включая когнитивные нарушения, алопецию, усталость и связанные с ними психологический стресс, а так же предотвращает задержку проведения системной терапии. В ряде исследований показаны биологические преимущества режимов гипофракционирования (ГФ) при проведении СТЛТ по сравнению с радиохirurgическим лечением крупных метастазов. Однако, не существует рандомизированных исследований, по определению оптимальной дозы для ГФ.

Задача исследования. Определить наиболее оптимальные режимы фракционирования для крупных МГМ при СТЛТ.

Материал и методы. В НИИ нейрохирургии проводится открытое, рандомизированное, одноцентровое исследование оценки эффективности и токсичности различных режимов ГФ СТЛТ крупных МГМ (3 фракции по 8 Гр; 5 фракций по 6Гр; 7 фракций по 5Гр). В исследование включаются пациенты с МГМ злокачественных эпителиальных опухолей и меланомы (исключая мелкоклеточный рак легкого), которым ранее не проводилась лучевая терапия/радиохirurgия по поводу новообразований головного мозга. Критерием включения в исследование является диаметр метастаза от 2 до 4 см и суммарным объёмом облучения не более 40 см³.

Результаты. С марта 2013 по июль 2013 в исследование было включено 12 пациентов с 13 МГМ, с диаметром от 2 до 3,92 см (M = 2,93 см). В 10 случаях прослежена динамика размеров очага через 6-8 недель после проведения СТЛТ. В 8 из 10 случаев получена регрессия опухоли в среднем 70% (30% — 85%). В 2-х случаях — стабилизация опухолевого роста. Неврологическая токсичность в процессе проведения СТЛТ (3 ст.) была отмечена только в одном случае, которая купировалась при назначении стероидной терапии.

Выводы. Промежуточные результаты исследования СТЛТ крупных МГМ подтверждают эффективность и безопасность заявленных режимов фракционирования.

Оценка эффективности неoadъювантной полихимиотерапии у больных раком молочной железы с помощью туморотропного препарата 99mTc-технетрил.

Авторы и место работы: С. Н. Новиков, С. В. Канаев, В. Ф. Семглазов, Т. Ю. Семглазова, П. В. Криворотко, Е. А. Туркевич, Л. А. Жукова. НИИ онкологи им. Н. Н. Петрова

Цель исследования. Оценить возможности использования позитивной скintiграфии молочных желез (СМЖ) с помощью туморотропного радиофармпрепарата (РФП) 99mTc-технетрил в качестве неинвазивного метода определения эффективности неoadъювантной полихимиотерапии (ПХТ).

Материалы и методы. Эффективность неoadъювантной ПХТ оценивалась у 51 больной местнораспространенным

раком молочной железы (РМЖ). СМЖ выполнялась перед началом, а также после 2-3, 5-6 курсов неоадьювантной ПХТ, включавшей в себя таксаны, антрациклиновые антибиотики +/- трастуцумаб. У всех пациентов, вошедших в исследование, после завершения ПХТ выполнялось удаление новообразования молочной железы с последующим патоморфологическим исследованием. При определении скитиграфических признаков эффективности ПХТ использовалась следующая полуколичественная классификация: I степень — прогрессирование; II — стабилизация; III степень — частичный ответ (снижение интенсивности и/или уменьшение площади накопления РФП, а также уменьшение коэффициента накопления РФП на 30-70%); IV степень — выраженный ответ (нормализация скитиграфической картины при сохранении незначительного остаточного накопления РФП в проекции патологического очага) V степень — полный ответ (полное исчезновение патологической гиперфиксации РФП в проекции первичных опухолевых очагов). Патоморфологическая классификация ответов опухоли на проводимое лекарственное воздействие проводилась в соответствии с критериями предложенными I. D. Miller и S. Payne

Результаты. Сопоставление данных СМЖ и патоморфологического исследования удаленного РМЖ указывало на совпадение заключений о выраженном (IV-V степень) ответе РМЖ на неоадьювантную ПХТ у (27%) из 51 пролеченной больной. В 31 наблюдении (60.7%) результаты обоих исследований указывали на недостаточную эффективность (I-III степень), проводимой ПХТ. В 3 (5.8%) случаях данные СМЖ указывали на более высокую эффективность ПХТ по сравнению с результатами патоморфологического исследования, а в 3 (5.8%) других наблюдениях — СМЖ недооценила эффективность ПХТ.

Чувствительность, специфичность и общая точность СМЖ в предсказании патоморфологического ответа РМЖ на проводимую неоадьювантную ПХТ составили: 82.4%, 91.2%, 88.2%.

Выводы. СМЖ является информативным неинвазивным методом оценки эффективности неоадьювантной ПХТ с использованием антрациклинов, таксанов +/- трастуцумаб.

Противоопухолевая вакцинация на основе дендритных клеток в комплексном лечении больных злокачественными церебральными астроцитомами

В. Е. Олюшин, М. В. Филатов, А. Ю. Улитин
Российский нейрохирургический институт им. проф. А. Л. Поленова (Санкт-Петербург)

Задача. Оценить эффективность специфической противоопухолевой вакцинации на основе дендритных клеток у пациентов со злокачественными астроцитарными опухолями (Grade III-IV) головного мозга.

Материалы и методы. Комплексное лечение (хирургия, радиотерапия, химиотерапия, вакцинация) проведено у 73 пациентов со злокачественными астроцитарными опухолями находившихся на лечении в РНХИ в период 2000-2009 гг. Глиобластома диагностирована у 52 (71.2%), анапластическая астроцитома — у 21 (28.8%)

больного. Возраст пациентов колебался от 19 до 71 года (средний возраст — 49+12,3 лет). Гендерного предположения не выявлено. Дендритные клетки выращивали из моноцитов пациентов, а антигены для предоставления дендритным клеткам получали в результате специальной обработки культуры опухолевых клеток, полученных во время хирургического вмешательства. Вакцина вводилась подкожно каждые 7 дней курсами по 3 инъекции (от 1 до 6 курсов) с перерывами 1-2 месяца. Контрольную группу (без использования вакцинотерапии) составили 68 человек: 40 (58,8%) — с глиобластомой и 28 (41,2%) — с анапластической астроцитомой.

Результаты. Средняя выживаемость у пациентов с глиобластомой составила 15,4 мес, в контрольной группе — 11,3 мес. Средняя выживаемость у пациентов с анапластической астроцитомой составила 28 мес, в контрольной группе — 16,1 мес. Показатели выживаемости зависели от количества проведенных курсов вакцинотерапии (более 3-х). Побочных эффектов и осложнений при проведении вакцинотерапии не выявлено.

Выводы. Использование противоопухолевой вакцинотерапии в сочетании со стандартными методами лечения у больных со злокачественными церебральными астроцитарными опухолями позволяет увеличить выживаемость пациентов.

Профилактика катетер-ассоциированных инфекций в онкопедиатрии

Е. В. Гюкова, М. Ю. Рыков, О. А. Кириллова, А. З. Дзампаев, В. Г. Поляков
НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН.

Цель исследования. Снижение количества инфекционных и тромботических осложнений у детей с центральными венозными катетерами.

Материалы и методы. С 2010 г. по 2013 г. наблюдались 1480 больных в возрасте от 1 месяца до 17 лет, из которых у 157 (10,6%) были имплантированы венозные порт-системы, у 1323 (89,4%) — подключичные катетеры. При тромбозе порт-систем и катетеров использовалось введение в них препарата, содержащего урокиназу (25000 МЕ) или стрептокиназу с экспозицией 15 мин. В качестве растворов для заполнения систем в промежутках между использованием применялся раствор гепарина, тауролидин или физиологический раствор. При подозрении на развитие катетер-ассоциированных инфекций кровотока (КАИК) проводилась системная антибактериальная терапия через периферическую вену, дополненная в 27 случаях (64,2%) введением в центральный катетер 5 мл тауролидина с экспозицией 12 часов, в 5 случаях (11,9%) использовался «замок» из ванкомицина.

Результаты. Развития КАИК у пациентов с порт-системами отмечено не было. Тромбозы порт-систем были отмечены в 6 случаях (3,8%). У больных с подключичными катетерами их тромбоз отмечался в 643 случаях (48,6%), КАИК — в 42 случаях (3,2%). Урокиназа оказалась эффективна при лечении тромбозов во всех 79 случаях ее использования (100%), тогда как стрептокиназа — только в 1 случае (2,3%) из 43. При развитии КАИК введение в систему тауролидина на 12 часов позволяло избежать ее удаления. Введение в систему «ванкомицинового замка» не приводило к сохранению системы, как и лишь

системная антибактериальная терапия. При использовании для заполнения систем между курсами химиотерапии тауролитина случаев развития КАИК отмечено не было.

Выводы. Применение тауролитина, предотвращает инфицирование венозных систем, обоснованность их гепаринизации не доказана. Системное лечение КАИК эффективно дополнить комбинацией тауролитина и урокиназы с экспозицией 12 часов, что вызывает лизис микротромбов и биопленки в просвете катетера, служащих источником бактерий, устойчивых к системной антибактериальной терапии. Урокиназа во всех случаях лечения тромбозов систем оказалась эффективна, тогда как применение для этих целей стрептокиназы лишено смысла. Сохранение венозного доступа — важная задача, поскольку повторные катетеризации центральных вен опасны, требуют общей анестезии, снижают качество жизни и увеличивают нагрузку на медицинский персонал.

Предварительные результаты оценки эффективности эверолимуса у больных метастатическим почечно-клеточным раком (мПКР), прогрессирующих на терапии бевацизумабом и интерфероном (1 этап многоцентрового исследования crad001lr02t)

А.В. Снеговой¹, С.З. Сафина², С.А. Варламов³, Л.И. Гурина⁴, И.В. Тимофеев⁵, Л.В. Манзюк¹

¹ФГБУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва ² Республиканский клинический онкологический диспансер, Казань ³Алтайский краевой онкологический диспансер, Барнаул ⁴Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток ⁵ Бюро по изучению рака почки, Москва

Задачи исследования. Установлено, что от последовательности применения различных препаратов для лечения мПКР зависит его эффективность. Так, эверолимус продемонстрировал активность после сунитиниба и/или сорафениба в исследовании RECORD-1. Задачей настоящего исследования была оценка эффективности эверолимуса у больных мПКР при резистентности к комбинации бевацизумаба с интерфероном (ИФН).

Материалы и методы. при планировании использован статистический метод Simon MinMax, предполагающий проведение исследования в 2 этапа. На первом этапе с 12.2011 по 04.2013 включены 23 пациента (17 мужчин, 6 женщин). У всех больных был светлоклеточный мПКР, прогрессирующий на предшествующей терапии бевацизумабом с ИФН. Медиана возраста составила 57 лет (42-66). Общее состояние по шкале ECOG 0-1 имели 87% больных, ECOG ≥ 2-13%. Благоприятный и промежуточный прогноз по критериям MSKCC был соответственно у 26% и 74% пациентов. Режим лечения: эверолимус по 10 мг внутрь ежедневно длительно. Эффективность лечения оценивалась по объективному эффекту (RECIST 1.1), контролю роста опухоли (КРО).

Результаты. Частичный объективный эффект отмечен у 3 (13%) больных, у 16 (70%) наблюдалась стабилизация болезни. Таким образом, КРО достигнут у 19 больных (83%). У всех 19 пациентов не было прогрессирования болезни в течение 2 месяцев. 16 больных (70%) живы

без прогрессирования болезни в течение 6 месяцев. Лечение эверолимусом переносили вполне удовлетворительно, токсичности 3-4 степени не наблюдалось. Наиболее частыми побочными эффектами (2 ст.) были усталость (4,3%) и пневмонит (9%).

Выводы. Эверолимус продемонстрировал обнадеживающие результаты на 1 этапе клинического исследования CRAD001LR02T у пациентов с мПКР, получавших в первой линии лечения комбинацию бевацизумаба с интерфероном. Планируется проведение 2 этапа.

Протеолитическая регуляция экспрессии транскрипционных и ростовых факторов в ткани злокачественных новообразований

Л.В. Спирина, И.В. Кондакова, Е.Л. Чойнзонов, Л.А. Коломиец, А.Л. Чернышова, Е.А. Усынин Научно-исследовательский институт онкологии Сибирского отделения РАМН, г. Томск

Задача исследования

Изучение связи активности протеасом, кальпаинов и содержание металлопротеиназы RAPP-A с экспрессией ростовых и транскрипционных факторов в различных злокачественных новообразованиях.

Материал и методы исследования

В исследование были включены образцы ткани почечно-клеточного рака (РП), рака эндометрия (РЭ), плоскоклеточных карцином головы и шеи (ПКГШ) и рака мочевого пузыря (РМП). Активность протеасом и кальпаинов определялась флуорометрическим методом. Содержание транскрипционных факторов NF-kB p50 и p65, HIF-1a, ростовых факторов VEGF, ИФР-I и металлопротеиназы RAPP-A в ткани опухоли исследовано с помощью твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. В тканях РП и РЭ выявлены корреляционные связи протеасом с содержанием транскрипционных и ростовых факторов. Так, низкая активность 26S протеасом в ткани рака почки связана с нарушением деградации транскрипционного фактора HIF-1 и увеличением продукции ростового фактора VEGF. Активность 20S протеасом при РП связана с экспрессией транскрипционного фактора NF-kB p50. В ткани РЭ экспрессия HIF-1 и ИФР-I также находится под контролем протеасом. Содержание ИФР-I в ткани опухоли регулируется по NF-kB-зависимому механизму. Для металлопротеиназы RAPP-A показана корреляционная связь с HIF-1 и с фактором роста эндотелия сосудов VEGF. В тканях ПКГШ и РМП наблюдались связи кальпаинов и протеасом с транскрипционными факторами, главным образом, NF-kB p50. Выявлено, что при РМП разрушение ядерного фактора HIF-1, связанного с контролем продукции ростового фактора VEGF, происходит при участии кальпаинов.

Выводы. Развитие РП и РЭ связано с регуляцией протеасомами содержания ядерных факторов и опосредованно этим изменением значимых факторов роста. В ткани РЭ, по-видимому, регуляция содержания ростовых факторов связана с металлопротеиназой RAPP-A. В тканях ПКГШ и РМП протеолитическая регуляция экспрессии транскрипционных факторов осуществляется как протеасомами, так и кальпаинами.

ПОСТЕРЫ

Содержание

ГЕМОБЛАСТОЗЫ	122
КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК	123
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	124
МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ	124
ОНКОУРОЛОГИЯ.....	125
ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ	126
ОПУХОЛИ ЖКТ (КРОМЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА)	127
ОПУХОЛИ КОСТЕЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ	127
ПЕРВИЧНЫЕ ОПУХОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....	128
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	129
СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ	129
ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	130
ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕВЕНЦИОННАЯ РАДИЛОГИЯ.....	132

ГЕМОБЛАСТОЗЫ/КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

RS1625895 Как прогностический маркер эффективности терапии по протоколу R-CHOP больных агрессивными лимфомами

Е. Н. Ворopaева¹, Т. И. Поспелова², М. И. Воевода¹, О. В. Березина², В. Н. Максимов¹, Л. В. Щербакова¹

¹ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН, ²ГБОУ ВПО НГМУ, Новосибирск

Имеющиеся в мировой литературе данные свидетельствуют о возможной ассоциации rs1625895 гена TP53 с эффективностью терапии злокачественных новообразований.

Цель исследования. Изучить эффективность терапии по протоколу R-CHOP больных агрессивными неходжкинскими лимфомами (НХЛ) в зависимости от генотипа rs1625895.

Материал и методы. Группу исследования составили 120 пациентов агрессивными НХЛ, получивших 6-8 курсов иммунохимиотерапии по протоколу R-CHOP с включением препарата Ритуксимаб. Исследование TP53 проводилось методом полимеразной цепной реакции с последующим анализом полиморфизма длин рестрикционных фрагментов.

Результаты исследования. Были получены данные о большей эффективности терапии у лиц, имеющих редкий аллель А, в сравнении с пациентами, имеющими генотип G/G. Так, частота ремиссий в данных группах составила 23/29 (79,3%) и 46/91 (50,5%), соответственно ($p=0,006$). В подгруппе больных агрессивными НХЛ с гомозиготным генотипом G/G, получающих терапию по протоколу R-CHOP, 5-летняя общая выживаемость составила 40% с медианой — 31 месяц, безрецидивная — 37% с медианой 22 месяца. В подгруппе пациентов, имеющих редкий аллель А (генотипы G/A и A/A), показатели общей и безрецидивной выживаемости составили 64% ($p=0,008$) и 57% ($p=0,029$), соответственно. Медиана выживаемости на момент подведения итогов исследования не достигнута.

Оценка значимости rs1625895 у больных обследованной группы методом регрессии Кокса подтвердила, что генотип G/G данного полиморфизма гена TP53 является независимым предиктором ухудшения как общей, так и безрецидивной выживаемости пациентов агрессивными НХЛ, получающих терапию по протоколу R-CHOP. В частности, у пациентов с генотипом G/G риск не достичь 5-летнего рубежа общей выживаемости в 2,4 раза, а безрецидивной выживаемости — в 1,9 раза выше в сравнении с лицами, имеющими G/A и A/A генотип.

Выводы. Проведенное нами исследование показало, что генотип G/G полиморфизма rs1625895 гена TP53 ассоциирован с высокой вероятностью неудачи терапии по протоколу R-CHOP у больных агрессивными лимфомами и может быть использован в качестве одного из маркеров для отбора лиц, нуждающихся в интенсификации и индивидуализации лечения.

Работа поддержана грантом Правительства Новосибирской области № 23-ОН.

Комплексное лечение рака толстой кишки, осложненного перитонитом и тяжелым абдоминальным сепсисом

ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», отделение колопроктологии, Санкт-Петербург, Россия.

Проведено проспективное клиническое исследование 15 больных колоректальным раком, осложненным распространенным перитонитом и тяжелым сепсисом, проходивших лечение в 2011-2012 гг. Критерии для включения больных в исследование: колоректальный рак (КРР), осложненный перфорацией опухоли или перифокального абсцесса в брюшную полость; распространенный перитонит (Мангеймский индекс перитонита более 20 баллов); наличие 3 и более признаков CCBP (SIRS3-4); наличие ПОН (SOFA 4 и более баллов). Критерии исключения из исследования: наличие отдаленных метастазов; хронические сопутствующие заболевания в стадии декомпенсации; возраст старше 90 лет. Больные были распределены на 2 группы. Контрольная группа — 8 больных, лечение по общепринятой тактике: интенсивная терапия в условиях отделения реанимации, санация очага инфекции, декомпрессия ЖКТ, закрытие передней брюшной стенки (ЗБС). Основная группа — 7 пациентов. Средний возраст больных основной группы составил $78,5 \pm 5,0$ лет, контрольной $77,4 \pm 4,5$. Больные основной группы распределены на 2 подгруппы. В 1 подгруппе больные без проявлений септического шока. На 1 этапе лечения проводили обструктивные резекции, накладывали VAC — систему. Через 3 суток осуществляли программируемую санацию и решали вопрос о способе ЗБС (переустановка VAC — системы или ушивание). Во 2 подгруппе больные с развитием септического шока. На 1 этапе выполняли санацию, декомпрессию ЖКТ (НГИИ, выведение колостомы), ограничение очага инфекции и наложение VAC — системы. После стабилизации состояния пациента, выполняли удаление первичной опухоли, решали вопрос о способе ЗБС. В качестве объективного показателя к тактике этапных санаций (ЭС) применялся индекс брюшной полости. Для обоснования необходимости ЭС использовался прогностический индекс релапаротомий. Эффективность методики оценивалась по непосредственным результатам лечения (послеоперационные осложнения и летальность), динамике уровня эндогенной интоксикации (эффективная концентрация альбумина — ЭКА), шкалам SOFA и SAPSII, уровню внутрибрюшного давления (ВБД) в пред- и послеоперационном периоде.

У пациентов, лечение которых осуществлялось с применением разработанной тактики, в послеоперационном периоде отмечено достоверное снижение уровня ВБД (с $25,4 \pm 3,0$ мм. рт. ст. до $10,2 \pm 1,8$ мм. рт. ст., $p < 0,05$) и уровня эндогенной интоксикации (увеличение ЭКА с $20,4 \pm 1,2$ г/л до $30,8 \pm 0,8$). Показатели по шкалам SOFA и SAPS на 1-е, 3-и, 7-е и 12-е сутки послеоперационного периода достоверно снижались с $7 \pm 0,5$ баллов до $0 \pm 0,5$, и с $52 \pm 3,3$ баллов до $38 \pm 3,3$ баллов соответственно. В основной группе выявлено снижение частоты послеоперационных осложнений до 52,3% (в контрольной группе 100%), которое достигнуто преимущественно за счет уменьшения частоты воспаления тканей передней брюшной стенки с 75,0% в контрольной группе до 28,6% в основной группе и уменьшения частоты прогрессирования

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

послеоперационного перитонита с 50,0% до 14,2% соответственно. Использование разработанной тактики позволило снизить летальность с 82,5% до 60,3%.

Современные возможности комплексной эндоскопической диагностики ранних форм рака толстой кишки

Карасев И. А. Мазуров С. Т. Перфильев И. Б. Поддубный Б. К. ФГБУ «РОНЦ им Н. Н. Блохина» РАМН. Москва

Задачи исследования: Повысить результативность комплексной эндоскопической диагностики ранних форм рака толстой кишки, нейроэндокринных опухолей, а так малигнизированных ворсинчатых аденом.

Материал и методы: В данной работе произведена оценка результатов комплексного эндоскопического исследования включавшего в себя осмотр в узком спектре света с увеличением в 115 раз, хроноскопию с раствором индигокармина 0,2%, аутофлюоресценцию и эндоскографию ультразвуковым датчиком частотой 12 МГц. В исследовании проанализированы результаты эндоскопического осмотра 278 пациентов, у которых постановка диагноза вызывала затруднения. Этим больным был выполнен комплексный осмотр, при котором выявлено 411 образований. Выделены следующие группы (по результатам морфологического исследования биоматериала и визуальной эндоскопической оценки): ранний рак толстой кишки — 38 образований, очаговая гиперплазия слизистой оболочки — 63, полипы (аденомы с дисплазией разной степени, в том числе латерально распространяющиеся ворсинчатые опухоли) — 243, ограниченный инфильтративный рак — 45, липома — 9 нейроэндокринные опухоли — 8, меланома (метастатическая) — 3, лимфома (В-крупноклеточная) — 2. Микрососудистый рисунок классифицировался по Sano, ямочный рисунок слизистой по Kudo.

Результаты: Визуальные и морфологические данные совпали в 89,3% случаев, чувствительность — в 93,9%, специфичность в 88,6%, прогностическая ценность положительного результата в 90,4%, прогностическая ценность отрицательного результата в 82,4%, диагностическая точность метода в 89,6%.

Выводы: использование комплексной эндоскопической диагностики позволяет выявлять неопластические изменения слизистой оболочки на ранних стадиях развития, а также с высокой точностью производить забор биопсийного материала. При наличии опыта у врача эндоскописта даёт возможность с высокой долей вероятности утверждать о гистологическом варианте опухоли ещё до исследования морфологического материала.

Лапароскопическая интерсфинктерная резекция прямой кишки — техника «NO TOUCH»

П. В. Царьков, А. Ю. Кравченко, И. А. Тулина, М. И. Бредихин
Отделение колопроктологии УКБ №2, Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

Актуальность. Выполнение интерсфинктерной резекции (ИСР) позволяет сохранить естественный ход кишечника даже при расположении рака прямой кишки (ПК) в нижнеампулярном отделе. Описанные ранее методики

выполнения лапароскопической ИСР (лапИСР) характеризуются неполным соблюдением принципа «no touch» (изоляции опухоли до ее выделения), так как сначала выполняется тотальная мезоректумэктомия (ТМЭ) и только после этого — пересечение ПК дистальнее опухоли и изоляция просвета ПК. Таким образом, манипуляции с опухолью во время выполнения ТМЭ могут привести к транслокации опухолевых клеток в зону будущей дистальной границы резекции, что может стать причиной местного рецидива. Мы представляем новую технику лапИСР, которая позволяет предотвратить данные негативные последствия традиционной лапИСР.

Описание техники. Операция состоит из трех этапов. Первым этапом выполняется лапароскопическая парааортальная лимфодиссекция с пересечением нижнебрыжеечной артерии у места отхождения от аорты. Вторым этапом производится трансанальное выделение опухоли в интерсфинктерном пространстве. Для этого в просвет анального канала устанавливается ретрактор Lone Star, выполняется циркулярный разрез стенки ПК на 1 см ниже дистального края опухоли, просвет ПК закрывается с помощью кисетного шва, и диссекция продолжается в проксимальном направлении в интерсфинктерном пространстве вплоть до уровня пуборектальной мышцы (верхнего края анального канала). Также со стороны анального канала выделяется нижняя часть мезоректума. Диссекция завершается на уровне средней части предстательной железы у мужчин и средней части влагалища у женщин. Третьим этапом выполняется лапароскопическая ТМЭ с полным сохранением элементов автономной нервной системы таза до слияния с плоскостью диссекции, ранее созданной во время трансанального этапа. Благодаря тому, что к моменту выделения ПК со стороны брюшной полости нижняя часть мезоректума уже мобилизована трансанально, выполнение лапароскопической ТМЭ значительно облегчается. ПК с опухолью и дистальная часть сигмовидной кишки вытягиваются через анальный канал и пересекаются выше опухоли. Накладывается ручной колоанальный анастомоз между низводимой кишкой, наружным сфинктером и анодермой. В брюшную полость устанавливается дренаж через одно из троакарных отверстий и формируется отводящая трансверзостомия.

Заключение. Данный подход позволяет выполнять сфинктер-сохраняющее вмешательство согласно принципам «no touch» даже при расположении рака ПК вблизи зубчатой линии. Таким образом, при тщательном отборе пациентов лапИСР может быть оптимальным методом лечения локализованных ультранизких опухолей ПК.

Опыт внедрения эндовидеохирургических резекций прямой кишки в рутинную практику онкологического отделения

И. Л. Черниковский, А. Г. Рылло, И. В. Правосудов, Е. С. Сердюк, К. С. Шелехова

СПб ГБУЗ «Клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)» Санкт-Петербург. Россия.

Задачи исследования: оценить метод эндовидеохирургической резекции прямой кишки в сравнении с традиционными открытыми хирургическими вмешательствами.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ/МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ

Материалы и методы: В исследование включены пациенты с верифицированным раком прямой кишки pT2-3N0-2M0-1a. Использовались OR-1 операционная, система фиксации больного VACUFORM, ультразвуковой скальпель HARMONIC, эндовидеохирургическое оборудование фирмы «Karl Storz» (Германия). Исследуемые группы сопоставимы по полу, возрасту, шкале CR-POSSUM, индексу массы тела. Патоморфологически макропрепарат исследовался согласно критериям P. Quirke с оценкой статуса л/узлов. Объем интраоперационной кровопотери измерялся в мл, продолжительность хирургической операции в минутах. Послеоперационный болевой синдром оценивался по визуально-аналоговой шкале VAS. Также изучались частота и структура интра- и послеоперационных осложнений.

Результаты: С мая 2012 г по июнь 2013 г выполнено 32 эндовидеохирургических и 44 открытых операций на прямой кишке. Качество мезоректумэктомии существенно не отличалось (grade³ 90% против 84%, $p=0,129$), а объем лимфодиссекции оказался значимо большим в лапароскопической группе (32 л/узла против 18, $p<0,001$). Объем интраоперационной кровопотери и болевой синдром достоверно были достоверно ниже в лапароскопической группе (150 и 280 мл; 5,6 баллов против 8,2 соответственно, $p<0,001$). Среднее время операции: 230 и 175 мин, $p<0,001$. Частота осложнений значимо не отличалась: 6,6% и 7,0%.

Выводы: Лапароскопические операции в лечении рака прямой кишки не уступают традиционным по качеству мезоректумэктомии и лимфодиссекции. Указанная методика характеризуется, меньшей кровопотерей и значительно менее выраженным болевым синдромом.

Промежуточные результаты рандомизированного исследования гипофракционирования стереотаксической лучевой терапии крупных метастазов в головной мозг

Е. Р. Ветлова, А. В. Голянов, С. В. Золотова, Е. В. Хохлова, Н. А. Антипина, В. Костюченко

НИИ Нейрохирургии им. Н. Н. Бурденко, Москва

Рандомизированные клинические исследования в ряде случаев продемонстрировали преимущества стереотаксической лучевой терапии (СТЛТ) метастазов в головной мозг (МГМ) по сравнению с облучением всего головного мозга (ОВГМ). СТЛТ даёт возможность проведения повторных курсов, при возникновении рецидивов, что позволяет избежать ОВГМ и, как следствие, осложнений, включая когнитивные нарушения, алопецию, усталость и связанные с ними психологический стресс, а так же предотвращает задержку проведения системной терапии. В ряде исследований показаны биологические преимущества режимов гипофракционирования (ГФ) при проведении СТЛТ по сравнению с радиохирургическим лечением крупных метастазов. Однако, не существует рандомизированных исследований, по определению оптимальной дозы для ГФ.

Задача исследования. Определить наиболее оптимальные режимы фракционирования для крупных МГМ при СТЛТ.

Материал и методы. В НИИ нейрохирургии проводится открытое, рандомизированное, одноцентровое исследо-

вание оценки эффективности и токсичности различных режимов ГФ СТЛТ крупных МГМ (3 фракции по 8 Гр; 5 фракций по 6 Гр; 7 фракций по 5 Гр). В исследование включаются пациенты с МГМ злокачественных эпителиальных опухолей и меланомы (исключая мелкоклеточный рак легкого), которым ранее не проводилась лучевая терапия/радиохирurgia по поводу новообразований головного мозга. Критерием включения в исследование является диаметр метастаза от 2 до 4 см и суммарным объёмом облучения не более 40 см³.

Результаты. С марта 2013 по июль 2013 в исследование было включено 12 пациентов с 13 МГМ, с диаметром от 2 до 3,92 см ($M = 2,93$ см). В 10 случаях прослежена динамика размеров очага через 6-8 недель после проведения СТЛТ. В 8 из 10 случаев получена регрессия опухоли в среднем 70% (30% — 85%). В 2-ух случаях — стабилизация опухолевого роста. Неврологическая токсичность в процессе проведения СТЛТ (3 ст.) была отмечена только в одном случае, которая купировалась при назначении стероидной терапии.

Выводы. Промежуточные результаты исследования СТЛТ крупных МГМ подтверждают эффективность и безопасность заявленных режимов фракционирования.

Лучевая терапия

Определение частоты мутаций в гене B-RAF у пациентов с меланомой кожи

О. С. Ходорович, Е. Н. Тельшьева, Е. И. Новикова, В. Д. Чхиквадзе, О. П. Близиуков, Е. А. Куколева
ФГБУ «РНЦПР» Минздрава РФ, г. Москва

Задача исследования. Оценить частоту встречаемости мутаций в гене B-RAF у пациентов с меланомой кожи, а также проанализировать клинические данные, результаты гистологического и иммуногистохимического исследований в зависимости от мутационного статуса исследуемого гена.

Материал и методы. Группа из 128 пациентов с диагнозом меланомы кожи, которые в период с 2007 по 2013 гг. проходили комплексное обследование и лечение в клинике РНЦПР МЗ РФ. Молекулярно-генетическое исследование включало поиск мутаций в «горячей точке» 15-го экзона гена B-RAF в ДНК, выделенной из гистологического материала парафинового блока, методом мутационно-специфической ПЦР с последующим секвенированием.

Результаты. У 71% обследованных пациентов была выявлена мутация V600E гена B-RAF.

Выводы. Полученные результаты подтверждают данные других исследований, согласно которым мутация гена B-RAF выявлена в 62% при местно — распространенных формах меланомы и до 72% — при метастатической форме. Молекулярные маркеры успешно используются не только для прогноза онкологических заболеваний, но и для оптимизированного выбора лечебных препаратов. Принимая во внимание проводимые исследования с обнадеживающими клиническими результатами препаратов — селективных ингибиторов белка B-RAF, оценка мутационного статуса гена B-RAF, несомненно, важна для индивидуализации таргетной терапии больных с метастатической формой меланомы.

ОНКОУРОЛОГИЯ

Сывороточные концентрации опухолеассоциированного белка HE4 у онкоурологических больных

И.И. Алентов, Н.С. Сергеева, Б.Я. Алексеев, А.А. Крашенинников, Н.В. Маршутина

ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» МЗ РФ, Москва, Россия.

Белок HE4 (human epididymis protein-4) является ингибитором протеаз в мужском репродуктивном тракте. Показана диагностическая значимость данного антигена (в сочетании с СА125) при злокачественных новообразованиях яичников и эндометрия. Данные о диагностической чувствительности HE4 для злокачественных новообразований других локализаций пока единичны.

Целью работы было исследование уровней HE4 в сыворотке крови (СК) онкоурологических больных.

Материал и методы. В исследовании проанализированы результаты определения уровня HE4 в СК 145 больных (мужчин) с первично выявленными опухолями, из них у 58 диагностирован рак почки (РП), у 48 — рак предстательной железы (РПЖ) и у 39 — рак мочевого пузыря (РМП). Оценку уровней HE4 осуществляли на анализаторе ARCHITECT i1000SR (Abbott Diagnostics, США) с помощью тест-систем ARCHITECT HE4 (Abbott Diagnostics, США). В качестве верхней границы нормы — дискриминационного уровня (ДУ) HE4 использовали значение 70 пмоль/л.

Результаты. Средний уровень HE4 для всей обследованной группы больных РП (n=48) составил $95,8 \pm 9,2$ пмоль/л, т.е. превышал ДУ в 1,4 раза. Доля случаев превышения ДУ HE4 у пациентов со светлоклеточным РП составила 45,2%. У больных хромофобным и папиллярным РП уровень HE4 был повышен в 44,4% и 77,8% случаев, соответственно. У 15 из всех 58 больных раком почки значения креатинина в СК превышали верхнюю границу нормы, в связи с чем у этих пациентов нельзя исключить задержки выведения маркера и, как следствие, повышение его определяемой концентрации в СК. Сывороточные уровни HE4 у 43 больных (без учета пациентов с гиперкреатининемией) возрастали как с увеличением размеров и распространенностью первичной опухоли (от $74,6 \pm 13,0$ пмоль/л при T1 до $204,3$ пмоль/л при T4), так и при выявлении метастазов в лимфатических узлах (при N0- $85,5 \pm 10,1$ пмоль/л, а при N2- $177,4 \pm 15,1$ пмоль/л), а также отдаленных метастазов (при M0- $86,7 \pm 9,7$ пмоль/л, а при M1- $108,6 \pm 25,8$ пмоль/л).

Частота превышения порогового значения HE4 среди больных РПЖ составила 22,9%. При этом у всех больных с концентрацией маркера выше ДУ выявили степень дифференцировки опухоли > 7 баллов по шкале Глисона. Средний уровень маркера у больных РПЖ > 7 баллов по шкале Глисона (n = 11) составил $76,1 \pm 6,9$ пмоль/л, у больных РПЖ ≤ 7 баллов по Глисона (n = 15) — $39,3 \pm 3,6$ пмоль/л, а для всей обследованной группы — $54,5 \pm 5,2$ пмоль/л. Показатель HE4 возрастал с увеличением объема опухолевых масс (от $49,1$ пмоль/л при T1-T2 до $70,4$ пмоль/л при T3-T4).

Среди больных РМП сывороточные уровни HE4 были повышены в 29,0% случаев, среднее значение маркера составило $89,6 \pm 13,3$ пмоль/л. При этом уровень HE4 возрастал с увеличением объема опухолевых масс: от $58,7$ пмоль/л при T1 до $148,1$ пмоль/л при T4.

Выводы. Полученные данные отражают начальный этап исследования HE4 у мужчин с опухолями мочеполовых органов и обосновывают целесообразность дальнейшего изучения HE4 как возможного серологического ОМ в онкоурологии.

Значение выявления активности ядрышковых организаторов (agnor) опухолевых клеток в исследовании отдаленных результатов хирургического лечения при раке почки

И.П. Бобров, Т.М. Черданцева, В.В. Климачев, А.Ф. Лаза-рев, А.М. Авдалян

Алтайский государственный медицинский университет, Алтайский филиал ГУ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Барнаул

Задача исследования. Изучить значение выявления активности AgNOR при исследовании отдаленных результатов хирургического лечения при почечно-клеточном раке (ПКР).

Материал и методы. Изучен операционный материал от 82 больных ПКР. Средний возраст пациентов составил $57,4 \pm 1,1$ лет. Для определения активности AgNOR гистологические срезы окрашивались нитратом серебра по двухступенчатому методу Daskal Y. et al (1980) в нашей модификации (Бобров И.П. и соавт., 2010).

Результаты. Разброс значений AgNORs среди всех больных составил от 1,9 до 34,5, среднее значение числа AgNORs на 1 ядро опухолевой клетки составило $8,7 \pm 0,8$ и медиана 5. Поскольку при исследовании активности AgNORs медиана числа AgNORs в опухолевых клетках составила 5 AgNORs на 1 ядро, данное значение нами было взято за «критическую прогностическую точку», позволяющую разделить больных на 2 группы. В зависимости от числа AgNORs: 1-ю группу составили опухоли с малым числом AgNORs на 1 ядро (< 5 AgNORs); 2-ю группу составили опухоли с большим числом AgNORs на 1 ядро (≥ 5 AgNORs). В 1 группе через год были живы 100% больных, через два года — 100% больных, через три года — 97,8%, через четыре года — 97,8%, через пять лет — 97,8%. Во 2 группе: через год были живы 92,3% пациентов, через два года — 92,3%, через три года — 79,5%, через четыре года — 59%, через пять лет — 56,4%. При анализе выживаемости по методу Каплана — Мейера обнаружено, что если число AgNORs в ядрышках клеток опухоли был < 5, то кумулятивная доля выживших к 1800 — му дню составила 0,96, а если число AgNORs было ≥ 5 , то кумулятивная доля выживших к 1800 — му дню была равна 0,45. При проверке достоверности кривых выживания с помощью логарифмического рангового критерия было показано, что данные достоверны (log — rank — test; p = 0,0002).

Выводы. Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что число AgNORs в опухолевых клетках может быть использовано в качестве дополнительного фактора прогноза. Выявлена взаимосвязь экспрессии AgNORs с 5-летней послеоперационной выживаемостью больных при ПКР. ОНКОУРОЛОГИЯ

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

Влияние тиреоидного статуса на безрецидивную выживаемость у больных раком яичника

Р. И. Глушаков, И. В. Соболев, Н. И. Тапильская
Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет, Санкт-Петербург,
Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Недавно изученные негеномные эффекты тиреоидных гормонов выражаются в активации пролиферации, ангиогенеза и клеточной миграции, а также системном провоспалительном и иммуномодулирующем действии.

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

Материалы и методы. В исследование включено 56 больных раком яичника IIIС (ТЗСNXM0) стадии заболевания, получивших первичное хирургическое лечение в объеме оптимальной циторедукции и 6 циклов комбинированной химиотерапии по схеме таксол/карбоплатин, у всех пациенток эффект от лечения расценен как полный ответ. У 36 пациенток в момент начала первичного лечения и в течение терапии диагностирован субклинический гипертиреоз (ТТГ < 0,1 мЕД/л, уровень антител к рецепторам ТТГ > 1,5 МЕ/мл), у 20 пациенток имелась недостаточность щитовидной железы (ТТГ > 6,0 мЕД/л), за период наблюдения тиреостатическая или гормонозаместительная терапия не проводилась. Мониторинг тиреоидного статуса проводился посредством оценки уровня ТТГ не реже 1 раза в месяц с момента поступления пациентов в стационар до момента регистрации и верификации рецидивной болезни. Мониторинг пациенток после окончания первичного лечения проводился не реже 1 раза в 3 недели посредством оценки уровня СА-125 и ультразвукового исследования, компьютерная томография и диагностическая лапароскопия выполнялись при подозрении на рецидив заболевания. Проанализирована продолжительность безрецидивного периода всех пациенток, медиана безрецидивного периода оценивалась по методу Каплана-Мейера.

Результаты. Медиана безрецидивной выживаемости у пациенток с гипертиреозом составила 8,4 мес, у пациенток с гипотиреозом — 12,5 мес ($p=0,046$).

Выводы. Медиана безрецидивного периода в группе пациенток с гипотиреозом достоверно превосходит медиану безрецидивного периода в гипертиреоидной группе, что определяет возможность оценки тиреоидного статуса как прогностического критерия и диктует необходимость назначения тиреостатической терапии в безрецидивном периоде как метода третичной профилактики заболевания.

Определение сторожевых лимфатических узлов при органосохраняющем лечении рака шейки матки

Чернышова А. Л., Коломиец Л. А., Былина Ю. М., Синилкин И. Г., Чернов В. И.

ФГБУ «НИИ онкологии СО РАМН», г. Томск, Россия

Задачи исследования. Оценить возможности радионуклидных методов оценки состояния регионарного лимфатического аппарата при злокачественных новооб-

разованиях шейки матки с целью клинической оценки состояния регионарных лимфатических узлов, уточнения стадии заболевания, индивидуализации объема оперативного вмешательства, в том числе определения показаний к органосохраняющему лечению, а также объективизации целенаправленного применения адъювантной терапии.

Материал и методы. 29 больным раком шейки матки, находившихся на стационарном лечении в НИИ онкологии в 2010–2013 г. вводился радиоактивный лимфотропный нанокolloид, меченный ^{99m}Tc , за сутки до операции в дозе 80 MBq. Инъекции РФП выполнялись в 4-х точках (в дозе 20 MBq в каждой инъекции) в подслизистое пространство шейки матки. Сцинтиграфическое исследование на гамма-камере (Е. САМ 180, Siemens) выполнялось через 20 мин. и 3 ч. после введения радиоиндикатора в режиме однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОЭКТ) области таза. Поиск сторожевых лимфатических узлов осуществлялся интраоперационно при помощи гамма-зонда Gamma Finder II® (СИПА). Лимфатический узел рассматривался как сторожевой, если его радиоактивность как минимум втрое превышала радиоактивность узлов той же группы. Проводилась интраоперационная гистологическая оценка сторожевых лимфатических узлов, в случае отсутствия метастазов полная лимфодиссекция не проводилась.

Результаты. Однофотонная эмиссионная компьютерная томография брюшной полости и интраоперационное определение СЛУ позволили выявить сторожевые лимфатические узлы у всех 29 больных. Максимальное количество СЛУ были выявлены на наружной подвздошной артерии — 50,4%, в запирательной ямке — 30,3%, на внутренней подвздошной артерии — 12,3%, в 6% — на общей подвздошной артерии.

Выводы. В условиях выполнения органосохраняющего лечения инвазивного рака шейки матки интраоперационное определение СЛУ позволяет провести адекватную стратификацию опухолевого процесса, определить наличие или отсутствие лимфо-васкулярной инвазии, а также уменьшить объем лимфодиссекции, не оказывая при этом отрицательного влияния на радикальность хирургического вмешательства. Чувствительность и специфичность метода составили 90,9% и 100% соответственно.

Рак эндометрия на фоне метаболического синдрома: связь с системой инсулиноподобных факторов роста.

Н. В. Юнусова, Л. А. Коломиец, И. В. Кондакова, А. Л. Чернышова, В. В. Недосеков, Е. В. Шанишвили.

ФГБУ НИИ онкологии СО РАМН, Томск, ГБОУ ВПО СибГМУ, Томск

Задача исследования. Симптомокомплекс, включающий абдоминальное ожирение, сахарный диабет 2 типа, артериальную гипертензию и дислипидемию, объединен понятием метаболический синдром (МС). Учитывая данные о влиянии гормонов жировой ткани лептина и адипонектина через свои рецепторы на уровень важнейших ростовых факторов в ткани опухолей и то, что в патогенезе рака эндометрия значительное место отводят особенностям экспрессии инсулиноподобных факторов роста (IGFs), связывающих их белков (IGFBPs) и их протеаз

ОПУХОЛИ ЖКТ (КРОМЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА)/ОПУХОЛИ КОСТЕЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

(PAPP-A), целью исследования явилось изучение особенностей системы IGFs в опухолевой ткани у больных раком эндометрия в зависимости от наличия и выраженности MC.

Материал и методы. В исследование были включены 45 больных раком эндометрия на фоне MC. Кроме проведения антропометрических исследований оценивали состояние углеводного обмена и уровень лептина в сыворотке крови. В супернатанте опухоли определяли содержание IGFs, IGFBPs и PAPP-A методом ELISA, иммуногистохимически — уровень экспрессии ER, PR и PTEN.

Результаты. Выявленные связи уровня IGF-I, IGF-II, IGFBP-3 и IGFBP-4, а также PAPP-A в ткани рака эндометрия с индексом массы тела, абдоминальным типом ожирения, концентрацией лептина в крови и уровнем HbA1 свидетельствуют о возможной роли гормонально-метаболических нарушений, обусловленных MC, в регуляции уровня данных ростовых факторов и IGFBPs. Результаты свидетельствуют о возможной регуляции экспрессии IGFs и IGFBPs в ткани рака эндометрия с вовлечением ER- и PR-опосредованной сигнальной трансдукции, особенно у больных с рецепторпозитивными опухолями. В рецепторнегативных опухолях можно предположить определенную роль p53 и PAPP-A в регуляции экспрессии IGFs и IGFBPs. У больных раком эндометрия с MC экспрессия PAPP-A явилась статистически значимым фактором безрецидивной выживаемости.

Выводы. Результаты свидетельствуют о важной роли белков IGF-системы в патогенезе и прогнозе рака эндометрия на фоне MC.

Хирургическое лечение рака пищевода с применением эндовидеохирургических технологий

Е. В. Левченко, А. М. Карачун, С. Ю. Дворецкий, Ю. В. Пелипас, И. В. Комаров

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова МЗ РФ», Санкт-Петербург

Задача исследования. Оценить возможность применения эндовидеохирургических технологий (ЭВХТ) в хирургическом лечении рака пищевода (РП).

Материал и метод исследования. С апреля 2012г по февраль 2013г в исследовании с применением ЭВХТ приняло участие 10 пац. (сред. возраст 54 г). Верхнегрудная локализация опухоли была у 4 чел., среднегрудная — 1 чел., нижнегрудная — 5 чел. Распределение больных по клиническим стадиям заболевания было следующим (7-я TNM, 2010): I-II — 2 чел., III-IV — 8 чел. Для лечения РП с I-II ст. заболевания был применен только хирургический метод лечения. Больным с III-IV ст. был применен метод индукционной химиолучевой терапии (ИХЛТ) с использованием внутрисосудистой брахитерапии (БТ). Средняя продолжительность РП в группе больных с ИХЛТ составила 7 см. ИХЛТ включала в себя три сеанса БТ (7Gy X 3; q7d) и два цикла химиотерапии (PF; q28d). После ИХЛТ у 4 из 8 чел. отмечен полный (1чел.) или частичный (3чел.) рентгенологический регресс опухоли. Операция типа Lewis с 2F лимфодиссекцией, состоящая из лапароскопической (ЛС) мобилизации желудка с последующим формированием широкого желудочного стебля и анастомозом в куполе правого гемиторакса (ЛС+торакотомия (ТТ)) выполнена 6 пац. Операция типа McKeown (торакоскопия (ТС)

+ЛС+ цервикотомия (ЦТ)) с 3F лимфодиссекцией выполнена 2 пац. В одном случае операция типа McKeown выполнена ТС +лапаротомия +ЦТ и в одном случае ТС при операции McKeown закончена конверсией из-за повреждения бронха.

Результаты. Продолжительность операции типа Lewis (ЛС+ТТ) составила 240 ± 23 мин. Длительность лечения в палате интенсивной терапии (ПИТ) — 2 сут. Полная ЭВХ операция типа McKeown (ТС+ЛС +ЦТ) продолжалась 435 мин. Длительность нахождения в ПИТ — 1 сут. Несостоятельность анастомоза возникла в 2 случаях (в одном случае потребовалась повторной операции). Послеоперационный период при применении ЭВХТ составил в среднем 14 сут.

Вывод. Применение ЭВХТ позволяет выполнять объем оперативного вмешательства, полностью соответствующий онкологическим требованиям. Использование лапароскопических и торакоскопических этапов в хирургическом лечении РП снижает длительность и травматичность операции, что способствует ранней активизации больных и уменьшению длительности послеоперационного периода.

Ведение пациентов с 4S стадией нейробластомы

Д. Ю. Качанов, Т. В. Шаманская, Г. М. Муфтахова, А. В. Нечестнюк, Е. С. Андреев, М. Н. Сухов, В. Е. Рачков, С. Р. Варфоломеева, Г. А. Новичкова

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева Министерства Здравоохранения России, Москва.

Задачи исследования: 4S стадия нейробластомы является уникальным синдромом, характеризующимся определенным биологическим поведением. Отмечена высокая частота спонтанных регрессий опухоли. Но у части пациентов заболевание приводит к развитию жизнеугрожающих симптомов, обусловленных массивной гепатомегалией, что может потребовать назначения низкодозовых режимов химиотерапии и локальной лучевой терапии на область печени.

Материалы и методы: проведен анализ результатов лечения группы пациентов, страдающих нейробластомой 4S стадии.

Результаты: за период с 01.01.2012 по 01.08.2013 гг. в ФГБУ ФНКЦ ДГОИ наблюдались и получали лечение 136 пациентов с диагнозом «нейробластома». У 55 (41%) пациентов диагноз был установлен на первом году жизни, из них 4S стадия диагностирована у 15 (27%) пациентов. Диагноз был верифицирован гистологически в 11 (73%) случаях, в 5 (27%) — на основании клинко-рентгенологических данных. Первичная опухоль локализовалась в области надпочечников у 8 (54%) пациентов (в 3 (20%) случаях отмечено билатеральное поражение), в заднем средостении в 5 (33%) случаях, забрюшинно внеоргано у 2 (13%) больных. Наиболее частой локализацией метастазов являлась печень (10 больных — 67%), далее следовали костный мозг — 2 (13%), печень и костный мозг — 2 (13%), кожа — 1 (7%). Анализ цитогенетических маркеров (MYCN, делеция 1p, делеция 11q) выявил делецию 1p в 1 (7%) случае. У 9 (60%) пациентов наличие жизнеугрожающих симптомов потребовало проведения химиотерапии. Наиболее тяжелое состояние пациентов было отмечено в группе больных с массивной гепато-

ПЕРВИЧНЫЕ ОПУХОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

мегалией, 2 (13%) из этих пациентов получили лучевую терапию на область печени (СОД 6 Гр). Медиана наблюдения — 6 месяцев (разброс 0,7-14,7). Живы 14 (93%) пациентов, 1 (7%) пациент умер от септических осложнений на фоне проведения химиотерапии.

Выводы: ведение пациентов с 4s стадией заболевания требует дифференцированного подхода. Пациенты с жизнеугрожающими симптомами, обусловленными массивной гепатомегалией, требуют незамедлительного начала специфического лечения, включающего химиотерапию и в ряде случаев лучевую терапию.

Глиосаркомы головного мозга: редкая бикомпонентная опухоль головного мозга

Кальменс В.Я., Улитин А.Ю., Ростовцев Д.М., Мельченко С.А.

ФГУ РНХИ им.проф. А.Л. Поленова Минздрав РФ. Санкт-Петербург, Россия.

В соответствии с классификацией опухолей ЦНС (ВОЗ, 2007) глиосаркомы рассматриваются как вариант глиобластомы, и также имеют IV степень аномалии. Клиническая картина этих опухолей схожа. Результаты лечения больных с глиосаркомами остаются на сегодняшний день неудовлетворительными. Средняя продолжительность жизни составляет без проведения лечения 4 мес, а при проведении комплексного лечения 9-10 мес (по данным разных авторов от 6 до 14,8 мес).

Цель. Выявить клинико-рентгенологические и патогистологические особенности глиосарком.

Материалы и методы. Проведен анализ результатов обследования и лечения 40 пациентов с глиосаркомой, оперированных в РНХИ им.проф.А.Л. Поленова в период с 2002 по 2012 гг., что составило 3,08% от всех больных с глиальными опухолями, проходившими лечение за тот же период. В исследовании преобладали мужчины, соотношение по полу составило 1,5:1. Возраст больных колебался от 18 до 72 лет, средний возраст составил 56,5 года.

Результаты. Клиническая картина у больных с глиосаркомами и глиобластомами схожа. По данным нейровизуализационных методов исследования около 50% глиосарком имеют четкие границы с окружающими тканями и прилегают к ТМО широким основанием, напоминая менингиомы. При гистологическом и иммуногистохимическом исследовании обращает на себя внимание то, что в подавляющем большинстве препаратов «глиобластомная» порция опухоли плотно переплетена с «саркоматозным» компонентом, который происходит из разрастающейся адвентиции сосудов опухоли, что позволяет нам придерживаться «сосудистой» теории гистогенеза этих опухолей.

Выводы. Клиническая картина глиосарком и глиобластом не имеет существенных отличий. Рентгенологически следует выделять два типа глиосарком: первый из них по своим нейровизуализационным характеристикам схож с глиобластомой, другой больше напоминает менингиому. По всей видимости, это обусловлено гистологическим составом опухоли. Обращает на себя внимание, относительно высокий процент метастазирования глиосарком в нашем исследовании, что соотносится с данными мировой литературы. Гистогенез этих опухолей в настоящий момент остается неизвестным и требует дальнейшего изучения.

Использование фотодиагностики и фотодинамической терапии в лечении глиальных опухолей

Д.М. Ростовцев, В.Е. Олюшин, И.В. Яковенко, К.С. Бурнин, Г.В. Папаян, Кальменс В.Я.

ФГБУ РНХИ им. проф. А.Л. Поленова Минздрав РФ. Санкт-Петербург, Россия.

Интраоперационное определение радикальности удаления глиальной опухоли зачастую представляет собой сложную задачу. Как правило, для этого используют УЗ-диагностику, фотодиагностику, реже интраоперационную МРТ. Преимуществом фотодиагностики является ее небольшая стоимость (по сравнению с интраоперационным МРТ), меньшая субъективность по сравнению с УЗ-контролем, возможность определения границы перифокальной зоны опухоли и непосредственно опухолевую ткань.

Цели и задачи. Изучение и оценка результатов применения фотосенсибилизаторов для проведения фотодиагностики и фотодинамической терапии во время хирургического вмешательства на глиальных опухолях головного мозга.

Материалы и методы. В РНХИ им.проф. А.Л. Поленова с 2002 по 2013 г. 93 больных с глиомами выполнено 98 оперативных вмешательств, во время которых проводилась фотодинамическая терапия и/или фотодиагностика. Возраст пациентов колебался от 18 до 76 лет. В исследовании преобладали мужчины (соотношение составило 1,45:1). В 84 случаях использовался отечественный препарат группы хлоринов е62-го поколения фотодитазин, в 14 случаях — препарат группы порфиринов аласенс. Источником облучения служил полупроводниковый лазер «Лактус-2,5». Для диагностики флюоресценции аласенса использовался микроскоп Pentero, оснащенный диагностическим светофильтром длиной волны 400 Нм. Для определения флюоресценции фотодитазина используют микроскоп Leyka OHS — 1, дооснащенный осветителем синего света длиной волны 400 Нм.

Результаты. Степень накопления фотосенсибилизатора, по нашим данным, напрямую зависит от степени злокачественности опухоли. Кроме этого плохое накопление фотосенсибилизатора отмечается в опухолях с саркоматозным компонентом, массивными участками некроза. Проведение фотодинамической терапии считается обоснованным, если удаление опухолевой ткани близко к тотальному, и должно быть направлено на перифокальную зону опухоли, что связано с низкой проникающей способностью света в ткань мозга и в ткань опухоли. Флюоресценцию фотодитазина удалось определить у 7 больных из 8 (кроме 1 больного с продолженным ростом глиосаркомы), что позволило объединить две методики: фотодиагностику и фотодинамическую терапию во время проведения одной операции. Данная методика, по-видимому, является перспективной, однако, требует дальнейшей разработки и определения параметров освещения, облучения и регистрации изображения у больных с разными видами глиальных опухолей.

Поиск этно-специфических мутаций, ассоциированных с наследственным раком молочной железы у коренных жителей Сибири

Н.В. Чердынцева¹, П.А. Гервас¹, Е.Н. Воронаева², Л.Ф. Писарева¹, И.Н. Одинцова¹, Е.В. Панферова³, В.Н. Максимов², М.И. Воевода²

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ/ СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

¹ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, Томск; ²ФГБУ «НИИ терапии» СО РАМН, Новосибирск, ³ГБОУ ДПО «Иркутская государственная медицинская академия постдипломного образования», Иркутск

У больных раком молочной железы (РМЖ) монголоидной расы (коренное население Сибири — буряты, тувинцы, хакасы, алтайцы) не найдено мутаций в гене BRCA1, встречающихся у славян, хотя более 10% выборки составили лица с признаками наследственного РМЖ/РЯ (рак яичников). Актуален поиск этно-специфичных мутаций, ассоциированных с РМЖ и РЯ.

Цель. Провести секвенирование кодирующей последовательности гена BRCA1 на выборке семей с отягощенным наследственным анамнезом по РМЖ/РЯ лиц монголоидной расы.

Материал и методы. Обследовано 2 бурятских семьи с наследственным РМЖ. ДНК выделяли из периферической крови, амплифицировали следующие экзоны гена BRCA1: 2, 5, 6, 9, 10, 11, 12, 14, 15, 16, 17, 20, 22. Секвенирование проводили на аппарате Hitachi 3500 Genetic Analyzer (Applied Biosystems). Анализ данных проводился с помощью пакета прикладных программ SeqScape v.2.7, Sequence Scanner, Vector NTI.

Результаты. При анализе последовательности 11-го экзона выявлена гетерозиготная замена у всех пациентов в положении 1455 C>T, что соответствует однонуклеотидному полиморфизму (ОНП/ SNP) rs1799949, у двух пациенток выявлена гетерозиготная точечная замена в положении 1371 A>C, не описанная в базе dbSNP. При анализе последовательности 2-го экзона во всех образцах обнаружено отличие от референсной нуклеотидной последовательности (GenBank, U14680), заключающееся в гомозиготной точечной замене в положении 150 A>C, 5' конец 2-го экзона на границе начала интрона, в базе данных dbSNP эта замена в качестве SNP не описана. Анализ последовательностей других экзонов у всех пациентов выявил гетерозиготные замены в 11-м экзоне (1684 T>C, 1985 C>T, и 2486 A>G), в 16-м экзоне (191 A>G), которые соответствуют rs16940, rs799917, rs16941, rs1799966, описанным в базе данных dbSNP. Обнаружен ряд других известных полиморфизмов у одного или двух обследованных.

Выводы. Необходимо исследование остальных экзонов гена BRCA 1 для идентификации наследственных мутаций. Работа поддержана грантом РФФИ 12-04-90830.

Оценка состояния эндометрия у пациенток больных раком молочной железы на фоне приема тамоксифена

Дзюбий Т.И.¹, Протасова А.Э.², Гайдуков С.Н.³, Раскин Г.А.⁴

¹Городская поликлиника № 109, ²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова,

³Государственный педиатрический медицинский университет, ⁴Российский научный центр радиологии и хирургических технологий (все — Санкт-Петербург)

Задача исследования: изучить возможность использования метода жидкостной цитологии (ЖЦ) и последующего иммуноцитохимического исследования (ИЦХИ) с целью дифференциальной диагностики и раннего выявления патологических процессов эндометрия на фоне приема

тамоксифена у больных раком молочной железы (РМЖ). Материалы и методы. В исследование было включено 192 больных РМЖ, получающих гормональную терапию тамоксифеном. Все больные были разделены на 3 группы: 1) 82 пациентки (42,7%) без клинических признаков патологии эндометрия; 2) 68 женщин (35,4%) с УЗ признаками гиперплазии эндометрия (ГЭ); 3) 42 больных (21,8%) с клиническими признаками патологии эндометрия. Всем больным проводились УЗИ, аспирация эндометрия, цитологическое исследование методом ЖЦ и ИЦХИ.

Результаты. По данным цитологического исследования, в 1-й группе у 44 женщин (53,6%) цитологическая картина эндометрия соответствовала норме. Воспалительные изменения (плазматические клетки) и признаки ГЭ были выявлены у 18 (21,9%) и 19 (23,1%) больных соответственно. Признаков атипической гиперплазии эндометрия (АГЭ) в данной группе не было. У одной больной — подозрение на рак эндометрия (РЭ) (1,2%). Во 2-й группе неизмененный эндометрий обнаружен у 25 женщин (36,7%), воспалительные изменения и признаки ГЭ — у 10 (14,7%) и 26 (38,2%) пациенток соответственно. Признаки АГЭ и подозрение на РЭ выявлены у 7 больных (10,2%). В 3-й группе цитологическая картина ни у одной пациентки не соответствовала норме; воспалительные изменения имелись в 4 случаях (9,5%) и ГЭ — в 27 (64,2%). АГЭ и подозрение на РЭ диагностированы у 8 и 3 больных соответственно (в сумме 26,1%). По результатам последующего ИЦХИ в нормальном эндометрии и при ГЭ выявлялась высокая экспрессия рецепторов эстрогена (ER) и прогестерона (PR), позитивный PTEN и низкий показатель Ki67. Положительная реакция на CD 138 — в случаях воспалительных изменений. АГЭ и подозрение на РЭ при ИЦХИ характеризовались низким уровнем экспрессии ER и PR, негативным PTEN, высокими показателями Ki67 и p53.

Выводы. Использование метода ЖЦ и последующего ИЦХИ эндометрия больных РМЖ на фоне приема тамоксифена целесообразно в селективном скрининге с целью дифференциальной диагностики патологических состояний эндометрия, позволяет продолжать гормональную терапию тамоксифеном.

Изменения радиочувствительности у лиц с хроническим облучением в анамнезе

Мозерова Е.Я., Важенин А.В., Шарабура Т.М.

Челябинский областной клинический онкологический диспансер, Челябинск

Задача исследования. Выявление особенностей реакций нормальных тканей на лучевую терапию с целью определения изменений радиочувствительности у онкологических больных с хроническим облучением в анамнезе.

Материалы и методы. 89 пациентов, получавших дистанционную лучевую терапию по поводу солидного локализованного или местно-распространенного рака различных локализаций, ранее подвергшихся хроническому аварийному радиационному воздействию, обусловленному производственной деятельностью ПО «Маяк», составили основную группу; 182 пациента контрольной группы предшествующему облучению не подвергались. В основной группе пациентов средняя поглощенная доза на красный костный мозг (ККМ), обусловленная хроническим аварийным воздействием, составила 0,356 Гр, медиана

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

поглощенной дозы на ККМ — 0,0576 Гр; средняя поглощенная доза на мягкие ткани составила 0,048 Гр, медиана — 0,0067 Гр.

Результаты. Не выявлено значимых различий в частоте ($p=0,958$) и тяжести ($p=0,359$) лучевых реакций в основной и контрольной группах. Частота перерывов в лечении, обусловленных лучевыми реакциями, оказалось значимо выше в основной группе ($p=0,019$). Завершенность запланированного курса лучевой терапии в основной группе была значимо ниже ($p<0,001$). В подгруппе пациентов с опухолями головы и шеи отмечено значимое усиление тяжести реакций в основной группе ($p=0,048$). При оценке гематологических показателей в процессе лучевой терапии отмечено значимое различие ($p<0,001$) в динамике относительного количества лимфоцитов: у пациентов основной группы снижение составило 40%, контрольной группы — 16%. Регрессионный анализ не выявил влияния дозы предшествующего радиационного воздействия на частоту, тяжесть лучевых реакций и динамику гематологических показателей.

Выводы. Отсутствие значимых различий и в частоте и тяжести лучевых реакций, соответствует современным радиобиологическим представлениям о ведущих факторах, влияющих на развитие лучевых реакций. Факт усиления тяжести реакций у пациентов с опухолями головы и шеи может свидетельствовать о повышении радиочувствительности рано реагирующих тканей. Различия в динамике содержания лимфоцитов в процессе лучевой терапии соответствуют ранее полученным *in vitro* данным, описывающим изменения лимфоцитарного звена гемопоэза у лиц, ранее подвергшихся хроническому радиационному воздействию.

Подкожная хирургическая коррекция постмастэктомической лимфедемы — важный метод реабилитации онкологических

Д. Б. Сидоров

ФГБУ «Федеральное бюро медико-социальной экспертизы» Министерства труда и социальной защиты России, г. Москва

Задача исследования. Основу исследования составили клинические материалы обследования и комплексного лечения 217 пациентов с постмастэктомической лимфедемой верхней конечности, которые проходили реабилитационное лечение в хирургическом экспертно-реабилитационном отделении с онкологическими койками ФГБУ ФБ МСЭ Министерства труда и социального развития РФ в 2011-12 гг.

Материал и методы. Все пациенты получали лечение диетой (субкалорийная диета с ограничением поваренной соли), медикаментозную терапию (антикоагулянтную, лимфотонизирующую, улучшающую периферическое кровообращение), физиотерапию (магнитотерапию, лазеротерапию, дозированную пневмокомпрессию, фототерапию), массаж (лимфодренажный с бандажированием), ЛФК.

В случаях развития контрактуры плечевого сустава на стороне поражения — занятия на роботизированных реабилитационных аппаратах. В 12 (5,5%) наблюдениях была выполнена подкожная хирургическая коррекция лимфедемы. Показаниями к оперативному лечению были как медицинские (плотный постоянный отек, отмечались

фиброзно-склеротические изменения кожи и подкожной клетчатки, деформация верхней конечности, ограничение подвижности в плечевом, локтевом суставе, трофические нарушения, объем отека конечности превышал 50% объема здоровой конечности, отсутствие эффекта от консервативной терапии), так и социальные факторы (снижение способности к самообслуживанию, труду, отсутствие возможности подбора одежды для выхода из помещения, психо-эмоциональное напряжение, замкнутость).

При проведении подкожной коррекции лимфедемы мы одновременно оперировали плечо и предплечье, при чем с конечности удалялось от 2500 до 3500 мл измененной подкожно-жировой клетчатки. В результате использования тумесцентного раствора с адреналином кровопотеря не превышала 200 мл.

Результаты. В срок наблюдения от 2 до 10 месяцев у всех пациентов отмечается выраженная положительная динамика — значительный регресс отека верхней конечности, уменьшение обхвата плеча и предплечья от 8 до 21 см, выраженный психо-эмоциональный подъем и улучшение социальной адаптации (групповая работа психолога, психокоррекция).

Применение секвенирования следующего поколения для выявления клинически значимых генетических нарушений при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ)

Баринов А. А., Гагарин И. М., Демидова И. А., Гриневич В. Н., Попов М. И., Махсон А. Н.

ГБУЗ Московская городская онкологическая больница № 62
Генотипирование с использованием методов секвенирования следующего поколения позволяет значительно расширить возможности поиска мутаций-двигателей онкогенеза, являющихся потенциальными мишенями для таргетной терапии или имеющих прогностическое/предиктивное значение при немелкоклеточном раке легких (НМРЛ).

Целью исследования стало изучение возможности использования готовой панели TruSeq Cancer Panel (Illumina, USA), включающей 48 генов, ассоциирующихся с канцерогенезом при различных типах опухолей, для поиска клинически значимых генетических нарушений при НМРЛ.

Материалы и методы: Были проанализированы 23 образца ДНК, выделенных из свежего операционного материала больных НМРЛ. Методом таргетного ресеквенирования двуконцевой (paired-end) библиотеки с помощью прибора Illumina Miseq было исследовано 212 локусов, соответствующих функциональным регионам кодирующей последовательности ДНК, включающим «горячие точки» представленных генов. Биоинформатический анализ проводился с помощью алгоритмов выравнивания BWA и анализа замен Somatic variant caller. К полученным вариантам были применены следующие фильтры: Quality Score больше 30 ($QS>30$), частота варианта больше 0,1 ($VariantFrequencyEmitCutoff>0.1$), глубина покрытия больше 100 ($Deep coverage >100$). Дополнительно полученные варианты были аннотированы с помощью сервиса Oncotator (<http://www.broadinstitute.org/oncotator/>) на основе базы соматических мутаций Cosmic V66 database и NCBI/dSNP.

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Результаты. Генетический профиль был составлен для 22/23 (95.65%) случаев, со средним покрытием x5722 на образец. Общее количество выявленных генетических вариантов (точечные замены, делеции, инсерции) составило 526, в среднем 25 (17-31) на образец. Из общего пула вариантов 33 были аннотированы по базе Cosmic Sanger Institute как потенциально онкогенные соматические мутации. Наиболее часто выявлялись мутации генов TP53 (10), KIT (6), EGFR (4), KRAS (4), MET (4), обнаружено по одному случаю мутаций в генах FGFR3, PTEN, JAK3, STK11, FBXW7. Мутации в генах EGFR и KRAS во всех случаях были подтверждены прямым секвенированием по Сэнгеру. Среднее количество потенциально клинически значимых мутаций составило 1,8 на образец (0-6). Было обнаружено 3 неизвестных ранее варианта, не содержащихся в базах dSNP и Cosmic, представляющих точечные замены в генах STK11, ATM и RB1.

Выводы: Метод таргетного ресеквенирования с использованием готовых панелей генов, ассоциированных с канцерогенезом, может быть успешно использован для выявления клинически значимых онкогенных мутаций, однако, необходима адаптация используемых панелей для клинического применения.

Протеолитическая регуляция экспрессии транскрипционных и ростовых факторов в ткани злокачественных новообразований

Л.В. Спирина, И.В. Кондакова, Е.Л. Чойнзонов, Л.А. Коломиец, А.Л. Чернышова, Е.А. Усынин
Научно-исследовательский институт онкологии Сибирского отделения РАМН, г. Томск

Задача исследования. Изучение связи активности протеасом, кальпаинов и содержание металлопротеиназы RAPP-A с экспрессией ростовых и транскрипционных факторов в различных злокачественных новообразованиях.

Материал и методы исследования. В исследование были включены образцы ткани почечноклеточного рака (РП), рака эндометрия (РЭ), плоскоклеточных карцином головы и шеи (ПКГШ) и рака мочевого пузыря (РМП). Активность протеасом и кальпаинов определялась флуориметрическим методом. Содержание транскрипционных факторов NF-kB p50 и p65, HIF-1a, ростовых факторов VEGF, ИФР-I и металлопротеиназы RAPP-A в ткани опухоли исследовано с помощью твердофазного иммуноферментного анализа.

Результаты. В тканях РП и РЭ выявлены корреляционные связи протеасом с содержанием транскрипционных и ростовых факторов. Так, низкая активность 26S протеасом в ткани рака почки связана с нарушением деградации транскрипционного фактора HIF-1 и увеличением продукции ростового фактора VEGF. Активность 20S протеасом при РП связана с экспрессией транскрипционного фактора NF-kB p50. В ткани РЭ экспрессия HIF-1 и ИФР-I также находится под контролем протеасом. Содержание ИФР-I в ткани опухоли регулируется по NF-kB-зависимому механизму. Для металлопротеиназы RAPP-A показана корреляционная связь с HIF-1 и с фактором роста эндотелия сосудов VEGF. В тканях ПКГШ и РМП наблюдались связи кальпаинов и протеасом с транскрипционными факторами, главным образом, NF-kB p50. Выявлено, что при РМП разрушение ядерного фактора HIF-1, связанного с кон-

тролем продукции ростового фактора VEGF, происходит при участии кальпаинов.

Выводы. Развитие РП и РЭ связано с регуляцией протеасомами содержания ядерных факторов и опосредованно этим изменением значимых факторов роста. В ткани РЭ, по-видимому, регуляция содержания ростовых факторов связана с металлопротеиназой RAPP-A. В ткани ПКГШ и РМП протеолитическая регуляция экспрессии транскрипционных факторов осуществляется как протеасомами, так и кальпаинами.

Молекулярно-генетическая диагностика изменений слизистой культы желудка у больных, перенесших его резекцию

Чекунова Н.В.¹, Хоробрых Т.В.¹, Немцова М.В.^{1,2}

¹ГОУ ВПО ПМГМУ им. И.М. Сеченова, Москва, Россия

²ГБУ Медико-генетический научный Центр РАМН, Москва, Россия

Задача исследования: Исследовать связь аномального метилирования генов CDH1, RASSF1A, MLH1, N33, DAPK, RUNX3 с основными клиническими показателями и морфологическими характеристиками у больных, перенесших резекцию желудка по поводу рака для прогнозирования генерализации опухолевого процесса и развития рецидива заболевания.

Материал и методы: Аномальное метилирование генов CDH1, RASSF1A, MLH1, N33, DAPK, RUNX3 исследовали в послеоперационных биоптатах слизистой культы желудка, полученных при ЭГДС, методом МЧ-ПЦР и МС-ПЦР, у 40 ранее оперированных больных. Больные наблюдались в клинике факультетской хирургии имени Н.Н. Бурденко в течение двухлетнего срока после операции. Материал для исследования получали через 6-12 месяцев после операции, морфологический анализ подтвердил отсутствие в биоптатах опухолевых клеток. Гены, выбранные для анализа, являются опухолевыми супрессорами, непосредственно влияют на сдерживание опухолевого роста. Их инактивация в результате аномального метилирования характерна для различных видов опухолей, не выявляется при развитии воспалительных заболеваний.

Результаты: Аномальное метилирование генов RASSF1A, MLH1, DAPK в биоптатах культы желудка не выявлено, а генов N33, CDH1 и RUNX3 выявлено в 9 из 40 образцов. Определено, что наличие аномального метилирования генов в биоптатах достоверно связано с генерализацией опухолевого процесса ($p=0,029$), и является маркером негативного прогноза у наблюдаемых больных, оперированных по поводу рака желудка. За время наблюдения рецидива в культу желудка у больных выявлено не было, однако, в группе с наличием метилирования в биоптатах риск рецидивирования остается высоким. Определение метилирования генов в материале, полученном при ЭГДС, может в дальнейшем иметь практическое применение для прогнозирования развития генерализации процесса и рецидива заболевания.

Выводы: Использование молекулярно-генетических клинических маркеров может являться дополнительным фактором прогноза заболевания в послеоперационном периоде у больных, оперированных по поводу рака желудка.

Сочетание декомпенсированного стеноза выходного отдела желудка и механической желтухи опухолевого генеза — две проблемы один дренаж

Земляной В. П., Иванов А. С., Драч Л. Л., Мурадов Г. Г.
СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург

С 2006 по 2012 годы в клинике наблюдалось 196 больных с механической желтухой опухолевого генеза (58,1% — рак поджелудочной железы, 19,7% — холангиоцеллюлярный рак, 11,6% — метастазы в печёчно-двенадцатиперстную связку, 7,1% рак желчного пузыря и 3,5% рак большого дуоденального сосочка). У 22 больных наблюдалось сочетание механической желтухи с декомпенсированным стенозом выходного отдела желудка и двенадцатиперстной кишки различной природы (прорастание и сдавление опухолью головки поджелудочной железы, рак выходного отдела желудка с метастазами в печёчно-двенадцатиперстную связку). Тяжесть состояния таких больных определяется не только печёчной недостаточностью, но и выраженными белковыми и электролитными нарушениями. В 2006 году нами был получен патент на полезную модель катетера для наружно-внутреннего дренирования желчных путей (№ 60864 от 13.06.2006), который позволяет одновременно производить как декомпрессию желчных путей с целью купирования механической желтухи, так и создаёт канал для доставки смесей для энтерального питания в нижне-горизонтальную ветвь двенадцатиперстной кишки. Катетер представляет собой двухпросветную трубку. Один канал имеет отверстия на протяжении части дренажа, располагающейся как в холедохе, так и в двенадцатиперстной кишке, что обеспечивает поступление желчи в двенадцатиперстную кишку. Второй канал имеет отверстия только на уровне просвета кишки — данный канал используется для энтерального питания. Диаметр катетера 12-14 Fr.. Диаметр канала для введения питательных смесей достаточен для возможности введения через него современных жидких смесей для энтерального питания. Использование катетера предложенной конструкции позволило адекватно подготовить 18 больных к паллиативным операциям, а 4-х больных к панкреатодуоденальной резекции. Через 7-10 дней после установки дренажа, в зависимости от тяжести предшествующих изменений, у больных происходила нормализация биохимических показателей. Летальных случаев в раннем послеоперационном периоде в этой тяжёлой группе больных не было. Таким образом, предложенная конструкция транспечёчного дренажа позволяет у больных с сочетанием механической желтухи и декомпенсированного стеноза выходного отдела желудка из одного доступа обеспечивать дренирование желчных путей и адекватное энтеральное питание.

Экономические преимущества превентивного турникета перед протективной колостомой при резекциях прямой кишки

Э. А. Каливо, М. Х. Фридман

ГБУЗ «Санкт-Петербургский городской клинический онкологический диспансер»

г. Санкт-Петербург, Россия

Низкие передние резекции прямой кишки практически всегда заканчиваются формированием протективной трансверзо (илео-) стомы с целью отключения прямоки-

шечного анастомоза от пассажа кишечного содержимого (в среднем на 2 месяца). В случае несостоятельности анастомоза, хорошо ушитая тазовая брюшина, а так же адекватно дренированное пресакральное пространство и протективная колостома позволяют не прибегать к релапаротомии и разобщению анастомоза. Однако, анализируя фактическое соотношение частоты развития несостоятельности прямокишечного анастомоза к количеству сформированных протективных колостом, мы увидели, что в 80% случаев протективная колостома была сформирована напрасно. В связи с этим, у ряда больных мы предложили изменить подход к необходимости протективной колостомы. Если позволяют анатомо-конституциональные особенности пациента (отсутствие ожирения, мобильная поперечно-ободочная кишка), надёжно ушита тазовая брюшина, адекватно дренировано пресакральное пространство и полость малого таза, то мы не накладываем колостому, а ходимся формированием т. н. превентивного турникета.

Суть метода: в ср/3 поперечно-ободочная кишка мобилизуется от большого сальника и желудочно-ободочной связки так, как это надо для протективной трансверзостомы. Под кишку заводится тонкий латексный или полихлорвиниловый турникет. Проверяется мобильность кишки путем ее тракции через лапаротомную рану за турникет и кишка возвращается в брюшную полость. Оба конца турникета выводятся между швов лапаротомной раны наружу. В случае неосложненного послеоперационного периода турникет свободно извлекается на 8-10 суток. При появлении признаков несостоятельности анастомоза снимаем 5 швов с кожи и апоневроза и вытягиваем петлю поперечно-ободочной кишки за турникет, меняем его на накожный ретрактор, надёжно фиксирующим колостому в ране. Лечение самой несостоятельности занимает около 2 недель. За это время колостомы надёжно срастается с передней брюшной стенкой, что позволяет убрать накожный ретрактор, рассечь заднюю стенку колостомы и получить полноценную двустольную колостому, отграничивающую прямокишечный анастомоз от кишечного содержимого. Таким образом мы избегаем «напрасных» колостом, формирование которых приводит к значительным материальным затратам.

Так, на примере 1 стомированного больного, выглядят материальные потери за 2 месяца:

- обеспечение средствами ухода (калоприемники, защитные пасты и т. п.) — 15 094 р.
- прием пациента стома-терапевтом и специалистами поликлиники — 3 410 р.
- выплаты по листу временной нетрудоспособности — 23 000 р.
- расходы на повторную госпитализацию и оперативное лечение — 38 273 р.

Т.о. сумма немотивированных затрат может составить 79 777 рублей

Выводы. 1. Количество сформированных протективных коло (илео) стом в 4 раза превышает число развившихся несостоятельств прямокишечных анастомозов.

2. Формирование отсроченной колостомы с использованием превентивного турникета помогает просто и эффективно лечить пациентов непосредственно по факту возникновения осложнения. 3. Методика «превентивного турникета» позволяет добиться значимого экономического эффекта и улучшения социальной реабилитации онкологических пациентов.

ПУБЛИКАЦИИ

Содержание

ГЕМОБЛАСТОЗЫ	134
КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК	135
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	140
МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ	142
ОНКОУРОЛОГИЯ	143
ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ.....	146
ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ	148
ОПУХОЛИ ЖКТ (КРОМЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА)	151
ОПУХОЛИ КОСТЕЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ.	156
ОРГАНИЗАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ	157
ПЕРВИЧНЫЕ ОПУХОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА.....	161
РАК ЛЕГКОГО	163
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	165
СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ	172
ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	177
ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕВЕНЦИОННАЯ РАДИЛОГИЯ.....	182

Аспекты клинического использования позитронно-эмиссионной томографии у больных лимфомой Ходжкина — взгляд радиолога

О. В. Мухоморова, И. П. Асланиди, Т. А. Катункина
ФГБУ «Научный центр сердечно-сосудистой хирургии им. А. Н. Бакулева» РАМН, Москва

Задача исследования. Изучить возможности эффективного использования позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -ФДГ (ПЭТ) у больных лимфомой Ходжкина (ЛХ).

Материал и методы. Проанализированы результаты научных исследований последних лет о применении ПЭТ у больных ЛХ на различных этапах диагностики и лечения.

Результаты. ПЭТ — это современный метод метаболической визуализации. Метод имеет целый ряд особенностей, учет которых обеспечивает высокую точность диагностической информации. У больных ЛХ в настоящее время ПЭТ стала неотъемлемой частью диагностического алгоритма при определении стадии заболевания, оценке эффективности лечения, при диагностике полноты ремиссии и рестадировании. Точность ПЭТ в указанных направлениях диагностики у больных ЛХ существенно превосходит точность других традиционно используемых методов, таких как рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография, ультразвуковое сканирование, трепанобиопсия костного мозга, сцинтиграфия скелета и сцинтиграфия с ^{67}Ga -цитратом. Поэтому возникает вопрос целесообразности и последовательности применения различных методов диагностики на определенных этапах лечения и наблюдения за больными ЛХ.

Выводы. Результаты ПЭТ у больных ЛХ имеют важное клиническое значение для выбора правильной лечебной тактики и определения прогноза заболевания. Знание преимуществ и потенциальных ограничений ПЭТ позволяет повысить эффективность использования метода в широкой клинической практике.

Эффективность программ ABVD, BEACOPP-базовый у первичных пациентов лимфомой ходжкина с неблагоприятным прогнозом

Л. В. Филатова, М. Л. Гершанович, А. А. Плотникова, Т. Ю. Семиглазова

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

Задача исследования. Сравнение эффективности и токсичности стандартных программ полихимиотерапии (ПХТ) первой линии по схемам ABVD и BEACOPP-базовый у первичных пациентов лимфомой Ходжкина (ЛХ) с неблагоприятным прогнозом.

Материал и методы. За период с 1990 по 2007 гг. в НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова пролечено 149 первичных пациентов ЛХ II (МТИ — медиастинально-торакальный индекс $>0,33$) и IV стадиями с неблагоприятным прогнозом. Средний возраст пациентов составил 34 года (16–74 лет); соотношение по полу равнялось 1,1:1. ПХТ (6–8 циклов) по схеме ABVD проведена 86 пациентам (с IAB стадией 42 пациентам, IVAB стадией — 44 пациен-

там), BEACOPP-базовый — 63 пациентам (с IAB стадией 29 пациентам, IVAB стадией — 34 пациентам). Лучевая терапия (ЛТ) после режима ABVD проведена 64 пациентам (74%), BEACOPP-базовый — 45 пациентам (71%). ПХТ применялась 40 пациентам (27%).

Результаты. При проведении режима ABVD частота полных ремиссий (ПР), 5- и 10-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ), общая выживаемость (ОВ) составили 76%, 78%, 83% и 68%, BEACOPP-базовый — 73%, 97%, 85% и 82% соответственно. Частота ПР не имела статистически значимых различий и не зависела от стадии ЛХ ($p>0,05$). Медиана продолжительности ПР для режима ABVD составила 70+мес. (35–123+мес.), BEACOPP-базовый — 111,5+мес. (39–132+мес.), $p=0,9$. При выполнении программы BEACOPP-базовый выявлены более высокие показатели БРВ по сравнению с ABVD ($p=0,01$). Программы ABVD и BEACOPP-базовый не имели различий по показателям ОВ ($p=0,11$). Частота первично-рефрактерных форм ЛХ не зависела от проведенных режимов ПХТ. Статистически значимо реже рецидивы наблюдались при проведении режима BEACOPP-базовый по сравнению с ABVD ($p=0,01$). На фоне применения программы BEACOPP-базовый нейтропении III–IV степени выявлялись у 32%, ABVD — у 16% ($p=0,0004$).

Выводы. Показатели 5- и 10-летней БРВ у первичных пациентов ЛХ II/IVAB с неблагоприятным прогнозом статистически значимо выше при использовании программы BEACOPP-базовый по сравнению с ABVD (97% против 78%, $p=0,01$). По показателям 5- и 10-летней ОВ режим BEACOPP-базовый не отличается от ABVD (85% и 82% против 83% и 68%, $p=0,11$), но сопровождается более выраженной обратимой гематологической токсичностью ($p=0,0004$).

Сравнительное исследование биоаналога ритуксимаба у больных индолентной лимфомой.**Результаты промежуточного анализа**

Чубенко В. А.

ФГУ «НИИ онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства РФ, г. Санкт-Петербург

Задача исследования: установить отсутствие различий в фармакодинамике, фармакокинетике, эффективности и безопасности биоаналога ритуксимаба BCD-020 при использовании в режиме монотерапии у больных CD20-положительной неходжкинской лимфомой низкой степени злокачественности по сравнению с препаратом Мабтера®.

Материалы и методы. В исследование были включены больные с диагнозом фолликулярной неходжкинской лимфомы II–IV стадии (Ann Arbor), I–II степени дифференцировки, или лимфомы маргинальной зоны селезенки, не получавшие ранее терапии либо рефрактерные или резистентные к ней. Больные были рандомизированы на 2 группы в соотношении «1:1»: пациенты основной группы получали препарат BCD-020 в дозе 375 мг/м² в день 1, 8, 15 и 22, пациенты группы сравнения — препарат Мабтера® по аналогичной схеме. Оценка эффекта проводилась на 50 день.

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

Результаты. Проанализированы данные 60 включенных больных. Установлено, что однократная инфузия препарата BCD-020 вызывает полную и стойкую деплецию CD20-положительных лимфоцитов периферической крови уже через 24 часа введения препарата. Сроки развития деплеции и ее глубина в группах не различались. Исследование концентрации ритуксимаба и Мабтеры® не выявило значимых различий показателей AUC0–168, AUC0-inf, C_{max}, C_{max}/AUC0-168ч, C_{max}/AUC0-inf. Частичный регресс зарегистрирован у 46,42% больных в группе ритуксимаба и у 41,38% в группе Мабтеры®, стабилизация — у 46,42% и 55,17% больных, соответственно ($p=0,599$). Ни в одной группе не был достигнут полный регресс опухоли. Прогрессирование заболевания было зарегистрировано в 7,14% (2) случаев в группе ритуксимаба и 3,44% (1) в группе Мабтеры® ($p=1,00$). Токсичность исследуемых препаратов не различалась: в большинстве случаев нежелательные явления были клинически незначимы (1-2 степень по СТСАЕ v.4.03). Летальных исходов и случаев развития непредвиденных побочных реакций зарегистрировано не было.

Выводы. Биологическое действие, фармакокинетика, эффективность и безопасность препарата BCD-020 и Мабтеры® при применении в режиме монотерапии у больных индолентной CD20-положительной неходжкинской лимфомой эквивалентны.

Российское многоцентровое наблюдательное исследование пациентов получавших адъювантной химиотерапии рака толстой кишки III стадии (escape)

¹Емельянов Д. Е., ²Королева И. А., ³Антимоник Н. Ю.

¹Свердловский областной онкологический диспансер, г. Свердловск

²Самарский областной онкологический диспансер, г. Самара

³Городской онкологический диспансер, г. Санкт-Петербург

Цель: в России подходы к адъювантной химиотерапии рака толстой кишки отличаются в разных центрах. Данное наблюдательное исследование по заболеванию был предназначен для отслеживания и анализа данных о терапии рака толстой кишки, полученных в России в условиях реальной клинической практики.

Пациенты и методы: основной целью было получение четкого представления об адъювантной терапии рака толстой кишки III стадии в России (наиболее широко используемые режимы, причины их выбора и лица, принимающие решение (хирург/клинический онколог)). Дополнительные цели включали анализ эпидемиологических данных, процесса диагностики и планирования терапии. Изначально было запланировано включить 500 пациентов. Критериями включения служили морфологический подтвержденный рак толстой кишки III стадии у мужчин и женщин в возрасте ≥ 18 лет, у которых запланирована адъювантная химиотерапия. Нежелательные явления во время исследования не отслеживались.

Результаты: исследование было закрыто досрочно в связи с медленным набором и низким количеством включенных пациентов. В период с февраля 2008 года по июнь 2009 года было включено 290 пациентов из 16 центров. Наиболее распространенной локализацией опухоли была

сигмовидная кишка (у 131 (45,2%) пациента). Медиана количества иссеченных лимфатических узлов составила 10 (диапазон 0-21). Только у 57 (19,7%) пациентов было иссечено ≥ 13 лимфатических узлов. Из 226 пациентов, у которых имелись данные об опухолевом росте в краях резецированной ткани, в 4 случаях (1,4%) были получены положительные результаты при исследовании краев резецированной ткани. У 23 (7,9%) пациентов была выявлена инвазия опухоли в сосуды. У 284 (97,9%) пациентов была диагностирована аденокарцинома. У 269 (92,7%) пациентов была проведена адъювантная химиотерапия. Из них, 63 (26,8%) пациента получали терапию на основе оксалиплатина. Среди режимов не на основе оксалиплатина чаще всего применялся режим клиники Майо (у 168 пациентов). Полученные данные свидетельствуют о том что, при планировании терапии, факторы такие как, доступность препарата через систем лекарственных обеспечения или его наличие в клинике рассматривались как наименее важными. В то же время, при планировании терапии большее значение придавалось национальным и местным стандартам. План адъювантной терапии не был составлен до операции ни у одного из пациентов. Основную роль в планировании терапии играли химиотерапевты (75,2%). После адъювантной терапии остались в живых и не имели рецидивов 270 из 290 (93,1%) пациентов; у 8 из 290 (2,8%) пациентов было зарегистрировано прогрессирование заболевания. Во время исследования один пациент умер от перитонита, который развился как осложнение недостаточности анастомоза.

Выводы: данное наблюдательное исследование по заболеванию позволило получить информативные данные об адъювантной химиотерапии рака толстой кишки в реальной клинической практике в России. Полученные данные свидетельствуют о существующих различиях в подходах к терапии, используемых в различных центрах. В то же время, было отмечено, что руководства по терапии (местные/национальные) определенно играют критическую роль при планировании терапии, вне зависимости от того, компенсируются ли расходы на приобретение препаратов. Эффективные национальные руководства по терапии могут косвенным образом способствовать унификации подходов к адъювантной терапии рака толстой кишки среди российских врачей.

Применение оксалиплатина в качестве адъювантной терапии рака толстой кишки: объединенные данные российских многоцентровых наблюдательных исследований REACT и REACT-2

¹Усова Л. Л., ²Клещев Е. О., ³Захарова Л. А.

¹Областной онкологический диспансер, г. Вологда

²Поликлиника центральной районной больницы, г. Химки

³Центральная районная больница, г. Электросталь

Обоснование: данные наблюдательные исследования были инициированы с целью наблюдения применения оксалиплатина (Элоксатин®) в качестве адъювантной химиотерапии у пациентов с раком толстой кишки, в комбинации с 5-фторурацилом, поскольку данные о применении оксалиплатина ограничено в условиях реальной клинической практики.

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

Пациенты и методы: изначально было запланировано включить 600 пациентов (300 пациентов в наблюдательное исследование REACT и 300 пациентов в REACT2). Основной целью обоих исследований было наблюдение применения препарата в составе химиотерапии на основе оксалиплатина. Дополнительные цели включали оценку эффективности применявшейся терапии, типов использовавшихся режимов, безопасности, 3- и 5-летней безрецидивной выживаемости и общей выживаемости. Критериями включения служили морфологический подтверждённый рак толстой кишки III стадии (стадии C по классификации Дьюка) у пациентов в возрасте старше 18 лет, у которых запланирована адъювантная терапия на основе оксалиплатина. Все нежелательные явления были классифицированы в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака США (NCI-CTCAE), версия 3.0. Максимальная продолжительность терапии составила 6 месяцев. Выбор режима осуществлялся по усмотрению врача.

Результаты: исследование было закрыто досрочно в связи с медленным набором и низким количеством включенных пациентов. В период с апреля 2008 по январь 2011 года 73 пациента были включены в исследование REACT, а в период с марта 2010 по октябрь 2011 года 150 пациентов были включены в исследование REACT2, при этом общее количество пациентов, включенных в России в 31 центре, составило 223 человека. В этом исследовании чаще всего использовались режимы FOLFOX-4 (69,5%) и XELOX (26,5%). Медиана (мин — макс) количества полученных циклов в обеих группах составила 8 (2-12). Терапия была завершена, как планировалось, у 135 из 223 (60,5%) пациентов. Основными причинами прекращения терапии в режиме FOLFOX-4 были прогрессирование заболевания и токсичность у 5 из 155 (3,2%) и у 1 из 155 (0,6%) пациентов соответственно. Прогрессирование заболевания было зарегистрировано у 7 из 223 (3,1%) пациентов (все пациенты были из группы с применением режима FOLFOX-4), случаев смерти пациентов зафиксировано не было. Гематологические нежелательные явления преимущественно регистрировались у пациентов из группы с применением режима FOLFOX-4 (у 12 из 223 пациентов, 5,4%). У 5 из 155 (3,2%) пациентов была зарегистрирована нейтропения 2-3 степени; у 3 из 155 (1,9%) пациентов — анемия 2 степени; у 2 из 155 (1,3%) пациентов — тромбоцитопения 2 степени. Периферическая нейропатия 1-2 степени была зарегистрирована у 10 из 223 (4,5%) пациентов. Отсрочка терапии преимущественно была связана с гематологическими нежелательными явлениями (у 8 из 223 (3,6%) пациентов). Из 24 зарегистрированных случаев задержки терапии, 18 случаев были зарегистрированы в группе с применением режима FOLFOX-4. В связи с отсутствием данных на момент завершения первого года после химиотерапии и запланированного периода наблюдения (до 5 лет), данные о выживаемости получены не были.

Выводы: составленный в условиях реальной клинической практики данные наблюдательные исследования по адъювантной терапии рака толстой кишки с включением оксалиплатин-содержащей терапии позволил получить информативные данные у российских пациентов. Режимы FOLFOX-4 и XELOX являются наиболее предпочтительными режимами адъювантной терапии рака тол-

стой кишки в России. Более того, эти объединенные исследования свидетельствуют об управляемой токсичности режимов на основе оксалиплатина.

Алгоритм оказания экстренной медицинской помощи больным с колоректальным раком, осложнённым кишечным кровотечением

А.А. Трушин, А.А. Захаренко, О.В. Бабков, Д.А. Суров, Б.Г. Безмозгин, О.А. Тен

ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», отделение колопроктологии, Санкт-Петербург, Россия.

Введение. Кишечное кровотечение, как осложнение колоректального рака отмечено у 26,8% больных.

Материал и методы. В зависимости от применения разработанных лечебно-диагностических алгоритмов (ЛДА) образовалось 2 группы больных: контрольная — 76 пациентов, проходившие лечение в 2007-2008 годах и которым не применялись разработанные ЛДА, и основная — 68 пациента, госпитализированные в 2009-2010 годах и лечение которых осуществлялась по разработанным ЛДА.

Результаты проведённого исследования показали, что больных с тяжёлым кишечным кровотечением и неэффективными консервативными мероприятиями, которым потребовалось выполнение экстренной операции, не было. Большую часть — 66% (n=50) составили пациенты с анамнестическим кишечным кровотечением и лёгкой степенью кровопотери. После подтверждения диагноза и коррекции анемии, больные этой группы были направлены для планового лечения в специализированные онкологические стационары. Сдержанный подход к расширению оперативной активности обусловлен преобладанием рака прямой кишки в структуре локализации первичной опухоли — 72% (n=36). Современный подход к лечению рака прямой кишки предполагает оказание высокоспециализированной медицинской помощи, которая недоступна большинству неотложных стационаров. Показанием к операции должны являться рецидивы кровотечения в стационаре и эндоскопические признаки высокого риска кровотечения на фоне многократных анамнестических рецидивов и тяжёлой степени кровопотери при поступлении. В нашем исследовании таких больных оказалось 26 (34%). Все они были оперированы в отсроченном порядке после предоперационной подготовки, включающей разработанный комплекс гемостатических и инфузионно-трансфузионных мероприятий. Как в контрольной, так и в основной группах отмечен высокий процент радикальных вмешательств — 76,2% и 80,8% соответственно (p≥0,05). Количество одноэтапных операций значительно увеличилось в основной группе больных и составило 84,6%, по сравнению с 59,5% в контрольной (p<0,05). Высокий уровень осложнений и летальности, в которых ведущую роль занимает декомпенсация сердечно-сосудистой системы, связан с неадекватной консервативной терапией и предоперационной подготовкой. Несвоевременная коррекция постгеморрагической анемии у пациентов пожилого и старческого возраста с тяжёлой сопутствующей патологией неизбежно приводит к гемической гипоксии и декомпенсации хронической сердечной недостаточности. Это подтверждают 6 летальных исходов (12%) у неоперированных больных, без признаков рецидива кровотечения.

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

Выводы. Предложенный ЛДА позволил снизить уровень послеоперационных осложнений с 21,4% до 15,4%, а послеоперационную летальность с 19% до 11,5% ($p < 0,05$). Отдаленная выживаемость прослежена у пациентов обеих групп после радикальных оперативных вмешательств в течение 2 лет. В основной группе больных уровень общей 2-летней выживаемости оказался достоверно выше, чем в контрольной (73,6% и 59,2%) ($p < 0,05$).

Нуклеофозмин как фактор прогноза и метастатического потенциала при колоректальном раке

Н. Т. Райхлин, И. А. Букаева, Е. А. Смирнова, М. А. Шабанов, Б. Е. Полоцкий,

Б. Б. Ахметов, Н. А. Козлов, А. А. Антеев

ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, Москва

Задача исследования. Изучение особенностей экспрессии белка нуклеофозмина, являющегося маркером интенсивности опухолевого роста, в клетках колоректального рака (КРР) с наличием метастазов в легких, но с разным клиническим течением.

Материал и методы. Изучено 16 КРР, среди которых 10 опухолей были с неблагоприятным прогнозом (1-я группа) и 6 опухолей с благоприятным прогнозом (2-я группа). Для определения прогноза учитывали наличие или отсутствие метастазов в момент постановки первичного диагноза, время их появления, количество метастазов в легких, продолжительность жизни после первичной диагностики и после обнаружения метастазов. Экспрессию нуклеофозмина изучали с помощью иммуногистохимического метода, используя специфические моноклональные антитела.

Результаты. Экспрессия нуклеофозмина наблюдалась в клетках обеих групп первичных опухолей и их метастазов, при этом наиболее высокая экспрессия зарегистрирована в клетках опухолей с неблагоприятным прогнозом. В этой группе первичных КРР высокая иммунореактивность наблюдалась в 85-100% клеток, в то время как в 75-80% клеток второй группы КРР преобладала умеренная иммунореактивность. В большинстве случаев (81,3%) между уровнем экспрессии нуклеофозмина в клетках первичных опухолей и их метастазов имелась прямая корреляция.

Выводы. Показано, что интенсивность экспрессии нуклеофозмина в клетках КРР ассоциирована со степенью злокачественности этих опухолей и может быть фактором прогноза их клинического течения. Известно, что онкогенный потенциал нуклеофозмина реализуется через механизмы активации клеточной пролиферации, торможения апоптоза, усиления миграционных и инвазивных свойств опухолевых клеток, а также повышения их метастатического потенциала. Регистрируемая повышенная экспрессия нуклеофозмина в клетках метастазов КРР усиливает их пролиферативную и антиапоптотическую активность, а также стимулирует синтез рибосом и белков, необходимых для роста клеток, способствуя таким образом их выживанию и размножению в новых условиях микроокружения. Таким образом, нуклеофозмин является не только фактором прогноза КРР, но также может быть молекулярным маркером его метастатического потенциала.

Химическая модуляция эндогенной флюоресценции опухоли при колоректальном раке

А. З. Альмяшев

ФГБУ ВПО «Мордовский госуниверситет им. Н. П. Огарева», Саранск

Задача исследования. Флюоресцентная или фотодинамическая диагностика (ФДД) и фотодинамическая терапия (ФДТ) являются одними из новых терапевтических опций в оценке степени распространения колоректального рака (КРР) и выбора оптимальной схемы лечения. Активированный светом определенной длины волны внешнего излучения экзогенный или эндогенный фотосенсибилизатор и его метаболиты приводят к «инфаркту» опухоли за счет 1) индукции апоптоза и повреждения ДНК опухолевой клетки; 2) гемодинамической дисфункции: эндотелиальный коллапс ангио (васкуло) генеза, тепловой ишемии и ишемической реперфузии.

Целью нашей работы служила оценка возможности выявления очагов предрака и раннего КРР, перитонеальной диссеминации при внутрипросветном (внутрибрюшинном) топическом использовании 5-аминолевулиновой кислоты (АЛК) — *in situ* конвертирующейся в эндогенный фотоактивный порфирина, прекурсор гема, который служит основой разработки методов АЛК-ФДД и АЛК-ФДТ в клинике.

Материал и методы. У 10 пациентов с КРР, находившихся на обследовании и лечении в ГБУЗ Республики Мордовия РОД, использован отечественный фотосенсибилизатор «Аласенс» ФГУ РФ «ГНЦ НИОПИК» в виде 1,5% — 3% раствора за 2-4 часа до операции или видеоколоноскопии (в виде клизмы) или внутрибрюшинно до видеолапароскопии 100-150 мл. АЛК-ФДД проводили на отечественном спектрометре «LESA-7» ЗАО «БИОСПЕК» (Москва).

Результаты. АЛК-ФДД позволяет оценить степень внутрипросветного (внутриполостного) распространения опухоли (границы, размеры и число очагов). Осложнений, световой токсичности не получено. Флюоресцентная видеолапароскопия требует специальной комплектации (светофильтр).

Выводы. Детекция очагов тяжелой дисплазии, воспаления и раннего КРР, оккультных перитонеальных имплантов позволяет провести прицельно «оптическую биопсию», АЛК-ФДТ требует дальнейших исследований.

Различия в диагностической ценности ифа тест-систем для выявления скрытой крови в кале при колоректальном раке

Е. В. Зенкина, Н. С. Сергеева, Н. В. Маршуткина

ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена МЗ РФ», Москва, Россия

Введение. Высокая заболеваемость и смертность от колоректального рака (КРР) обуславливают важность активного выявления данного заболевания. Доказано, что биохимические тесты для выявления скрытой крови в кале (гемокульт-тесты) пригодны для активного выявления КРР. Однако низкая специфичность и необходимость длительной подготовки к анализу ограничивают их применение в клинической практике. Поиски лабораторных подходов, лишенных этих недостатков, привели к разработке качественных (экспресс) и количественных

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

иммуноферментных анализов (ИФА) для выявления гемоглобина в кале. Недавно стандартизировали название таких тестов: FIT-fecal immunochemical test. Существенным отличием FIT от биохимических является использование антител, специфичных к гемоглобину человека и комплексу гемоглобина человека с гаптоглобином (hHb/Hp) — глобулином плазмы крови, с высокой аффинностью связывающим свободный гемоглобин плазмы крови человека. Предполагалось, что комплекс hHb/Hp (в отличие от hHb) будет более устойчив к действию пищеварительных протеолитических ферментов и, следовательно, сможет выявлять гемоглобин при кровотечениях не только из нижних, но и из верхних отделов желудочно-кишечного тракта.

Задача исследования. Выявить различия в чувствительности трех тест-систем, определяющих скрытую кровь в кале при колоректальном раке (КРР).

Материалы и методы. Содержание hHb было исследовано тремя разными методами: 2-мя количественными (твердофазным-«Hb ELISA Kit» (Immundiagnostik AG, Germany) и автоматизированным-«SentiFOB» Analyser (Sentinel Diagnostics, Italy) ИФА), качественным «FOB One Step Occult Blood Test» (ACON, USA) (тест-кассета), а также hHb/Hp (твердофазный ИФА-«Hb/Hp-Complex ELISA Kit» (Immundiagnostik AG, Germany)) в образцах кала 140 первичных больных КРР, 94 больных раком желудка (РЖ) и 71 донора. Использованы дискриминационные уровни (ДУ): hHb — 2,0 мкг/мл, hHb/Hp — 0,5 мкг/мл и 0,1 мкг/мл для «SentiFOB» Analyser.

Результаты. При проведении твердофазного ИФА «Hb ELISA Kit» доля случаев превышения ДУ у больных КРР, РЖ и доноров была отмечена в 89,6% (121/135); 49,5% (46/93) и 4,2% (3/71) случаев соответственно. Частота превышения порогового значения для hHb/Hp-«Hb/Hp-Complex ELISA Kit» в том же порядке составила: 87,9% (123/140), 41,5% (39/94) и 1,4% (1/71), а при проведении качественного «FOB One Step Occult Blood Test» — 82,5% (33/40), 10,1% (7/69) и (0/23). При использовании же автоматизированного оборудования «SentiFOB» Analyser, было выявлено 66,7% (8/12) превышений ДУ при КРР, 13,2% (5/38) при РЖ и 100% (0/11) у доноров.

Выводы. Наибольшей диагностической чувствительностью (89,6%) в отношении КРР, по представленным данным, обладает тест-система «Hb ELISA Kit» при специфичности (относительно доноров) 95,8%. Чуть меньше чувствительность у «Hb/Hp-Complex ELISA Kit» — 87,9% при 98,6% специфичности. Автоматизированная «SentiFOB» Analyser показала сходные результаты с количественным методом «FOB One Step Occult Blood Test» у всех категорий обследованных, причем оба метода продемонстрировали практически 100% специфичность.

Резекции печени с периоперационной, регионарной, внутриартериальной химиотерапией по поводу метастазов колоректального рака в печени у больных с неблагоприятными прогностическими факторами

Мамонтов К. Г., Котельников А. Г., Хайс С. Л., Лазарев А. Ф. Алтайский филиал РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, г. Барнаул

Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, г. Москва

Цель исследования: Проанализировать общую выживаемость, а также определить основные неблагоприятные факторы, ухудшающие прогноз у больных, которые подверглись комбинированному лечению, по поводу метастатического колоректального рака.

Материалы и методы: 122 пациентам с метастазами колоректального рака в печень была выполнена обширная резекция печени с проведением предоперационной регионарной, внутриартериальной химио — и биотерапии (1 гр. — FOLFOX 6, 2 гр. — FOLFOX 6 + Бевацизумаб). Стадия первичной опухоли по Dukes: A-3 (2%), B-37 (30%), C-28 (23%), D-54 (45%). Синхронные метастазы-61 (50%). Метахронные-61 (50%). Билобарное поражение-69 (57%). Правая доля-40 (33%). Левая доля-13 (10%) больных. Солитарный метастаз-4 (3%). Единичные метастазы-60 (49%), множественные- 58 (48%). Частота эффекта лечения-63 (52%). Полная регрессия опухоли наблюдалась у 6 (5%) больных. Частичный регресс опухоли-57 (47%). Прогрессирование-13 (10%) больных. Контроль опухоли-109 (89%). Резекция печени с резекцией контрлатеральной доли у 41 (34%) больного. Правосторонняя гемигепатэктомия-40 (33%). Левосторонняя гемигепатэктомия-13 (11%). Расширенная правосторонняя гемигепатэктомия-25 (20%). Расширенная левосторонняя гемигепатэктомия-3 (2%). Внепеченочные метастазы-27 (22%). Метастазы в лимфоузлы гепатодуоденальной связки-22 (18%) больных.

Результаты: При однофакторном анализе выявлено пять неблагоприятных факторов: распространенность первичной опухоли ($p = 0,0007$), билобарное поражение печени ($p = 0,04$), множественные метастазы в печени ($p = 0,0003$), метастазы в гепатодуоденальную связку ($p = 0,0001$), расстояние от края опухоли до линии резекции ($p = 0,003$). Многофакторный анализ выявил три неблагоприятных прогностических фактора: множественные метастазы в печени ($p = 0,002$), метастазы в гепатодуоденальную связку ($p = 0,04$), расстояние между краем опухоли и границей резекции менее 1 см ($p = 0,04$). Общая выживаемость: FOLFOX 6 + Бевацизумаб: Медиана-35 мес. 3 года-44±8%. 5 лет-16 ±8%. FOLFOX 6: Медиана-29мес. 3 года-40±14%. 5 лет-21±6. Общая выживаемость при наличии метастазов в лимфоузлы гепатодуоденальной связки: Есть метастазы: Медиана-14 мес. 3 года-17±14%. 5 лет- нет. Нет метастазов: Медиана-37мес. 3 года-52±5%. 5 лет-22±5%. Общая выживаемость больных в зависимости от количества очагов в печени: Единичные: Медиана-35мес. 3 года-42±10%. 5 лет-23±10%. Множественные: Медиана-28 мес. 3 года-51±10%. 5 лет-12±7%. Общая выживаемость в зависимости от расстояния между краем опухоли и границей резекции: Более 2 см: Медиана-43 мес. 3 года-60±9%. 5 лет-34±10%. 1-2 см: Медиана-33 мес. 3 года-41±7%. 5 лет-20±6%. Менее 1 см: Медиана-27 мес. 3 года-25±9%. 5 лет-10±7%.

Заключение: Основными факторами, ухудшающими прогноз, у больных метастатическим колоректальным раком являются: количество очагов в печени, метастазы в гепатодуоденальную связку, расстояние от края опухоли до линии резекции менее 1 см.

КОЛОРЕКТАЛЬНЫЙ РАК

Анализ результатов оказания экстренной хирургической помощи больным с осложненным раком толстой кишки

С. Н. Щаева, В. И. Соловьев

ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия» кафедры онкологии, факультетской хирургии, Смоленск

Задача исследования. Оценить результаты оказания экстренной хирургической помощи больным с осложнённым раком толстой кишки на региональном уровне.

Материалы и методы. Выполнен ретроспективный анализ результатов лечения 534 больных с urgentными осложнениями колоректального рака получавших лечение в ГКБ № 1, КБСМП г. Смоленска с 2001 по 2011 гг. Кишечная непроходимость наблюдалась в 439 случаях (82,3%), перфорация опухоли 56 (10,4%), кровотечение 7,3% (n = 39). Средний возраст больных составил $61 \pm 1,2$ года и колебался от 39 до 86 лет. Из числа всех оперированных женщин было 276 (51,9%), мужчин — 258 (48,3%). Согласно международной классификации TNM все пациенты имели III-IV ст. заболевания.

Результаты. Из числа всех оперированных пациентов радикальные операции выполнены у 407 больных (76,4%), паллиативные у 74 (13,8%), симптоматические в 53 (9,9%) случаях. Среди радикальных и паллиативных оперативных вмешательств (417) наиболее часто проводились правосторонняя и левосторонняя гемиколэктомия, резекция сигмовидной кишки. Симптоматические операции проводились при множественном характере отдаленного метастазирования, нерезектабельности опухоли (врастание в магистральные сосуды забрюшинного пространства, кости таза) и тяжелом состоянии пациента. Из осложнений в послеоперационном периоде отмечались нагноение послеоперационной раны в 2,9% (n=16), пневмония 1,5% (n= 8) и несостоятельность анастомоза 1,1% (n= 5). Летальность составила 2,8% (n=15), основными причинами явились: тромбоэмболия основного ствола легочной артерии — 4, острая сердечная недостаточность — 5, полиорганная недостаточность у 6 больных.

Заключение. Таким образом, характер радикального вмешательства зависит от локализации новообразования и степени выраженности urgentного осложнения. В случае значительного местного распространения опухоли и большом числе отдаленных метастазов показано симптоматическое лечение (различные виды колостом, обходные анастомозы).

Анализ результатов лечения больных колоректальным и метастазами в печень

Трандофилов М. М., Рудакова М. Н. Шевченко В. П., Зинатулин Д. Р.

ГКБ № 57 ЛДП № 1, ГКБ № 14 им В. Г. Короленко, Кафедра оперативной хирургии и топографической анатомии МГМСУ им. А. И. Евдокимова.

Задача исследования: Улучшить результаты лечения больных с метастазами колоректального рака в печень.

Материалы и методы: В исследование были включены 132 больных с раком толстой (93 человек) и прямой кишки (39 человек) и метастатическим поражением печени I (39 человек), II (70 человек), и III (21 человек) стадии

(по Gennari) находящихся на лечении за период с 2002 по 2013 год.

Результаты: Все больные получали комбинированное лечение. Правосторонняя гемигепатэктомия 4, расширенная правосторонняя гемигепатэктомия 3, левосторонняя гемигепатэктомия 8, трисигментэктомия 11, билобэктомия 10 случаях. 105 больным была выполнена радиочастотная абляция метастазов в печени. Для радиочастотной деструкции были использованы аппарат ELEKTROTOM HITT 106 фирмы Berhtold «Германия» и Cool-tip фирмы Covidien мощностью 200 Ватт и аппарат для микроволновой деструкции AveCure MWG881 мощностью 34 Ватт. Термическому разрушению подвергались метастатические узлы от 0,5 до 5,0 см в диаметре. В 16 случаях при опухоли толстой или прямой кишки и синхронных метастазах 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. У 83 больных с раннее удаленным первичным очагом и метастазами в печень проводилась радиочастотная абляция чрескожно чреспеченочно под контролем ультразвука при этом было выполнено 285 операций. В 16 случаях локальная термодеструкция метастатических опухолей печени выполнялась под контролем видеолaparоскопии, что позволяло проводить деструкции опухолей размером до 6,5 см и однократно до 3 очагов. 3 больным была выполнена микроволновая деструкция опухоли печени чрескожно чреспеченочно.

Заключение: Использование в комплексном лечении полихимиотерапии, таргетной терапией, радиочастотной и микроволновой деструкции в сочетании с резекциями печени у больных колоректальным раком и метастазами в печень увеличило резектабельность на 35-40%. Применение РЧ и Микроволновой абляции уменьшает риск оперативного вмешательства у соматически отягощенных больных. Продолжительность жизни составила: однолетняя — 73,5%, двухлетняя — 53,3%, трехлетняя — 32,1%, пятилетняя 24,6%

Статус микросателлитной нестабильности у пациентов при наследственном неполипозном колоректальном раке

Гуляева Ю. В., Смолякова Р. М.

РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь

Введение. Около 10% рака толстой кишки (РТК) имеют наследственную природу. Развитие наследственного неполипозного колоректального рака (HNPCC) связано с мутациями в генах репарации ДНК. Диагностика HNPCC складывается из семейного анамнеза с последующим определением микросателлитной нестабильности (MSI). **Задача исследования** — диагностика генетических нарушений в системе репарации ДНК при наследственном неполипозном колоректальном раке.

Материал и методы исследования. Материалом исследования послужили опухолевая ткань и периферическая кровь 74 пациентов. Определение MSI (Bat-25, Bat-26, NR-21, NR-24, NR-27, D5S346, D17S250 и D2S123) выпол-

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

нено методом капиллярного электрофореза на генетическом анализаторе ABI PRIZM 3130.

Результаты. Микросателлитная нестабильность (MSI) диагностирована у 28/74 (37,8%) пациентов, включенных в исследование. У 15 пациентов РТК нарушения в генах эксцизионной репарации ДНК установлены по 2 и более маркерам. Высокий уровень MSI (MSI-H) установлен у 13 пациентов с онкологически отягощенным анамнезом. Нестабильность микросателлитов Bat-26 выявлена в 54% случаев, D5S346 и D17S250 — в 46%, D2S123 и Bat-25 — в 38,5%, NR-27 — в 31% и маркера NR-24 — в 7,7%. Статус MSI-H с вовлечением маркеров D17S250 и Bat-26 детектирован у 5 пациентов с анамнезом рака желудка у кровных родственников I степени родства. В 24,5% случаев MSI диагностирована у пациентов с первично-множественным злокачественным процессом.

Выводы. Диагностически значимыми критериями для выделения группы пациентов для дальнейшего углубленного генетического тестирования являются сочетание наличия двух и более Амстердамских критериев и наличие MSI. Микросателлитная нестабильность прямо коррелирует с наличием первично-множественных опухолей и наследственным отягощенным анамнезом. Наследственный неполипозный колоректальный рак диагностирован в 37,8% по микросателлитной нестабильности в системе репарации ошибочно спаренных оснований ДНК.

Клинический случай нейроэндокринного рака прямой кишки с ретроперитонеальным фиброзом

А. Д. Макаров, К. С. Лоскутова, Л. Н. Коростелева, В. И. Аржакова, А. С. Иннокентьева Северо-Восточный Федеральный университет, ГБУ Республиканская больница №1 — Национальный центр Медицины.

Задача исследования: описать клинический случай нейроэндокринного рака прямой кишки с паранеопластическим процессом в виде ретроперитонеального фиброза, вызвавшего острую почечную недостаточность с летальным исходом.

Материалы и методы: Больная Б., 74-х лет, поступила в НЦМ 17.02.11 в тяжелом состоянии с жалобами на боли в животе, выраженную слабость, запоры до 7 дней, субфебрильную температуру, потерю веса. В стационаре у больной появились симптомы почечной недостаточности. Больной проведены МР-урография, ректосигмоидскопия. **Результаты:** Протокол МР-урография: правый мочеточник прослеживался до уровня L 4-L5, был смещен медиально и деформирован, левый мочеточник прослеживался только в верхней трети, где он был окружен фиброзной тканью. Дистальнее мочеточники не дифференцировались. Отек правой почки. Кортико-медуллярная дифференциация отсутствовала. Визуализировалась уменьшенная в размерах левая почка с экстраренально расположенной лоханкой, в которой определялся уровень жидкости. В нижних чашечках почки — геморрагическое содержимое. На поперечных сканах в T2-взвешенности одна из петель тонкого кишечника деформирована и вовлечена на уровне лоханки левой почки в патологическую зону фиброзных изменений. В параректальной клетчатке-низкоинтенсивные тяжистые структуры фи-

брозом. В ходе комплексного обследования у пациентки при ректосигмоидскопии выявлено бугристое образование на 7 см от ануса, с папиллярными разрастаниями, местами с изъязвлениями, участками некроза, расположенное циркулярно, деформирующее и суживающее просвет кишки на 2/3. Результат иммуногистологического исследования опухоли — нейроэндокринный мелкоклеточный рак прямой кишки (иммунофенотип опухоли — S100 (маркер нейроэктодермальной ткани) — реакция (+++); EMA (эпителиальный мембранный антиген) — (+++); PSA (clone PSA4) — (+); NSE2 (нейронспецифическая реакция) — (++); P53 (ген-супрессор) — (++++) в 100%).

Вывод: Нейроэндокринный рак прямой кишки может сопровождаться паранеопластическим процессом — ретроперитонеальным фиброзом, приводящим к развитию острой почечной недостаточности.

Факторы прогноза при лучевой терапии костных метастазов

Е. В. Хмелевский, Г. А. Панышин

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена Минздрава РФ, Москва
Российский научный центр рентгенодиагностики Минздрава РФ, Москва

Цель. Оптимизация параметров лучевой терапии метастазов в скелет у больных с прогнозируемой продолжительностью жизни >3 мес.

Материалы и методы. Представлены результаты рандомизированного исследования, включившего 488 курсов дистанционного фотонного облучения метастазов в скелет. Использовали 2,3,4 или 5 фракций по 6,5Гр, 1 раз в 5 дней, через день или ежедневно, а также классический режим — 46Гр за 23 ежедневных фракции. В большинстве случаев лучевую терапию начинали при неэффективности противоопухолевой лекарственной терапии.

Результаты. Общий эффект (полное или частичное обезболивание в зоне воздействия) составил 95,8%—100% и не зависел от числа фракций и режима облучения. При этом, частота полных эффектов достоверно, последовательно повышалась с 33,3% до 50,4%, 65,9% и 78,4% при 2-х, 3-х, 4-х-фракциях по 6,5Гр, и мелкофракционном облучении, соответственно ($p < 0.03$). Помимо этого, полный эффект достоверно чаще достигался при раке молочной железы и простаты: 67% и 63%, против 47% и — 30% при раке легкого и почки ($p < 0.05$), и в меньшей степени зависел от локализации метастазов, заметно снижаясь лишь при изолированном поражении крестца (40% против 68,2%, 59,6% и 56,7% при поражении позвоночника костей таза и дл. трубчатых костей, соответственно, $p = 0,07$). Деформация кости в зоне облучения достоверно не влияла на его эффективность: вероятность полного обезболивающего эффекта составила $66,3 \pm 5,8\%$ и $73,7 \pm 3,1\%$, соответственно, при наличии и отсутствии компрессионного перелома позвонков, а в случае патологического перелома длинных трубчатых костей и без него — $50,0 \pm 11,6\%$ и $58,8 \pm 8,2\%$, соответственно (в обоих случаях $p > 0.05$). Кроме того, вероятность достижения полного эффекта не коррелировала с возрастом пациентов и протяженностью метастатического поражения в зоне облучения, но достоверно зависела от исходной

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

выраженности болевого синдрома. Частота рецидивов болевого синдрома в зоне облучения составив, в среднем, 8,2% случаев, не зависела от локализации первичной опухоли и метастазов, дозы и режимов облучения.

Заключение. У больных с метастазами в скелет рака молочной железы и простаты, при прогнозируемой продолжительности жизни более 3 мес. предпочтительнее лучевая терапия с дозой 19,5 Гр за 3 фракции, а при метастазах рака легкого или почки — 26 Гр за 4 фракции по 6,5Гр, в режиме облучения 1 раз в 5 дней, через день или ежедневно.

Конформная лучевая терапия в оптимальной фазе дыхания (respiratory gating) у больных раком молочной железы с левосторонней локализацией опухоли

С. И. Ткачев, С. В. Медведев, О. В. Кукушкина, Д. С. Романов, П. В. Булычкин, А. А. Голубева, Ю. В. Васильева, Т. В. Юрьева, С. С. Хромов, В. В. Водяник, О. С. Зайченко.

ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» РАМН, Москва.

Задачи исследования. Улучшение результатов лечения больных РМЖ с левосторонней локализацией опухоли, сохранение высокой продолжительности и качества жизни больных. Разработка и внедрения в практику современных методик дистанционной лучевой терапии, одной из которых является конформная лучевая терапия в оптимальной фазе дыхания (Respiratory gating), которая позволяет уменьшить лучевую нагрузку на критические органы (сердце и легкие) и, следовательно, снизить количество и тяжесть кардиальных повреждений или вообще избежать их.

Материалы и методы. С 2013 года в радиологическом отделении ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН проводится исследование, в которое включаются пациентки РМЖ с левосторонней локализацией опухоли, которым проводится современная конформная трехмерная лучевая терапия в оптимальной фазе дыхания (Respiratory gating). Лечение проводится на оптимальной фазе дыхательного цикла (чаще на вдохе), что позволяет отдалить мишень — грудную стенку от сердца. Верификация положения пациентки во время сеанса радиотерапии проводится при помощи ортогональных снимков в килловальтном излучении (KV/KV) или портальной визуализации (Portal Imaging) в мегавальтном излучении (MV). Оценка токсичности проводится посредством сравнительной оценки DVH, анкетирования, ЭКГ и ЭХО-КГ, рентгенографии, проведенных до и в различные сроки после завершения лучевой терапии (через 1 и 6 месяцев). Полученные данные будут подвергнуты математической обработке с помощью статистических программ.

Результаты исследования. В настоящее время проведено лечение 12 пациенток РМЖ с левосторонней локализацией опухоли. Оценена лучевая нагрузка на сердце и легкие при помощи анализа дозо-объемных гистограмм (DVH), проведено сравнение методики 3D CRT и 3D CRT Gating. Медиана объема сердца, получающий дозу 25 Гр (V25) в группе 3D CRT и 3D CRT Gating составил соответственно 15% и 3%. Отмечено значительное снижение лучевой нагрузки на сердце, достигнуто снижение V25 до 3% и менее.

Выводы. Применение конформной дистанционной лучевой терапии в оптимальной фазе дыхания (3D CRT Gating) при лечении больных РМЖ с левосторонней локализацией опухоли значительно уменьшает лучевую нагрузку на сердце, что позволяет надеяться на отсутствие в будущем у данной группы больных кардиальной токсичности.

Первые итоги применения инновационной лучевой терапии

С. В. Шитлина, Ф. Ф. Муфазалов, А. Ю. Штефан, Д. М. Хушмурадова

Республиканский клинический онкологический диспансер, г. Уфа

Задача исследования. Оценить возможности эксплуатации высокотехнологичного радиотерапевтического оборудования, реализация планов прецизионного облучения.

Материал и методы. В сентябре 2012 года в РКОД был введен в эксплуатацию высокоэнергетический линейный ускоритель электронов Elekta Synergy, компании Elekta LMT, с энергией излучения фотонов 6-18 МэВ и электронов 6-20 МэВ, с мультилепестковым коллиматором, системой портальной визуализации iView GT, системой 3D-рентгеновской визуализации XVI. Также в комплексе с линейным ускорителем введены в эксплуатацию станции оконтуривания врача Focal, система трехмерного планирования XIO-3D и единая информационно-управляющая система Mosaiq. Предлучевая подготовка выполняется на специализированном компьютерном томографе LightSpeedRT 16 с широкой апертурой гентри и системой лазерных центраторов Lap Dorado. При этом используются фиксирующие приспособления и устройства для точного соблюдения ежедневной индивидуальной воспроизводимости укладок пациентов в процессе проведения курса лучевой терапии. С помощью всего выше перечисленного была построена единая технологическая цепочка, позволяющая проводить предлучевую подготовку, планирование, верификацию и облучение больного с реализацией самых современных методик 3D-конформного облучения и интенсивно-модулированной лучевой терапии (IMRT).

Результаты. За период с сентября 2012 года по август 2013 года всего на аппарате Elekta Synergy было пролечено 127 пациентов. Из них с опухолями головного мозга — 44 человека (34,6%), опухолями органов грудной клетки — 35 (27,5%), опухолями орофарингеальной зоны — 34 (26,7%), опухолями органов малого таза — 15 (11,8%), опухолями органов брюшной полости и забрюшинного пространства — 5 (3,93%). Среди всей группы пациентов, пролеченных на линейном ускорителе Elekta Synergy не наблюдался ни один случай развития местных ранних лучевых повреждений 2-3-4 степени тяжести, а местные ранние лучевые повреждения 1 степени тяжести зафиксированы у 4% пациентов.

В топографической подготовке применения станции оконтуривания врача Focal позволяет за счет слияния компьютерной и магнитно-резонансной томограмм в трех проекциях максимально точно определить распространенность опухолевого процесса: локализацию, размер и конфигурацию опухолевых очагов, являющихся мишенью радиотерапевтического воздействия, а также

МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ

правильно оценить состояния находящихся рядом здоровых тканей. Дозиметрическое планирование на 3D планирующей системе XiO производит расчет нескольких планов облучения и дает возможность выбирать оптимальный план, для которого доза на опухоль максимальна, а на критические органы минимальна. Многолепестковая коллимация пучка и системная порталная визуализация позволяют сформировать дозные поля с малыми боковыми градиентами, что дает возможность облучать новообразования, непосредственно прилегающие к критическим радиочувствительным структурам и органам тела пациента.

Выводы. Внедрение передовых технологий позволяет уменьшить степень тяжести местных ранних лучевых повреждений и реализовывать современные гарантии качества лучевого лечения.

Современная химиотерапия в комплексном лечении больных меланомой с метастатическим поражением головного мозга

Насхлеташвили Д.Р., Горбунова В.А., Бекяшев А.Х., Карахан В.Б., Алешин В.А., Прозоренко Е.В., Москвина Е.А., Михина З.П., Медведев С.В., Маркович А.А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский онкологический научный центр имени Н.Н. Блохина» Российской академии медицинских наук, город Москва

Задача исследования. Основной целью данного исследования является оценка эффективности различных схем химиотерапии у больных с метастазами меланомы в головном мозге (ГМ).

Материалы и методы. В исследование включено 78 пациентов. 21 больному проведена химиолучевая терапия по схеме: лучевая терапия на весь ГМ (10 фракций по 3 Гр, суммарно — 30 Гр) + темозоломид (TMZ), 19 больным — TMZ в монорежиме, 17 — нитрозопроизводные (CCNU или FCNU), 21 больному проведена комбинированная химиотерапия по схеме: TMZ + цисплатин.

Результаты. В группе TMZ + лучевая терапия отмечено 4 (19%) объективных эффекта (ОЭ) в головном мозге (полная или частичная регрессия) и 1 ОЭ (6,7%) в экстракраниальных очагах (в группе из 15 больных). Медиана выживаемости (МВ) составила 6,0 месяцев, 1-годичная выживаемость — 23,8%. В группе TMZ в монорежиме достигнуто 5 ОЭ (26,3%) в ГМ и не отмечено объективных эффектов в экстракраниальных очагах (ЭО) (в группе из 13 больных). МВ составила 6 месяцев, 1-годичная выживаемость — 21,1%. В группе с нитрозопроизводными достигнуто 2 ОЭ (11,8%) в ГМ и 1 ОЭ (9,1%) в ЭО (в группе из 11 больных). МВ составила 5 месяцев, 1-годичная выживаемость — 17,6%. В группе TMZ + цисплатин отмечено 7 ОЭ (33,3%) в ГМ и 7 ОЭ (35,0%) в ЭО (в группе из 20 больных). МВ составила 8 месяцев, 1-годичная выживаемость — 33,3%. 2-летняя выживаемость (19,0%) достигнута только в группе TMZ + цисплатин.

Выводы. Таким образом, предварительные результаты нашего исследования показали преимущество в эффективности комбинированного режима химиотерапии TMZ + цисплатин, особенно в объективных эффектах в экс-

тракраниальных очагах ($p < 0.05$) и в 2-летней выживаемости ($p < 0.05$), в сравнении с TMZ в монорежиме, нитрозопроизводными и TMZ в сочетании с лучевой терапией. Исследование продолжается.

Опыт применения терапии лимфокин-активированными киллерами (лак) в лечении метастатической меланомы кожи

Кудрявцев Д.В., Абакушина Е.В., Неприна Г.С. Кудрявцева Г.Т., Селиванова Н.В.

ФГБУ Медицинский радиологический научный центр Минздрава России, Обнинск

Цель: Оценить переносимость и динамику показателей иммунного статуса у больных метастатической меланомой кожи в процессе ЛАК-терапии.

Методы и материалы: Переносимость и изменения показателей иммунного статуса оценены у 3 больных с регионарными и висцеральными метастазами меланомы кожи. Проточной цитофлуориметрией фенотипировали лимфоциты периферической крови (Т-клетки, Т-help., Т-reg, Т-kill, NK, NKT и В-лимфоциты) и маркеры активации культивируемых лимфоцитов моноклональными антителами к молекулам HLA-DR, CD25, CD314, CD69 и CD38. Клетки инкубировали в полной питательной среде в присутствии ИЛ-2 на протяжении 7 суток. ЛАК-клетки вводили внутривенно, каждые 3-4 дня, на фоне подкожного введения 500000 ЕД Интерлейкина-2 (Ронколейкин). Иммунный статус оценивали до начала ЛАК-терапии и после 3-4 введений ЛАК-клеток в количестве от 3 до 8 млн. однократно и общим количеством от 15 млн до 22 млн.

Результаты: Токсических реакций выявлено не было. У всех больных до лечения отмечалось абсолютное и относительное уменьшение количества активированных Т-клеток (CD3+HLA-DR+), а также уменьшение количества Т-reg. После иммунотерапии была отмечена нормализация или увеличение в периферической крови активированных Т-лимфоцитов до 2-5 раз. Менее выраженное увеличение, но так же у всех 3 больных, было отмечено и в популяции CD3+CD38+ клеток. У 2 из 3 больных отмечалось увеличение числа CD69+ клеток. Выявлена тенденция к снижению CD3+CD4+ клеток и В-клеток. У 2 больных не было выявлено значимых изменений в численности цитотоксических лимфоцитов CD3+CD8+, NKN- и NK-клеток, возможно за счет миграции из кровяного русла, у одного больного, не получавшего ранее химиотерапии в течение 3 месяцев, отмечено двукратное увеличение абсолютного и относительного числа CD3+CD8+ клеток после ЛАК-терапии. У 1 из 3 больных наблюдали заметное снижение относительного числа CD4+CD25+ клеток — с 16 до 12%, у двух уровень Т-reg оставался исходно низким (11%). У двух больных было отмечено увеличение общего маркера активации лимфоцитов HLA-DR на 9-21%.

Заключение: Полученные результаты поддерживают мнение о том, что адоптивная иммунотерапия не является токсичной, обладает иммуномодулирующим эффектом и может применяться в качестве сопроводительного лечения.

ОНКОУРОЛОГИЯ

Плоидометрия в оценке отдаленных результатов послеоперационной выживаемости больных при почечно-клеточном раке

В. В. Климачев, Т. М. Черданцева, А. Ю. Долгатов, И. П. Бобров, А. М. Авдалян

Алтайский государственный медицинский университет, Алтайский филиал РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Барнаул
Задача исследования. Задачей исследования являлось изучение значения компьютерной плоидометрии в оценке результатов послеоперационной выживаемости больных при почечно-клеточном раке (ПКР).

Материал и методы. Изучен операционный материал 107 больных ПКР. Средний возраст пациентов составил $57,8 \pm 0,9$ лет. Мужчин было 48 (44,9%), женщин — 59 (55,1%). Микроспектрофотометрическое исследование ДНК проводили с использованием системы компьютерного анализа изображений, состоящей из микроскопа Leica DME, цифровой камеры Leica EC3 (Leica Microsystems AG, Германия), персонального компьютера и программного обеспечения ВидеоТест — Морфология 5.2.

Результаты. Среди всех исследованных больных вне зависимости от пола, возраста, варианта ПКР и других факторов, разброс значений индекса накопления ДНК (ИНДНК) колебался от 2,1с до 10,7с. Среднее значение ИНДНК составило $4,7 \pm 0,2$. Низкий ИНДНК (диплоидные, триплоидные и паратетраплоидные опухоли) был обнаружен в 33 (30,8%) опухолях, а высокий ИНДНК (тетраплоидные и полиплоидные опухоли) в 74 опухолях (76,2%). Для оценки отдаленных результатов послеоперационной выживаемости больных в зависимости от ИНДНК опухоли, пациенты были нами разделены на 2 группы: 1-ю группу составили больные с диплоидными и паратетраплоидными опухолями (< 4с); 2-ю группу составили больные с тетраплоидными и полиплоидными опухолями ($\geq 4с$). В 1 группе больных через год были живы 100% больных, через два года — 100%, через три года — 98,4%, через четыре года — 98,4% и через пять лет — 98,4%. Во 2 группе эти показатели были: через год — 93,4%, через два года — 91,8%, через три года — 83,6%, через четыре года — 70,5%, через пять лет — 68,9%. При сравнении кривых выживаемости в группах больных с использованием логарифмического рангового критерия выявлено, что различия данных достоверны ($\log - \text{rank} - \text{test}, p = 0,00009$).

Выводы. Таким образом, плоидность опухоли явилась значимым прогностическим параметром при ПКР. Обнаружено снижение выживаемости больных при возрастании плоидности опухоли, что связано с глубокими нарушениями в геноме, возникновением полиплоидии и анеуплоидии.

Кариометрия в оценке отдаленных результатов послеоперационной выживаемости пациентов с почечно-клеточным раком

Долгатов А. Ю., Черданцева Т. М., Бобров И. П., Климачев В. В., Обухова Л. Е.

Алтайский государственный медицинский университет, Алтайский филиал РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Барнаул

Задача исследования. Исследовать значения кариометрии при оценке результатов послеоперационной выживаемости пациентов с ПКР.

Материалы и методы. Изучен операционный материал 125 больных ПКР. Средний возраст больных составил $58 \pm 0,6$ лет. Мужчин было — 57 (45,6%), женщин — 68 (54,4%). Морфометрическое исследование площади клеточного ядра опухолевых клеток проводили с использованием системы компьютерного анализа изображений, состоящей из микроскопа Leica DME, цифровой камеры Leica EC3 (Leica Microsystems AG, Германия), персонального компьютера и программного обеспечения ВидеоТест — Морфология 5.2. Исследовали 25-30 опухолевых клеток в каждом случае. В зависимости от площади клеточного ядра оценивали 1, 2, 3, 4 и 5 летнюю послеоперационную выживаемость пациентов.

Результаты. Среди всех исследованных больных вне зависимости от пола, возраста, варианта ПКР и других факторов, разброс значений площади ядра клетки колебался от 11,68 мкм² до 98,43 мкм². Среднее значение площади ядра во всей группе составило $33,33 \pm 1,55$ мкм². Для оценки отдаленных результатов послеоперационной выживаемости пациентов в зависимости от площади ядра опухолевых клеток, они были разделены на 2 группы: 1-ю группу составили больные с площадью клеточного ядра опухолевых клеток до 21,2 мкм²; 2-ю группу составили пациенты с площадью клеточного ядра более 21,2 мкм². В 1 группе больных через год были живы 100%, через два года — 100%, через три года — 98,3%, через четыре года — 98,3% и через пять лет — 98,3%. Во 2 группе показатели составили: через один год — 89,3%, через два года — 84,7%, через три года — 77,0%, через четыре года — 70,8% и через пять лет — 70,8%. При сравнении кривых выживаемости в группах больных с использованием логарифмического рангового критерия выявлено, что различия данных достоверны ($\log - \text{rank} - \text{test}, p = 0,002$).

Выводы: Таким образом, площадь клеточного ядра опухолевой клетки оказалась значимым прогностическим параметром при ПКР, чем больше площадь ядра, тем хуже прогноз послеоперационной выживаемости больных с ПКР.

Матриксная металлопротеиназа-9 при почечно-клеточном раке: клиничко-морфологические параллели

Е. Ф. Котовицкова, Т. М. Черданцева, И. П. Бобров, Н. И. Барсукова

Алтайский государственный медицинский университет, Алтайский филиал РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Барнаул

Задача исследования. Изучить содержания ММП-9 в сыворотке крови и провести клиничко-морфологическое сопоставление с прогностическими факторами у больных почечно-клеточным раком (ПКР).

Материал и методы. В исследование было включено 16 больных в возрасте 39 до 71 года (средний возраст составил $58,1 \pm 0,8$ года), проходивших лечение в Алтайском филиалом РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН за период с 2011 по 2012 г. Материалом для исследования послужили сыворотка крови и гистологические препараты

опухолей больных. I клинической стадии (T1N0M0) соответствовали 10 (62,5%) наблюдений; II стадии (T2N0M0) 3 (18,75%) наблюдения; III стадии (T3N0M0) — 1 (6,25%) и IV стадии (T3N2M0) — 2 (12,5%). Изученный материал включал 4 (25%) опухоли степени анаплазии G1 по Fuhrman S.A.; 9 (56,25%) опухоли степени анаплазии G2, 2 (12,5%) опухоль степени анаплазии G3 и 1 (6,25%) степени G4. Метастазирующих карцином было 1 (6,25%), опухолей без метастазов было — 15 (93,75%). Средний размер опухолевого узла составил — $5,8 \pm 0,8$ см., пределы колебаний размера опухоли были от 2,6 до 15 см.

Результаты. Содержание ММП-9 в сыворотке крови у больных ПКР в среднем составляло $2,7 \pm 0,4$, пределы колебаний составляли от 0,7 до 6,3. При проведении корреляционного анализа с клинико-морфологическими и биомолекулярными маркерами прогноза ПКР были обнаружены корреляции содержания ММП-9 в сыворотке крови со: стадией опухоли по TNM ($r = 0,45$); размером опухоли ($r = 0,32$) и инвазией карцином за пределы почки ($r = 0,59$). При I-II клинических стадиях значение ММП-9 в сыворотке составило $2,4 \pm 0,4$, а при III стадии возросло до $4,0 \pm 0,8$. В опухолях небольшого размера (< 7 см) значение ММП составило — $2,3 \pm 0,3$, а в опухолях с размером > 7 см. — $3,7 \pm 1,0$. У больных без прорастания опухоли в жировую клетчатку значение ММП-9 составило $2,5 \pm 0,3$, а в единственной опухоли с прорастанием за пределы почки, в жировую клетчатку — 6,3. Выводы. Таким образом, значения ММП-9 в сыворотке крови возрастали в местно-распространенных опухолях, с инвазией за пределы почки, по сравнению с локализованными карциномами, что может иметь прогностическое значение. Необходимо проведение исследования на более обширном материале, для решения вопроса о значении исследования ММП-9 в сыворотке крови больных ПКР и взаимосвязи с прогнозом.

Риск лимфогенного метастазирования у больных мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря

А.А. Измайлов, В.Н. Павлов, Т.В. Викторова, С.М. Измайлова, Л.М. Кутляров

ГБОУ ВПО БГМУ МЗ РФ, г. Уфа

Задача исследования. Выявить факторы риска лимфогенного метастазирования у пациентов с мышечно-инвазивным раком мочевого пузыря (МИРМП).

Материалы и методы. Мы проанализировали результаты лечения 292 пациентов с МИРМП, находившихся на стационарном лечении в Клинике БГМУ, Республиканском онкологическом клиническом диспансере (РКОД) и РКБ г. Уфы в период с 2006 по 2012 гг. Всем больным ИРМП была выполнена радикальная цистэктомия с одномоментной реконструктивной операцией. В группу сравнения вошли больные, не имевшие лимфогенной инвазии (204 пациента), в основную группу — пациенты с гистологически подтвержденным поражением лимфоузлов (88 пациентов).

Результаты исследования. Выявлена зависимость частоты лимфогенного метастазирования от стадии заболевания и степени дифференцировки опухоли. Частота поражения регионарных лимфатических узлов метастазами при

pT2a-pT2 стадии рака мочевого пузыря составила 22%, при pT3a-pT3b — 42%. Частота метастатического поражения регионарных лимфатических узлов при G1 составила 0%, при G2-18,2%, при G3-35,6%. Анализ однонуклеотидной замены генов CYP1A1, CYP1A2, GSTM1 и GSTP1 у больных МИРМП с наличием лимфогенных метастазов и без них, показал, что аллель *2C (OR=2.11, 95% CI 1.37-3.25) и генотипы *1A*2C (OR=1.83, 95% CI 1.05-3.17) и *2C*2C (OR=5.43, 95% CI 1.22-27.25) полиморфного локуса A2455G гена CYP1A1; аллель *1F (OR=1.72, 95% CI 1.14-2.59) полиморфного локуса C-163A гена CYP1A2; аллель *1D (OR=1.84, 95% CI 1.21-2.79) и генотип *1D*1D (OR=3.69, 95% CI 1.47-9.38) полиморфного локуса T-2467delT гена CYP1A2; аллель G (OR=1.53, 95% CI 1.02-2.29) и генотип GG (OR=4.07, 95% CI 1.20-14.50) полиморфного локуса A313G гена GSTP1 предрасполагают к развитию лимфогенного метастазирования у больных МИРМП.

Выводы. Результаты исследования предполагают возможность использования определения данных полиморфных локусов в качестве дополнительного критерия выбора расширенного объема лимфодиссекции при радикальной цистэктомии.

Клинико-морфологический анализ хромофобного рака почки

Т.М. Черданцева, И.П. Бобров, В.В. Климачев, В.М. Брюханов, А.Ф. Лазарев, А.М. Авдаляев

Алтайский государственный медицинский университет, Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Барнаул
Задача исследования. Задачей исследования явился анализ клинико — морфологических особенностей хромофобного рака почки.

Материалы и методы. Изучен операционный материал 241 больного с ПКР. Гистологические срезы окрашивались гематоксилином и эозином. При подозрении на хромофобный рак срезы также окрашивались на кислые мукополисахариды по Hale. Данные о выживаемости больных получали из канцер-регистра ГУЗ АКОД.

Результаты. Из 241 случая ПКР хромофобный вариант рака был обнаружен в 16 наблюдениях, что составило 6,6%. Окраска по Hale была позитивна во всех случаях. Средний возраст больных составил $57,1 \pm 2,4$ года. Мужчин было — 6, женщин — 10. Опухоль располагалась: в 50% в левой почке и в 50% в правой почке. Опухоль локализовалась в 10 (62,5%) случаях в средней трети почки, в 3 (18,75%) случаях в верхнем полюсе почки, в 2 (12,5%) случаях в нижнем полюсе и тотальное поражение почки было в 1 (6,25%) случае. Как правило, опухоль была представлена одним узлом. Цвет опухоли был от желтого до красноватого — коричневого. Средний размер опухолевого узла составил $6,9 \pm 0,7$ см, пределы колебаний размера были от 4 до 12 см. I клинической стадии (T1N0M0) соответствовали — 10 (62,5%) наблюдений; II стадии (T2N0M0) — 4 (25%) наблюдения; III стадии (T3N0M0) — 1 (6,25%) наблюдение и IV стадии (T4N0M0) — 1 (6,25%) наблюдение. Большинство опухолей были ограничены почкой (68,75%), в 3 (18,75%) наблюдениях отмечали инвазию в капсулу почки и в 2 (12,5%) наблюдениях была найдена инвазия в жировую клетчатку. 2 (12,5%) опухоли имели степень анаплазии G1 по Fuhrman S.A.; 10 (62,5%)

ОНКОУРОЛОГИЯ

опухолей степень анаплазии GII; 3 (18,75%) опухоли степень анаплазии GIII и 1 (6,25%) опухоль степень анаплазии GIV. По гистологической архитектонике 10 (62,5%) опухолей имели солидное строение, 3 (18,75%) опухоли солидно — кистозное строение и по 1 (6,25%) опухоли имели солидно — альвеолярное, солидно — тубулярное и солидно — трабекулярное строение. Ни в одном случае саркоматоидный компонент в опухоли обнаружен не был. Наличие некроза в опухоли наблюдали в 2 (12,5%) случаях. Склероз и гиалиноз стромы новообразований выявили в 2 (12,5%) наблюдениях. Воспалительный инфильтрат в опухоли в 8 (50%) случаях отсутствовал, в 7 (40%) был слабо выражен и 1 (10%) случае был выражен умеренно, преобладал лимфоидноклеточный инфильтрат. При анализе выживаемости было обнаружено, что к 5-летнему сроку наблюдения все больные были живы, рецидивы заболевания отсутствовали и метастазы обнаружены не были.

Выводы. Таким образом, результаты исследования показали, что данный гистологический вариант рака почки встречался относительно редко. Наиболее часто хромофобный рак отмечали у женщин, также он характеризовался I — II стадиями по TNM и I — II градациями по Fuhrman S.A. Большинство карцином гистологически имело солидное строение. Все больные с хромофобным раком имели хороший прогноз, 5 — летняя послеоперационная выживаемость составила 100%, рецидивов и метастазов отмечено не было.

Лечение местных рецидивов рака предстательной железы после дистанционной лучевой терапии и радикальной простатэктомии фокусированной высокоинтенсивной ультразвуковой абляцией

Я. С. Матяш, В. А. Соловов, Д. В. Фесенко, Р. З. Хаметов Самарский областной клинический онкологический диспансер, г. Самара

Актуальность. Дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) и радикальная простатэктомия (РПЭ) — основные методы лечения больных раком предстательной железы (РПЖ). Однако частота локальных рецидивов после ДЛТ и РПЭ достигает 40% и 20% соответственно. Лечение местных рецидивов является сложной научно-практической задачей.

Цель. Оценить клиническую эффективность фокусированной высокоинтенсивной ультразвуковой абляции (HIFU) при местных рецидивах РПЖ после ДЛТ и РПЭ.

Материалы и методы. В период с января 2008 года по август 2013 года 47 пациентам с местным рецидивом РПЖ после ДЛТ и РПЭ провели HIFU терапию на системе «Аблатерм» (EDAP, Франция). Местный рецидив диагностировался МРТ и биопсией. Рецидив возник в среднем через 25 месяца после ДЛТ и 19 месяцев после РПЭ. Средний возраст больных составил $69,9 \pm 6,2$ лет. Средний уровень ПСА перед HIFU — $13,6 \pm 9,2$ нг/мл.

Результаты. Медиана времени наблюдения после HIFU терапии составила 47 (5-68) месяцев. У 29 (61,7%) пациентов через 36 месяцев после лечения медиана ПСА составила 0,7 (0,1-3,5) нг/мл, через 48 месяцев — 0,8 (0,2-7,3) нг/мл. У 18 (38,3%) пациентов отмечалась про-

грессия заболевания. В целом после 5-летнего наблюдения 61,7% пациентов не имели данных за прогрессию и рецидив.

Выводы. HIFU терапия у пациентов с местным рецидивом РПЖ после ДЛТ и РПЭ является высокоэффективным методом лечения.

Роботизированная высокоинтенсивная фокусированная ультразвуковая абляция рака предстательной железы: 6-ти летние результаты

В. А. Соловов, Я. С. Матяш, Д. В. Фесенко, Самарский областной клинический онкологический диспансер

Задача исследования — оценить результаты лечения РПЖ методом роботизированной фокусированной высокоинтенсивной ультразвуковой абляции (rHIFU).

Материалы и методы. Проведен анализ результатов лечения 871 пациента с РПЖ, пролеченных rHIFU терапией в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере с сентября 2007 по май 2013 года. Всем пациентам хирургическое лечение было не показано по сопутствующей патологии или нежеланием подвергаться оперативному вмешательству. Характеристика пациентов: с локализованным РПЖ — 362, возраст 70 (59-90) лет, ПСА до лечения 21,0 (5,8-32,4) нг/мл, объем предстательной железы — 41,3 (21-71) куб.см; с местно-распространенным РПЖ — 509 пациентов, возраст 73 (57-84) лет, ПСА до начала лечения 30,3 (20,1-60) нг/мл, объем простаты — 43,2 (25-198) куб.см. Ультразвуковую абляцию проводили на роботизированной системе «Аблатерм» (EDAP, Франция). Всем пациентам перед rHIFU-терапией была проведена трансуретральная резекция простаты (ТУР). Среднее время наблюдения после лечения — 48 (3-72) месяца.

Результаты. Уровень ПСА через 12 месяцев у пациентов с локализованным РПЖ составил 0,07 (0—2,2) нг/мл, у больных с местно-распространенным — 0,2 (0—48,4) нг/мл, через 48 месяцев — 0,8 (0,02-4,8) нг/мл и 1,6 (0,4-17,45) нг/мл соответственно. В первый месяц после вмешательства отмечалось учащение мочеиспускания, а также императивные позывы у 19% больных. Стрессовое недержание мочи 1-2 степени имелось у 32,5% пациентов, которое купировалось в течение первых 3-6 месяцев. У 16% пациентов развилась стриктура простатической части уретры, потребовавшая проведения ТУР. У 0,6% пациентов образовался уретрально-прямокишечный свищ, закрывшийся самостоятельно в течение 6 месяцев. Экстренных состояний не отмечалось. Через 24 месяцев после лечения биохимический рецидив определен у 4,5% пациентов с локализованным и у 25% больных с местно-распространенным РПЖ. Безрецидивная выживаемость по Каплану-Мейеру у всей группы больных составляет 81% при 6-ти летнем наблюдении.

Выводы. Таким образом, rHIFU терапия является неинвазивным, безопасным методом лечения РПЖ с умеренными побочными эффектами. Безрецидивная выживаемость составила 95% у пациентов с локализованным и 75% с местнораспространенным РПЖ соответственно.

Иммунотерапия неинвазивного рака мочевого пузыря: 2-летние результаты

Д. В. Фесенко, Я. С. Матяш, В. А. Соловов ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер»

Актуальность. Рак мочевого пузыря (РМП) является одним из наиболее распространенных неопластических заболеваний человека и составляет по данным ВОЗ около 4% от всех злокачественных новообразований или 70% всех опухолей мочевого тракта. Считается, что сочетание ТУР с профилактической внутрипузырной иммунотерапией вакциной БЦЖ является «золотым стандартом» лечения поверхностных новообразований мочевого пузыря. Цель. Оценить клиническую эффективность внутрипузырной иммунотерапии вакциной БЦЖ.

Материалы и методы. За 2011-2013 годы в СОКОД была проведена иммунотерапия 264 пациентам. Критерии включения: стадия Ta, T1 N0 Mo (умеренный и высокий риск рецидива); первичные и рецидивные опухоли (больные, перенёсшие различные виды предшествующей противоопухолевой терапии, как хирургической, так и внутрипузырной); солитарные и множественные опухоли; любая степень злокачественности

Результаты. Медиана времени наблюдения после иммунотерапии составила 24 (3-32) месяцев. После иммунотерапии каждые три месяца выполняли цистоскопию, при высоком риске рецидива под флуоресцентным контролем. У 248 (93,9%) пациентов за время наблюдения данных за рецидив не выявлено. Рецидив возник у 16 (6,1%) пациентов. Побочные эффекты (гипертермия, острый цистит) наблюдались у 19 (7,2%) пациентов, которые были купированы консервативной терапией. В целом после 2-летнего наблюдения 93,9% пациентов не имели данных за прогрессию и рецидив.

Выводы. Таким образом, наши наблюдения показали, что внутрипузырная иммунотерапия вакциной БЦЖ является высокоэффективной для профилактики развития рецидива неинвазивного РПЖ.

HIFU и брахитерапия при лечении пациентов раком простаты с высоким риском прогрессии

Р. З. Хаметов, В. А. Соловов, Д. В. Фесенко, Я. С. Матяш Самарский областной клинический онкологический диспансер, г. Самара

Цель исследования. Оценить клиническую эффективность высокоинтенсивной фокусированной ультразвуковой абляции (HIFU) и брахитерапии (БТ) при лечении пациентов раком простаты (РПЖ) с высоким риском прогрессии.

Материалы и методы. В ретроспективный анализ были включены результаты лечения 301 пациента с высоким риском прогрессирования РПЖ (сумма Глисона 8-10 баллов, стадия T2-3N0M0, PSA 20-50). Из них 134 пациента были пролечены с помощью HIFU, 78 пациентам выполнили БТ. В контрольную группу вошли 89 пациентов, которым была проведена конформная дистанционная лучевая терапия (ДЛТ) по радикальной программе с дозой облучения 76 Гр. Средний возраст пациентов составил $68,2 \pm 5,9$ лет. Средний период наблюдения после лечения составил 58 (50-72) месяцев. После лечения опреде-

лялся уровень ПСА, МРТ и биопсия простаты выполнялись в случае роста ПСА.

Результаты. Группа HIFU терапии: уровень ПСА через 12 месяцев после терапии был — 0,5 (0,02-3,6) нг/мл, через 60 месяцев после терапии уровень ПСА составил 3,2 (0,4-21,38). Прогрессия составила 25%.

Группа БТ: спустя 12 месяцев после лечения уровень ПСА составил 0,4 (0-3,2) нг/мл, через 60 месяцев — 0,9 (0,4-7,5) нг/мл. Через 6-лет наблюдения прогрессия была выявлена у 50,0% пациентов.

Группа ДЛТ: уровень ПСА через 12 месяцев после терапии был — 2,5 (0,2-16,5) нг/мл, через 60 месяцев после терапии уровень ПСА составил 4,2 (0,8-36). Прогрессия составила 55%.

Выводы. Ультразвуковая абляция продемонстрировала лучшие результаты по сравнению с БТ и ДЛТ при лечении пациентов с высоким риском прогрессии РПЖ при сроке наблюдения 6 лет.

Химиолучевая терапия больных местнораспространённым раком головы и шеи

Ю. А. Винник, Г. С. Ефимова, М. В. Садчикова, Е. В. Немальцова.

Харьковский областной клинический онкологический центр, Харьков, Украина

Задача исследования. Улучшения результатов лечения местнораспространённого рака головы и шеи (МРРГШ) с использованием препарата паклитаксел.

Материал и методы. В сочетании с ЛТ нами было пролечено 32 больных с диагнозом МРРГШ T3-4 N0-3 M0 (8 больных раком гортаноглотки, 8 больных раком ротоглотки, 8 больных раком гортани, 8 больных раком полости рта). Общее состояние оценивалось ECOG 0-1. Схема химиолучевого лечения включала: облучение первичного очага и зон регионарного метастазирования РОД 2 Гр 5 фракций в неделю до СОД на первичный очаг 70 Гр, зоны пораженных лимфоузлов 50-60 Гр с еженедельным введением препарата паклитаксел в дозе $60 \text{ мг}^2/\text{в} \cdot \text{в}$ с обязательной пред- и постмедикацией.

Результаты. Эффективность лечения оценивалась через 2 недели после окончания лечения по шкале RECIST: у 31% (10) пациентов — отмечается полный эффект, у 60% (19) пациентов — частичный эффект, у 9% (3) пациентов — стабилизация процесса. У всех пациентов в процессе лечения отмечались острые лучевые реакции в виде мукозитов и дерматитов. Всем больным проводилась сопроводительная терапия, только у 2-х пациентов был вынужденный перерыв в лечение из-за выраженной токсичности лечения.

Выводы. Полученные результаты дают нам основания продолжать исследование в данном направлении.

Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия рака нижней губы с фотосенсибилизатором фотосенс

С. В. Евстифеев, М. Т. Кулаев, О. А. Рыбкина
Мордовский государственный университет им. Н. П. Огарева, Саранск

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Задача исследования. Оценить эффективность флуоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ) у больных раком нижней губы (РНГ) при введении фотосенсибилизатора «Фотосенс» в дозе 0,5 и 0,8 мг/кг.

Материал и методы. На базе Мордовского республиканского онкологического диспансера была проведена ФД и ФДТ 32 больным РНГ с использованием отечественного фотосенсибилизатора «Фотосенс» производства ФГУП «ГНЦ РФ «НИОПИК» (Москва). Фотосенс вводился в дозе 0,5 мг/кг массы тела 20 больным РНГ и в дозе 0,8 мг/кг — 12 в виде однократной в/в 30-минутной инфузии в разведении 1:4 в 0,9% растворе NaCl. Для ФД и ФДТ использовался комплекс ДТК-3М (ЦЕНИ ИОФ им. А. М. Прохорова РАН, Москва).

Результаты. Интенсивность флуоресценции в центре опухоли до введения Фотосенса (аутофлуоресценция) составила 14,9 отн. ед., а коэффициент диагностической контрастности (КДК) — 1,12, в то время как через 24 часа после введения Фотосенса интенсивность флуоресценции в центре опухоли у больных РНГ составила 150,7 отн. ед., КДК — 1,71. С увеличением дозы вводимого препарата (с 0,5 до 0,8 мг/кг) интенсивность флуоресценции возрастала как в опухолевом очаге, так и в здоровой слизистой, причём в последней в большей степени, поэтому КДК, а вместе с ним и диагностическая ценность метода несколько снижались. Признаки общей фототоксичности наблюдались у 9 больных раком нижней губы, из которых 5 больных (42%) получали Фотосенс в дозе 0,8 мг/кг и 4 пациента (20%) — в дозе 0,5 мг/кг. Через 1 месяц после проведения ФДТ полный эффект, выражающийся в полной эпителизации опухолевого очага, наблюдался у 22 (69%) больных РНГ, частичный эффект был отмечен у 7 (22%) пациентов и у 3 больных (9%) зафиксирована стабилизация.

Выводы. Флуоресцентная диагностика рака нижней губы с применением отечественного фотосенсибилизатора «Фотосенс» обладает умеренной диагностической ценностью и может быть использована при данной локализации опухолевого процесса. Анализ ближайших результатов лечения больных раком нижней губы методом ФДТ с препаратом «Фотосенс» (в дозе 0,5 и 0,8 мг/кг) показывает его высокую эффективность. Наиболее оптимальным у больных раком нижней губы является режим проведения ФДТ при введении Фотосенса в дозе 0,5 мг/кг, поскольку при этом вероятность развития фототоксических реакций уменьшается, а результаты лечения не ухудшаются.

Рак гортаноглотки, хирургический метод лечения

Письменный В. И. Письменный И. В.

Самарский областной клинический онкологический диспансер.

Самарский государственный медицинский университет. Самара.

Введение. Злокачественные опухоли глотки и надскладкового отдела гортани, встречается более чем у половины случаев при диагностике рак данной локализации. На самых ранних стадиях наличие злокачественной опухоли в надскладковом отделе и глотке сопровождается болью, дисфагией различной степени и дыхательной недостаточ-

ностью за счет нарушения проходимости дыхательных путей, а также ранней реализацией метастатического поражения шеи.

Материалы и методы. Консервативные методы имеют ограниченные возможности в специальных методах лечения злокачественных опухолей надскладкового отдела гортани и глотки. Хирургическое лечение при остаточной опухоли или рецидиве заболевания на первичном этапе лечения представляет собой сложное техническое решение, направленное на удаление опухоли, излечение региональных метастазов на шее и реконструктивного этапа после удаления опухоли, восстановления дыхания через естественные дыхательные пути приема пищи и выработка адекватной речи. Пролечено хирургическим методом по разработанной методике с реконструкцией дефекта надскладкового отдела гортани 19 больных в возрасте от 55 до 73 лет, все пациенты были мужского пола. Первичных больных 12 и рецидив и продолженный рост опухоли у 7 пациентов. Стадия заболевания t2-3n1-2m0 у первично оперированных больных.

Результаты и их обсуждение. Применяя метод хирургического лечения глотки позволил у больных провести радикальное лечение на первичной опухоли и региональном лимфатическом коллекторе шеи по показаниям, восстановить дефект тканей образовавшийся после удаления опухоли и восстановить функции дыхательную, разделительную, приема пищи и речи. После получения первично-положительных результатов акта приема пищи на 2-3 сутки удалялась трахеостомическая канюля и тем самым дыхание у пациента восстанавливалось через естественные дыхательные пути.

Выводы. Лечение рака глотки сложная клиническая проблема, одним из основных методов специального лечения является хирургический. Восстановить дефект верхнего этажа гортани весьма непростая задача, от результата непосредственно зависит восстановление функций дыхания, приема пищи, разделительная и голосообразующая. Применение в клиническую практику при хирургическом лечении рака надскладкового отдела гортани методики реконструкции кожным лоскутом на передних мышцах шеи открывает возможности лечения рака глотки и надскладкового отдела гортани с хорошим качеством жизни пациентов.

Рак языка, хирургический метод лечения. Восстановление функции дыхания, приема пищи, речи

Письменный В. И. Кулакова Н. М. Письменный И. В.

Самарский областной клинический онкологический диспансер.

Самарский государственный медицинский университет. Самара.

Введение. Язык — сложная анатомическая структура, обеспечивающая человеку дыхательную функцию, прием пищи естественным путем и звукопроизношение. Если опухоль языка имеет большую степень распространенности и, проводится экстирпация языка, сложно представить, что в данном случае человек может нормально дышать, есть, говорить.

Материалы и методы. Дифференцированный подход к восстановлению речевой функции, при объемных опе-

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

рациях орофарингеальной зоны, возможен по двум направлениям: это выполнение восстановленными структурами тех функций, которые были присущи утраченным и, компенсаторная работа органов внутри артикуляционной системы. В речевом акте участвуют щеки, губы, мягкое небо. Вследствие объемного оперативного вмешательства нарушается иннервация лица и артикуляционной системы. Работа проводится с учетом сохраненных условно-рефлекторных связей. Следует отметить, что участие в речевом акте мышц лица имеет немаловажное значение, т.к. с их помощью образуется контур звуков. И направление воздушной ротовой струи через определенную форму губ, создает гласный звук (гласные звуки не требуют участия языка).

У данной группы пациентов возникают функциональные голосовые нарушения по типу гипотонусной дисфонии, (из-за наличия трахеостомы), что оказывает влияние на общее впечатление четкости произносимой речи. Поэтому элементы голосовых упражнений являются неотъемлемой частью реабилитационной работы.

Результаты и их обсуждения. Реабилитационная работа проводилась на базе отделения ОГШ СОКОД. Были определены две группы пациентов: после экстирпации языка с реконструктивным этапом и пациенты без пластики. В количественном соотношении группы 12 и 16 человек. Результаты после 2х- курсов логопедической работы различные. В группе пациентов с реконструктивным этапом восстановлен акт приема пищи естественным путем, речь является смыслоразличительной; у пациентов без пластики грубо нарушено звукопроизношение, что затрудняет общение.

Заключение. В результате применения реконструктивных операций более быстро восстанавливается самостоятельное дыхание, прием пищи без подбора консистенции, речевая функция. Для получения положительного результата необходимо: восстановление психологического состояния пациентов; раннее начало коррекционной работы, сотрудничество с семьей. Соблюдение этих условий работы улучшает психологическое состояние пациентов, они свободно включаются в общение с окружающими, а значит, улучшается качество жизни.

Оптимизация лечения местно-распространенного и рецидивного рака гортани

В. И. Письменный.

Самарский областной клинический онкологический диспансер

Самарский государственный медицинский университет, Самара.

Введение. Уровень диагностики в общей лечебной сети опухолей верхних дыхательных путей не позволяет рассчитывать на успехи в выявлении начальных стадий заболевания. Злокачественные опухоли гортани практически в двух третьих начинают специальное лечение при подтверждении 3-4 стадий процесса. Не решенной проблемой клинической онкологии остается выбор метода лечения распространенного рака гортани с поражением опухолью окружающих органов, лечение рецидивного или продолженного роста рака гортани после радикальной лучевой терапии.

Материалы и методы. За последнее десятилетие в отделении опухолей головы и шеи изменилась тактика при лечении местно- распространенных и рецидивных злокачественных опухолей гортани. Приоритетное значение отдано радикальному хирургическому методу, связанному с выполнением расширенных травматических операций и обязательным выполнением реконструктивно — восстановительного этапа при формировании утраченных органов и частей организма. Проанализировано более 2000 историй болезней пациентов со злокачественными опухолями гортани пролеченных хирургическим способом в отделении опухолей головы и шеи за период с 1988 по 20012 годы. Хирургическое лечение при местно-распространенном раке гортани применено у 61 больного при распространении опухоли на шейный отдел пищевода, рецидив рака гортани с поражением культи трахеи у 23 пациентов, операция выполнена при рецидиве опухоли в эзофаго-фарингеальном комплексе после ларингэктомии у 21 больного, прооперировано при рецидиве рака после радикальной дозы лучевой дозы 73 человека, хирургическое лечение выполнено у 41 больного при появлении опухоли в сроки до 6 месяцев. Оперативное вмешательство выполнено без специальных методов лечения у 42 больных, после химиолучевого лечения 17 человек.

Результаты. Выбранный метод хирургического лечения в плане комбинированного или как самостоятельный способ радикального вмешательства у больных с рецидивным или местно-распространенным раком гортани позволил пролечить 219 человек, сохранив онкологическую надежность. Резекция шейного отдела пищевода выполненная у больных при распространении основного процесса, формирование эзофага и фарингостом, резекция культи трахеи в устье трахеостом представляет собой сложный технический процесс который дал возможность провести радикальное лечение распространенной злокачественной опухоли гортани. Используя способы реконструкции пищевода, трахеи позволило избежать натяжение слизистой оболочки глотки, пищевода, трахеи и кожи шеи позволило добиться заживления первичным натяжением у всех больных без рецидива от 1 года до 17 лет прожили 113 пациентов, а это более половины больных с рецидивом и распространенным раком гортани.

Выводы. Полученные данные результатов лечения распространенного и рецидивного рака гортани дают возможность применять предложенную тактику при лечении этой сложной группы пациентов.

Значение дозного планирования брахитерапии с высокой мощностью дозы рака шейки матки

В. Г. Туркевич

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург, Россия

Задача исследования. Изучить эффективность и токсичность внутриполостной брахитерапии с высокой мощностью дозы (ВМД) у больных раком шейки матки (РШМ) при использовании различных способов компьютерного дозиметрического планирования.

Материал и методы. В исследование включены 485 больных раком шейки матки, получавших лучевое лечение

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (Санкт-Петербург) в период с 1 января 1991 г. по 31 декабря 2005 г. Стадирование процесса производилось согласно пятому пересмотру классификации TNM. Для лечения всех больных РШМ использовалась сочетанная (дистанционная + контактная) радиотерапия, проводимая по стандартной методике.

Брахитерапия с ВМД проводилась на аппарате «Микроселектрон ВМД» с источником Иридий-192, производства фирмы «Нуклетрон» (Нидерланды) аппликатором метраккольпостатом «Ring Applicator Sets» по следующей схеме фракционирования: РОД=7Гр, 1 раз в неделю, СОД=28Гр (ВДФ=72, КРЭ=1436, БЭДр=48, БЭДп=106). Для брахитерапии 261 пациентки (группа 1) использовались общепринятые дозные планы. При внутрисполостном облучении 224 больных (группа 2) РШМ применялся авторский оптимизированный способ компьютерного дозиметрического планирования, на который получен патент № 2299081, зарегистрированный в Государственном реестре изобретений Российской Федерации 20 мая 2007 г. **Результаты.** По всем стадиям пятилетняя общая и безрецидивная выживаемость составила $80 \pm 2\%$. Общая и безрецидивная пятилетняя выживаемость больных с IB стадией — $95 \pm 3\%$, IIB — $86 \pm 2\%$, IIIB — $71 \pm 3\%$. Общая и безрецидивная пятилетняя выживаемость у пациенток во 2-ой группе — $92 \pm 2\%$, что существенно выше чем в 1-ой группе — $71 \pm 3\%$, различия между группами статистически достоверны ($p < 0.05$). Подобные преимущества наблюдались в группах больных РШМ при IIB — $98 \pm 1\%$ против $76 \pm 4\%$ и IIIB стадиях — $85 \pm 4\%$ против $57 \pm 5\%$.

Количество ранних лучевых осложнений на 10% (29% против 19%), а поздних токсических лучевых эффектов на 6% (10% против 4%) было достоверно выше в 1-ой группе больных РШМ, чем во второй ($p < 0.05$). Достоверно больше (на 7%) было ранних лучевых ректитов и поздних лучевых циститов (на 3%) в первой группе больных РШМ, чем во второй ($p < 0.05$).

Выводы. Запатентованный автором «Способ дозиметрического планирования внутрисполостной брахитерапии рака шейки матки» значимо влияет на продолжительность и качество жизни больных раком шейки матки.

Табакокурение и рак шейки матки

А. Я. Завельская, В. Ф. Левшин, Б. В. Ладан
ГБУЗ «ГКБ № 57 ДЗМ» ЛДП № 1, НИИ канцерогенеза ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина», Москва

Задача исследования. Изучение причинно-следственной связи между табакокурением (ТК) и развитием рака шейки матки.

Материал и методы. Материалом для исследования явились данные специального обследования 378 пациенток, включая 104 (27,5%) — с диагнозом рак шейки матки (РШМ), 72 (19,0%) — рак эндометрия (РЭ), 50 (13,2%) — рак молочной железы (РМЖ), 51 (13,5%) — дисплазия шейки матки (ДШМ) 1-3 ст., 101 (27,1%) — контрольная группа, в которую вошли 85 (22,8%) больных с дискинезией желчевыводящих путей и хроническим холециститом (ДЖП) и 16 (4,3%) практически здоровых женщин. С применением формализованной анкеты проводился опрос всех женщин в отношении курительного стату-

са и курительного анамнеза. Уточнялось также наличие в анамнезе других факторов риска РШМ. При статистическом анализе собранных данных были использованы: расчет относительных и средних величин, расчет критерия t для сравнений двух независимых совокупностей, расчет показателей относительного риска (ОР) с 95% доверительным интервалом.

Результаты. Наибольший процент курящих лиц установлен среди больных РШМ и ДШМ 3 ст., соответственно 53,8%, и 45%. В других группах доля курящих женщин была в несколько раз ниже и составила в группе больных с ДШМ 1 и 2 степени — 9%, в группе больных РЭ — 4,2%, в группе больных РМЖ — 12%, в группе больных ДЖП — 1,2% и в группе практически здоровых — курящие лица отсутствовали. Различия в проценте курящих лиц в группах больных РШМ, ДШМ 3 ст. и в сравниваемых контрольных группах статистически достоверны ($p < 0,05-0,01$). Показатель относительного риска развития РШМ увеличивался с увеличением продолжительности и интенсивности ТК, что подтверждает дозозависимую связь ТК с риском развития РШМ. Установлен выраженный мультипликативный эффект при сочетанном влиянии ТК и инфицированности вирусом папилломы человека на риск развития РШМ.

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о наличии причинно-следственной связи между ТК и развитием РШМ и ДШМ 3 ст. Показано, что риск развития РШМ и ДШМ 3 ст., при ТК существенно повышается со снижением возраста начала ТК и увеличением интенсивности ТК. Отказ от ТК может быть эффективным средством профилактики РШМ.

Неoadъювантная химиотерапия местнораспространенного рака шейки матки

Кузнецова О. В., Рыбин А. И., Марцинковская Н. В., Дубинина В. Г., Лукьянчук О. В.

Одесский национальный медицинский университет, кафедра онкологии с курсом лучевой диагностики и терапии

Введение. Рак шейки матки является одной из наиболее частых злокачественных опухолей женских половых органов и основной причиной смерти от онкогинекологической патологии в мире. В развивающихся странах рак шейки матки занимает 1-е место в структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями гениталий. Несмотря на простоту диагностики, остается высокой летальность в течение 1-го года с момента выявления заболевания (20,8%), что свидетельствует о поздней диагностике и не всегда адекватном лечении. Наибольшие трудности у клиницистов вызывает лечение местнораспространенного рака шейки матки, так как регионарное распространение опухоли ведет к быстрому гематогенному метастазированию. Традиционная сочетанная лучевая и химиолучевая терапия позволяют добиться выживаемости больных РШМ IIB-IIIВ стадии в 50-60%. В этой связи изучение новых схем комбинированного и комплексного лечения с возможностью хирургического вмешательства является актуальным.

Цель исследования — изучить непосредственные и отдаленные результаты системной неoadъювантной химиотерапии при местнораспространенном РШМ.

ОПУХОЛИ ЖЕНСКОЙ РЕПРОДУКТИВНОЙ СФЕРЫ

Материал и методы. В исследование были включены 35 больных РШМ IIB — IIIB. Средний возраст больных составил $45,33 \pm 1,57$ года (32–61 год). У 24 больных (68,5%) был диагностирован плоскоклеточный рак, у 9 больных (25,7%) — аденокарцинома, у 2 больных (5,7%) — низкодифференцированный рак. На первом этапе больные получали 3 курса неоадьювантной химиотерапии с интервалом 10 дней по схеме ВОР: Винкристин 1 мг/м^2 в 1 день, Блеомицин 25 мг/м^2 в 1–3 дни, Цисплатин 50 мг/м^2 в 1 день.

Результаты. После 3 курсов неоадьювантной ПХТ по схеме ВОР хирургическое вмешательство в объеме пангистерэктомии III типа было выполнено у 28 больных (80%). 7 больным (20%) не удалось выполнить операцию, и им была назначена в последующем сочетанная лучевая терапия в 2 этапа. Частота рецидивов после комбинированного лечения (неоадьювантная химиотерапия и пангистерэктомия) составила 15,7%. В настоящее время период наблюдения за пациентками составляет 40 месяцев. Трехлетняя общая выживаемость больных подвергнутых хирургическому лечению, оказалась выше таковой у неоперированных больных: 77,1% и 42,8% соответственно.

Выводы. Неоадьювантная химиотерапия по схеме ВОР у больных местнораспространенным РШМ показывает достаточно высокую эффективность с высокой частотой объективного ответа и позволяет провести радикальное хирургическое лечение у большинства больных.

Место нового серологического маркера HE4 в мониторинге больных раком яичников

Н. В. Маршутина, И. И. Алентов, И. А. Корнеева, Н. С. Сергеева, М. П. Солохина, Е. Г. Новикова

ФГБУ «МНИОИ им. П. А. Герцена» МЗ РФ, Москва, Россия

Введение. СА125 является признанным серологическим опухолевым маркером для мониторинга больных раком яичников (РЯ). Однако у части пациенток данный маркер снижает диагностическую чувствительность после многих курсов проведенной ХТ и, следовательно, становится неинформативным при развитии рецидива. Эта проблема обосновывает поиск новых серологических ОМ, которые могли бы использоваться дополнительно к СА125 для мониторинга больных РЯ. На роль одного из таких маркеров рассматривается белок HE4.

Задача исследования: сравнить динамику изменения СА125 и HE4 в мониторинге больных РЯ на этапах комбинированного лечения, последующего наблюдения и развития рецидива болезни.

Материалы и методы: в сыворотке крови 31 больной РЯ различных гистологических типов (28 — серозный РЯ, 2 — эндометриоидный РЯ, 1 — недифференцированный РЯ) оценили концентрацию СА125 и HE4 на анализаторе ARCHITECT i1000SR (Abbott Diagnostics, США) в динамике лечения и наблюдения. Средний возраст пациенток на момент начала лечения составлял 53,6 года (20–74 лет). Продолжительность мониторинга — от 13 мес. до 54 мес. (среднее значение — 28,8 мес.). Всего выполнено 514 анализов СА125 и 478 анализов HE4. В качестве дискриминационного уровня (ДУ) СА125 использовали 35 ед/мл , для HE4 — 70 пмоль/л у больных в предклимактерическом периоде и 140 пмоль/л у пациенток в менопаузе.

Результаты. До начала лечения уровни СА125 и HE4 были повышены у всех больных РЯ. Кратность превышения ДУ у СА125 оказалась существенно выше (50,8), чем у HE4 (9,7). Неоадьювантная химиотерапия и последующая циторедуктивная операция сопровождались постепенным снижением уровней обоих маркеров. Нормализация уровней HE4 после операции наблюдалась чаще, чем СА125 (64% против 27%). Развитие рецидивов в большей части случаев сопровождалось повышением уровней обоих маркеров, причем в 56% случаев наблюдалось более раннее повышение СА125 и в 25% случаев — HE4. При лечении рецидивов заболевания различия в динамике СА125 и HE4 были более выражены, чем на первых этапах лечения. Установлена значимая корреляция ($r = ,6$) между уровнями СА125 и HE4 до начала лечения и на первых его этапах, то есть при наличии большого объема опухолевых масс.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют о целесообразности дополнения СА125-мониторинга больных РЯ новым опухолеассоциированным маркером — HE4, что позволит получить более полное представление о состоянии опухолевого процесса на этапах лечения, наблюдения в ремиссии и доклинического выявления развития рецидива, по крайней мере, у части больных.

Информативность цитокинов в оценке групп риска пациенток, страдающих раком тела матки

В. И. Прохорова¹, Т. П. Цырус¹, Т. Ю. Принькова², С. А. Мавричев¹, Л. М. Шишло¹,

С. В. Лаппо¹, Е. В. Лысенко¹, А. Д. Таганович²

¹РНПЦ онкологии и медицинской радиологии им. Н. Н. Александрова, г. Минск, Беларусь ²УО «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Беларусь

Задача исследования. Определить диагностическую информативность цитокинов для оценки риска опухолевой прогрессии у пациенток, страдающих раком тела матки (РТМ) I стадии, до хирургического лечения.

Материал и методы. Исследована сыворотка крови 120 пациенток с установленным диагнозом РТМ. Группу контроля составили 20 женщин без онкологической патологии в анамнезе. У всех пациенток гистологическим методом подтверждена эндометриоидная аденокарцинома I стадии (1a стадия — глубина инвазии менее $1/2$ толщины и 1b — более $1/2$ толщины миометрия). Кроме стадии заболевания для определения группы риска большое значение имеет степень злокачественности опухоли (grade, G). В соответствии с классификациями TNM и FIGO 2009 года были сформированы 3 группы риска. Группу 1 составила 31 пациентка с низким риском (1a стадия, G1-2), группу 2–60 пациенток с промежуточным риском (1a стадия, G3 и 1b стадия, G1-2), в 3 группу вошли 29 пациенток с высоким риском (1b стадия, G3) развития локо-регионарных рецидивов и отдаленных метастазов РТМ. Тестирование цитокинов VEGF, EGF, TNF- α , IL-8, sICAM-1, sPECAM, p55, p185 выполнено методом ИФА на анализаторе Alisei «Seac» (Италия) с помощью коммерческих тест-систем (DRG, США). Статистическая обработка результатов выполнялась непараметрическими методами с помощью пакета STATISTICA 8.0.

Результаты. В группах пациенток, страдающих РТМ, с промежуточным и высоким риском опухолевой прогрес-

ОПУХОЛИ ЖКТ (КРОМЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА)

сии увеличен уровень sICAM-1 ($p=0,018532$), sPECAM ($p=0,000459$), TNF- α ($p=0,027736$) и IL-8 ($p=0,000673$) в сыворотке крови по сравнению с пациентками, имеющими низкий риск. По данным ROC-анализа площадь под ROC-кривой находилась в пределах от 0,7 до 0,8. Согласно экспертной шкале AUC (М.Н. Zweig; 1993), эти значения свидетельствуют о хорошей предсказательной ценности данных показателей.

Выводы. У пациенток, страдающих РТМ, с промежуточным и высоким риском опухолевой прогрессии информативно значимыми являются показатели sICAM-1, sPECAM, TNF- α и IL-8. Совокупность этих цитокинов может использоваться для клиничко-лабораторной оценки степени риска опухолевой прогрессии при РТМ I стадии на дооперационном этапе.

Экспрессия ганглиозидов в опухолевой ткани рака яичника как прогностический фактор первичной резистентности к препаратам таксанового ряда

С. Н. Прошин, Р. И. Глушаков, Н. И. Тапильская
Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет, Санкт-Петербург.

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург.

Введение. При злокачественной трансформации в опухолевых клетках происходит качественное и количественное изменение экспрессии ганглиозидов клеточной мембраны, шеддинг которых способствует локальной супрессией клеточного звена иммунной системы.

Задача исследования. Установить взаимосвязь между экспрессией ди- и моносиалоганглиозидов в опухолевой ткани рака яичника и продолжительностью безрецидивного периода.

Материал и методы. Ретроспективно пересмотрены гистологические микропрепараты 48 пациенток в возрасте от 52 до 68 лет, которые в 2006-2009 гг. получили комплексное лечение по поводу рака яичника IIIc стадии (серозный гистотип опухоли) в объеме оптимальной циторедуктивной операции и 6 циклов комбинированной химиотерапии по схеме таксол/карбоплатин с полным ответом на лечение. У всех пациенток впоследствии был диагностирован и верифицирован рецидив заболевания и точно установлена продолжительность безрецидивного периода. У 28 пациенток длительность безрецидивного периода была менее 6 месяцев, у 20 пациенток более 12 месяцев соответственно. Экспрессия ганглиозидов GM3 и GD1a определялась иммуногистохимическим методом по стандартной методике.

Результаты. В группе опухолей с таксанорезистентным раком яичника ($n=28$) положительная экспрессия GM3 (GM3 «+») и GD1a (GD1a «+») выявлена у 16 (57,1%) и 23 (82,1%) пациенток соответственно. В группе опухолей яичника, чувствительным к препаратам таксанового ряда ($n=20$), положительная экспрессия GM3 (GM3 «+») и GD1a (GD1a «+»/«++») выявлена у 11 (55,0%) и 6 (30,0%) пациенток соответственно. Таким образом, получено достоверное различие по экспрессии диссиалоганглиозида GD1a в группах пациенток с таксаночувствительными и — резистентными опухолями яичника ($p<0,05$).

Выводы. Определение экспрессии диссиалоганглиозида GD1a в опухолевой ткани рака яичника может быть использована для определения чувствительности/резистентности к препаратам таксанового ряда.

Оптимизация методики лекарственной терапии больных Гастроинтестинальными стромальными опухолями

А. Г. Корнилова, Л. М. Когония, В. С. Мазурин

ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва

Задача исследования. Установить влияние концентрации активных метаболитов иматиниба в плазме крови пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями (ГИСО) на эффективность таргетной терапии в адъювантном и лечебном режимах.

Материалы и методы. Лечение получали пациенты с морфологически верифицированным диагнозом ГИСО, которым назначали иматиниб в дозе 400 мг в сутки перорально ежедневно. Исследование концентрации метаболитов иматиниба проводилось методом жидкостной хроматографии. Пациентам, в крови которых уровень концентрации был ниже терапевтического, выполнялась эскалация суточной дозы иматиниба до 600 мг или 800 мг с последующей оценкой эффективности оптимизации методики лекарственной терапии.

Результаты. С сентября 2010 г. по январь 2013 г. исследование было проведено 30 больным. Концентрация иматиниба ниже терапевтической обнаружена в группе больных с генерализованной формой ГИСО в 20% случаев, а в группе адъювантного лечения в 33% случаев. В данной когорте пациентов выполнена коррекция суточной дозы иматиниба (увеличение до 600 мг или 800 мг в сутки) с последующей оценкой эффективности индивидуализации терапии. По данным планового обследования у 33% пациентов в группе лечебного режима отмечена стабилизация процесса, в 67% — положительная динамика. В группе адъювантного лечения стабилизация процесса достигнута во всех случаях, подвергшихся коррекции.

Выводы. Индивидуализация методики лекарственного лечения на основе мониторинга концентрации активных метаболитов иматиниба позволяет оптимизировать и повысить эффективность терапии ГИСО, тем самым увеличивая продолжительность жизни пациентов.

Российское многоцентровое наблюдательное исследование пациентов с диссеминированным раком желудка, получавших доцетаксел (GATAH)

¹Антимоник Н. Ю., ²Левченко Н. В., ³Феоктистова П. С., ⁴Давиденко И. С.

¹Городской онкологический диспансер, г. Санкт-Петербург

²Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер, г. Ставрополь

³Нижневартковский онкологический диспансер, г. Нижне-вартовск

⁴Краевой клинический онкологический диспансер, г. Краснодар

Обоснование: данное российское наблюдательное исследование было разработано для описания безопасности применения химиотерапии на основе препарата доцетак-

ОПУХОЛИ ЖКТ (КРОМЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА)

сел (Таксотер®) у пациентов получающих химиотерапию первой линии для лечения диссеминированного рака желудка, поскольку данные о безопасности доцетаксела ограничено в условиях реальной клинической практики.

Пациенты и методы: изначально было запланировано включить 100 пациентов. Выбор терапии осуществлялся на усмотрение врача. Основной целью было описание безопасности химиотерапии на основе доцетаксела. Дополнительные цели включали оценку эффективности применяемой химиотерапии, типа используемых комбинаций и продолжительности терапии, а также описание характеристик пациентов. Критериями включения служили подтвержденный при морфологическом исследовании местно-распространенный или метастатический рак желудка у пациентов в возрасте старше 18 лет, у которых запланирована терапия на основе доцетаксела. Все нежелательные явления классифицировали в соответствии с Общими терминологическими критериями нежелательных явлений Национального института рака США (NCI-CTCAE), версия 3.0. Химиотерапия применялась вплоть до прогрессирования заболевания или появления непереносимых проявлений токсичности.

Результаты: в период между маем 2008 года и ноябрем 2010 года был включен 61 пациент из 15 центров. В связи с медленным набором и низким количеством включенных пациентов исследование было остановлено досрочно. Данные для анализа характеристик пациентов и заболевания и для анализа эффективности были получены у 57 из 61 (93,4%) пациента, тогда как данные для анализа безопасности были получены у 61 пациента. У 36 из 57 пациентов была диагностирована IV стадия заболевания. Чаще всего встречалось вовлечение таких органов, как брюшина (у 36,8% пациентов), надключичные лимфатические узлы (у 24,6% пациентов) и легкие (у 12,3% пациентов). Наиболее распространенным гистологическим типом была аденокарцинома (80,7%) (низкодифференцированная — (49,1%)). Из 57 пригодных для анализа пациентов 42 (73,7%) и 11 (19,3%) пациентов получали тройные и двойные режимы соответственно, 4 (7,0%) пациента получали доцетаксел в качестве монотерапии. Чаще всего применялся режим доцетаксел/цисплатин/фторурацил (у 20 пациентов). Медиана количества циклов доцетаксела составила 4 (1-8). Медиана использовавшейся дозы препарата доцетаксел оказалась равна 75 мг/м² (75-100). У 7 из 61 (11,5%) пациента была зафиксирована отсрочка химиотерапии как минимум в одном цикле. Из 252 проведенных циклов только один цикл был отсрочен в связи с гематологическими проявлениями токсичности, и в одном цикле использовалась уменьшенная доза (в обоих случаях речь идет о цикле 6 у одного и того же пациента). Наиболее распространенной причиной прекращения терапии было завершение запланированной терапии у 28 из 61 (45,9%) пациента. Анемия 2 степени была зарегистрирована у 2 из 61 (3,3%) пациента; анемия 3 степени — у 1 из 61 пациента. Нейтропения 2 степени была зарегистрирована у 3 из 61 (4,9%) пациента; нейтропения 3 степени — у 1 из 61 (1,6%) пациента. Тромбоцитопения 2 и 1 степени была зарегистрирована у 1 из 61 (1,6%) и у 1 из 61 (1,6%) пациента соответственно. Г-КСФ применялся у 14 пациентов: у 4 из 61 (6,6%) пациента с целью терапии и у 10 из 61 (16,4%) пациен-

та с целью профилактики. Серьезных нежелательных явлений или случаев смерти пациентов зарегистрировано не было.

Эффективность терапии: частота объективного ответа составила 31,5%, при этом полный ответ наблюдался у 17,1% (10/57) пациентов, и частичный ответ наблюдался у 14,0% (8/57) пациентов; стабилизация заболевания была зарегистрирована у 14 из 57 (24,6%) пациентов; у 4 из 57 (7,0%) пациентов наблюдалось прогрессирование заболевания. У 21 из 57 (36,8%) пациентов оценка не проводилась по неизвестным причинам.

Выводы: данное наблюдательное исследование позволило получить информативные данные о безопасности и режимах терапии в небольшой, но информативной выборке пациентов. Несмотря на небольшой размер выборки, проанализированные данные позволили получить общее представление о терапии в условиях реальной клинической практики в разных регионах России.

Роль предоперационной лучевой терапии в лечении операбельного рака желудка

Нечаева М.Н.^{1,2}, д.м.н. Левит М.Л.^{1,2}, д.м.н., профессор Вальков М.Ю.^{1,2}

¹ ГБУЗ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер»,

² ГБОУ ВПО «Северный государственный медицинский университет», г. Архангельск

Введение. Рак желудка — вторая по частоте причина смерти от злокачественных новообразований в мире. Хирургическое удаление опухоли остается основным методом лечения, но эффективно только при ранних стадиях. Вопрос о необходимости предоперационной лучевой терапии (ПЛТ) остается неясным.

Цель. Ретроспективный анализ эффективности ПЛТ, проведенной в ГБУ АО «Архангельский клинический онкологический диспансер» в 2006-2010 гг. при операбельном раке желудка.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное изучение общей выживаемости (ОВ) сплошной выборки больных с диагнозом операбельного рака желудка (РЖ) 2-3 стадии, получавших и не получавших предоперационную лучевую терапию (ПЛТ). Распределения в группах сравнивали с помощью метода хи-квадрат, ОВ — методом Каплана-Майера и лог-ранговым методом. Анализ факторов, влияющих на ОВ, осуществляли с помощью регрессии Кокса.

Результаты. В группу хирургического лечения было отобрано 190 человек, в группу ЛТ — 30 человек. Пациенты в группе ПЛТ получали предоперационную лучевую терапию тормозным пучком 6-18 МэВ либо гамма-излучением ⁶⁰Со в режиме ускоренного фракционирования по 2,5 Гр дважды в день ежедневно до 25 Гр с хирургическим вмешательством через 2-48 часов по окончании ЛТ. Часть пациентов в обеих группах (всего 74 человека) дополнительно получали адъювантную химиотерапию (АХТ): в группе с ЛТ 21 человек (70%), в группе без ЛТ 53 человека (28%). Более года, 3 и 5 лет были живы 87% (95% доверительный интервал (ДИ), 82-92%), 67% (95% ДИ, 61-74%) и 56% (95% ДИ 50-63%) больных групп

ОПУХОЛИ ЖКТ (КРОМЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА)

пы без ЛТ, в группе ЛТ — 97% (95% ДИ, 90-103%), 71% (95% ДИ, 58-84%) и 71% (95% ДИ, 71-71%) больных соответственно. Медиана времени наблюдения для всех больных и в обеих группах не была достигнута. Различия в выживаемости между группами были статистически незначимы ($\chi^2=1,341$, $p=0,247$). При многофакторном анализе не выявлено статистически значимого влияния ЛТ на выживаемость, но отмечается тенденция к улучшению прогноза для этой группы больных — ОР 0,64 (95% ДИ 0,29-1,38). Единственным фактором прогноза, значимо влиявшим на результаты общей выживаемости, была стадия — ОР 0,45 (95% ДИ, 0,26-0,77). Дополнение к программе лечения адъювантной химиотерапии также не влияло на выживаемость пациентов.

Заключение. В ретроспективном анализе предоперационная ЛТ не улучшает выживаемость больных операбельным РЖ. Однако наличие явной тенденции к улучшению прогноза ОВ служит поводом для дальнейшего изучения комбинации ЛТ с радикальным хирургическим лечением на большей популяции больных.

Критерии злокачественности протоковой аденокарциномы поджелудочной железы

О. В. Паклина^{1,2}, Г. Р. Сетдикова¹ И. А. Чекмарева², Е. Н. Гордиенко^{1,2}

¹ ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна, г. Москва

² ФГБУ Минздрав РФ Институт хирургии им. А. В. Вишневского, г. Москва

Введение. Впервые статистически значимая зависимость общей выживаемости больных от степени дифференцировки опухолевых клеток при протоковом раке поджелудочной железы (ПЖ) была описана Brower ST в 1993 году. В 1996 г. эксперты ВОЗ опубликовали критерии, основанные на рекомендациях известного немецкого патолога Г. Клеппеля. В 2005 году Adsay N. V. предложил оценить дифференцировку ПАК ПЖ по гистологическим критериям, в основе которых лежала система балльной оценки Глисона, используемая при раке предстательной железы. **Задача исследования.** Изучить прогностическую значимость различных морфологических критериев для определения степени дифференцировки опухолевых клеток при протоковой аденокарциноме поджелудочной железы. **Материал и методы.** Выполнен анализ операционного материала 74 больных ПАК ПЖ, находившихся на лечении в указанных выше медицинских учреждениях в период с 2005 по 2009 гг. Среди больных ПАК ПЖ преобладали мужчины (1,5:1). Возраст больных колебался от 40 до 80 лет. Средний возраст мужчин — 62,3 лет, средний возраст женщин — 54 года. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Статистический анализ проводили при помощи программы STATISTICA 6.0. За уровень статистической значимости принимали $p < 0,05$.

Результаты. В связи с тем, что предложенные критерии оценки степени дифференцировки опухолевых клеток при классическом протоковом раке ПЖ не имели прогностической значимости для общей выживаемости больных, мы модифицировали принципы оценки степени ГЗ опухоли: выраженность ядерного полиморфизма, способность опухоли формировать железистые структуры и на-

личие анапластического (саркомо-подобного) компонента. Анапластический компонент в ПАК ПЖ представлен крупными полиморфными или веретенообразными клетками с гиперхромными ядрами, иногда многоядерными, с минимальным стромальным компонентом. Опухоли разделили на две группы, без- и с наличием анапластического компонента, даже минимального ($<10\%$), так как при статистическом анализе выявили зависимость только между степенью ГЗ и наличием анапластического компонента в опухоли ($r=-0,23$; $p=0,04$). Медиана жизни у больных в первой группе составила 14 месяцев, против 6 месяцев во второй группе с наличием анапластического компонента в опухоли ($p=0,00016$).

Выводы: Таким образом, при классическом варианте протоковой аденокарциномы поджелудочной железы следует выделять только две формы, основным критерием которых является наличие или отсутствие анапластического компонента.

Метастатическое поражение поджелудочной железы: описание случаев и обзора литературы

Сетдикова Г. Р., Паклина О. В., Артемьев А. И., Хисамов А. А. ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А. И. Бурназяна ФМБА России

Введение: Метастазы в поджелудочную железу крайне редки и составляют 4,5% всех опухолей поджелудочной железы. Как правило, протекают бессимптомно и выявляются случайно. Наиболее частым раком, метастазирующим в поджелудочную железу, является — почечно-клеточный рак, после него в убывающем порядке следуют колоректальный рак, меланома, саркома и рак легких. Прогноз жизни больных определяется гистогенезом первичной опухоли и распространенностью онкологического процесса.

Материал и методы: Приводим клинические наблюдения больных с вторичными опухолями ПЖ, получивших хирургическое лечение в период с 2007-2012 года в различных учреждениях г. Москвы.

Результаты: Метастатический почечно-клеточный рак обнаружен в 3/10 случаев (Ж:М=2:1). В 2-х случаях мультифокальное поражение (от 2-х до 4-х опухолевых узлов), в одном случае тотальное поражение железы (головка, тело, хвост). Время от нефрэктомии от 2 до 8 лет. Метастатический колоректальный рак — 2/10 случаев (Ж:М=1:1). В одном случае метакхронное (через 2 года от резекции прямой кишки), в другом случае синхронное поражение. В обоих случаях поражалась головка железы, опухолевый узел — солитарный. Метастатический мелкоклеточный рак легкого — в 1/10 случаев. Больной К., 71 год, диагноз: опухоль тела-хвоста железы. Метастатическое поражение печени. Выполнена диагностическая пункционная биопсия объемного образования. При гистологическом исследовании в трепан-биоптате обнаружены разрастания мелких вытянутых овальных и округлых неопластических клеток со скудной цитоплазмой вокруг неизмененных островков Лангерганса. При иммуногистохимическом исследовании в неопластических клетках отмечается диффузная положительная реакция с ТТФ1, ЦК 7 (+++). Вторичная лимфома — в 2/10 случаев (Ж:М=1:1). В обоих случаях в левой половине забрюшинного пространства определяется образование тесно прилежащее к поверхности тела и хвоста железы.

ОПУХОЛИ ЖКТ (КРОМЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА)

Местно-распространенный рак желудка — 2/10 случаев (только М). В одном случае низкодифференцированная аденокарцинома, в другом перстневидно-клеточный рак. **Выводы:** приведено 10 наблюдений вторичных опухолей поджелудочной железы, что составило 5,4% (10/184) от всех исследованных опухолей железы за этот период. По типу распространения: в 6-ти случаях отмечено метастатическое поражение железы и 4-х случаях — локальная инвазия. Важным в обследовании подобных больных является проведение дифференциального диагноза с первичной опухолью поджелудочной железы, поскольку лечебная тактика может существенно отличаться. Трудно решить вопрос о выборе правильной тактики лечения больных с данными нозологическими формами, за счет их чрезвычайной редкости.

Молекулярно-генетические маркеры в качестве индивидуальных прогностических критериев при раке желудка

Удилова А.А.¹, Быков И.И.¹, Хоробрых Т.В.¹, Немцова М.В.^{1,2}

¹ Первый Московский Государственный Медицинский Университет им. И. М. Сеченова, Москва,

² Россия. Медико-генетический научный центр РАМН, Москва, Россия

Цель. Поиск индивидуальных прогностических критериев у больных раком желудка, путем выявления основных молекулярно-генетических различий между двумя типами рака желудка, отличающихся по характеру роста, степени злокачественности и клиническому течению.

Материалы и методы. В группу исследования вошли 78 пациентов с диагнозом рак желудка в I-IV стадии заболевания, проходивших обследование и лечение в Первом Московском Государственном Медицинском Университете им. И. М. Сеченова с 2008 г. по 2011 г. У всех больных в опухолевых образцах исследовали клиническое и прогностическое значение аллельного дисбаланса (АД) в локусах 1p36 (RUNX3), 16p22.1 (CDH1) и 17p13.1 (TP53) и микросателлитную нестабильность (МН) при интестинальном (кишечном) и диффузном типах рака желудка. Исследование проводилось в 78 парных образцах опухоли желудка и морфологически нормальной слизистой оболочки желудка, 42 (54%) из которых были определены как диффузный тип рака желудка, 36 (46%) опухолей принадлежали к интестинальному (кишечному) типу рака желудка.

Результаты. Выявлено, что АД 17p13.3 ($p=0.038$) и 16p22 ($p=0.023$), АД по двум и более локусам в одном образце ($p=0,0176$) и МН ($p=0,047$) достоверно чаще определяется в опухолях интестинального типа по сравнению с диффузным типом опухолей. При сравнении клинических групп с различной степенью дифференцировки опухолевых клеток выявлено, что АД по 16p22 ($p=0,041$) и АД по двум и более локусам в одном образце ($p=0,0057$) чаще выявляется в высоко или умеренно дифференцированных опухолях.

Выводы. Таким образом, показано, что разные по степени агрессивности типы рака желудка имеют молекулярно-генетические отличия в механизмах инактивации

исследуемых генов RUNX3, CDH1 и TP53 и микросателлитной нестабильности. Существование таких различий может свидетельствовать о различных молекулярных механизмах канцерогенеза этих двух типов рака желудка. Создание системы молекулярно-генетических маркеров, определяемых в дооперационных биоптатах слизистой желудка, позволит использовать их для выявления клинического характера опухоли, выбора адекватной тактики лечения, а также в качестве прогностического фактора у больных раком желудка.

Возможности внутрипросветной фотодинамической терапии опухолей желчных протоков

А. С. Иванов, Л. Л. Драч, Г. Г. Мурадов, А. А. Курков
СЗГМУ им. И. И. Мечникова, Санкт-Петербург.

Введение. Фотодинамическая терапия (ФДТ) рассматривается как альтернативный способ локального лечения опухолей. Впервые ФДТ была применена для воздействия на опухоль желчных протоков в 1991 году. При этом до настоящего времени ФДТ не стала широко распространенным методом лечения холангиоцеллюлярного рака. По нашему мнению широкому внедрению ФДТ опухолей желчных протоков препятствуют следующие факторы: 1. Сложности эффективной доставки свет в просвет желчных протоков 2. Сложности дозиметрии накопления препарата в опухолевой ткани 3. Техническая сложность визуального контроля эффективности процедуры. **Задача исследования.** Целью нашего исследования было определение возможности облучения опухоли полупроводниковым лазером через стенку катетера. Для достижения поставленной цели решались следующие задачи: оценка оптимальных спектров пропускания и измерение затухания излучения He-Ne и полупроводникового лазеров ($\lambda = 630-700$ нм) стенкой эндобилиарных катетеров. **Материалы и методы.** В ходе экспериментов исследовались оптические свойства наиболее часто используемых для данных целей катетеров фирмы «СООК» из материала ULTHRATANE® и «МИТ» из полиуретана. Спектры пропускания исследовались с помощью монохроматора. Эксперимент подтвердил, что для более эффективного пропускания света следует использовать источники с большей длиной волны излучения. В частности, перспективным является использование красной области видимого спектра, в диапазоне 600-700 нм. Вторым этапом исследований было определение абсолютного пропускания образцов с применением волоконно-оптического световода. Измерения выполнялись с применением фотометрической (оптической) сферы. Интенсивность излучения диффузора принималась за единицу. Затем диффузор помещался в катетер и процедура измерения повторялась. **Результат.** Как показал эксперимент абсолютное значение коэффициента пропускания катетеров близко к единице, то есть их использование при введении в них оптоволокон с диффузором не вносит заметного затухания в интенсивность излучения.

Вывод. Таким образом, возможно использование метода ФДТ при облучении опухоли лазером в диапазоне 630-670 нм непосредственно через стенку катетеров «СООК» и «МИТ» без существенной потери мощности.

ОПУХОЛИ ЖКТ (КРОМЕ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА)

Опыт применения препарата сорафениб в лечении генерализованных форм рака печени

Тихановская Н. М., Л. Ю. Владимирова, И. Л. Попова, ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт Минздрава России», Ростов-на-Дону

Задача исследования: Оценить эффективность применения препарата Сорафениб у больных метастатическим раком печени.

Материал и методы: Лечение получали 12 пациентов (8 мужчин, 4 женщины), в возрасте от 23 до 65 лет, средний возраст составил 62 года, с морфологически верифицированным диагнозом гепатоцеллюлярного рака, которые получали терапию препаратом Сорафениб. У 91,7% (11) — первично-генерализованный гепатоцеллюлярный рак (T3-4N1-xM1), у 8,3% (1) пациентки — генерализация рака печени. У 33,3% (4) имело место метастатическое поражение легких, в печень — 25% (3), внутригрудные лимфатические узлы — 25% (3), шейные лимфатические лимфоузлы — 8,3% (1). Все пациенты получали препарат в качестве 1-й линии в монорежиме в дозе 800 мг в сутки. Длительность приема препарата Сорафениб в среднем составляла около 5 мес. (от 1,5 мес. до 7 мес.).

Результаты: Эффект оценен у 12 пациентов. Из них у 3 пациентов (25%) выявлена частичная ремиссия, 5-ти (41,6%) больных раком печени выявлена стабилизация, у 1-го (33,3%) пациента — полная ремиссия, у 3-х больных (25%) — прогрессирование процесса, в результате 2 пациента умерли. Таким образом, общий эффект от лечения составил 75%. Остальные пациенты продолжают лечение, медианы бессобытийной и общей выживаемости не достигнуты.

Среди осложнений превалировал ладонно-подошвенный синдром у 100% (12), различной степени выраженности. Повышение артериального давления у 50% (6), суставные боли в 33,3% (4), тромбоцитопения 2 степени в 25% (3), диарея 1 степени у 25% (3), алопеция у 50% (6). Осложнения поддавались медикаментозной коррекции, не требовали снижения доз и задержки введения препарата.

Выводы: Таким образом, Сорафениб продемонстрировал высокую эффективность в сочетании с контролируемой токсичностью в лечении метастатического рака печени.

Регионарная химиотерапия у больных с нерезектабельным метастатическим раком печени

Шабунин А. В., Греков Д. Н., Кузнецова В. Ф., Дроздов П. А. Городская клиническая больница №1 им. Н.И. Пирогова (г. Москва, Россия)

Кафедра госпитальной хирургии РМАПО (г. Москва, Россия)

Цель исследования: улучшить результаты лечения больных метастатическим нерезектабельным метастатическим раком печени путём применения регионарной эндоваскулярной химиотерапии.

Материал и методы: За период с августа 2007 года по август 2013 года в клинике находилось на лечении 307 пациентов с метастатическим раком печени. Регионарная эндоваскулярная химиотерапия проведена 61 больному (мужчин — 23, женщин — 38), средний возраст составил

58,14±11,08 лет. С метастазами колоректального рака — 29 пациентов, с метастазами рака молочной железы — 14 пациенток, с метастазами рака других локализаций — 18 пациентов. Критериями включения для ее проведения были больные с множественными билобарными метастазами, но не более 70% объема печени, что соответствовало N1mb, N2mb, N3mb по классификации Gennari. Всего было выполнено 102 процедуры. В лечении применялись следующие методы: химиоэмболизация правой печеночной артерии (ХЭППА) — 54; химиоэмболизация левой печеночной артерии (ХЭЛПА) — 25; химиоинфузия (ХИ) — 23. Химиоинфузия выполнялась только в случае технической невозможности выполнения химиоэмболизации. В качестве химиопрепарата использовались: доксорубицин, эрбитукс, авастин, оксалиплатин. В качестве эмболизата: липиодол и микросферы. Все больные получали системную химиотерапию. Ответ на химиоэмболизацию оценивали через 1 месяц после процедуры с применением КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием.

Результаты: При выполнении селективной эндоваскулярной химиотерапии отмечены два осложнения: гематома в области пункции бедренной артерии (консервативная терапия), аллергическая реакция на химиопрепарат (консервативная терапия). Выраженных проявлений постэмболизационного синдрома не было. При поражении паренхимы печени более чем на 50% отмечался интоксикационный синдром до 7-10 дней. Системной токсической реакции на химиопрепараты не было. Частичный ответ получен у 10 больных (16,4%), стабилизация у 25 (41%), прогрессирование у 26 (42,6%) по критериям RECIST. Средняя продолжительность жизни составила 11,2 ± 1,5 месяцев.

Заключение: Регионарная эндоваскулярная химиотерапия у больных с нерезектабельным метастатическим раком печени достаточно безопасный способ лечения, не снижающий уровень качества жизни. В свою очередь, отдаленные результаты лечения этой категории больных, требуют дальнейшего изучения и стандартизации.

Некоторые аспекты патогенеза плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта

С. И. Кутукова, Г. М. Манихас, А. И. Яременко, А. Б. Чухловин, С. С. Божор, Р. К. Дибиров, Т. С. Ермакова СПб ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург

ГБОУ ВПО СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург

Задачи исследования. Выявить основные патогенетические звенья развития ПРГШ и оценить прогностическую значимость ряда факторов в развитии плоскоклеточного рака слизистой оболочки полости рта.

Материалы и методы. С 2009 по 2012 под наблюдением находилось 259 пациентов с ПРГШ и группа контроля из 35 здоровых добровольцев. Всем пациентам на этапах комплексного лечения проводилось определение опухолевых маркеров: РЭА и SCC-Ag, забор опухолевой ткани, у здоровых испытуемых — ткань слизистой оболочки полости рта, с последующим

ОПУХОЛИ КОСТЕЙ И МЯГКИХ ТКАНЕЙ

ИГХ-исследованием для определения экспрессии Caspase-3, Ki-67, ERCC1 и определения вирусов в ткани методом real-time-ПЦР.

Результаты. Из 259 находившихся под наблюдением пациентов рецидив опухоли был зарегистрирован у 189. Неблагоприятный прогноз и возникновение ранних рецидивов коррелировало с низкой дифференцировкой гистологической структуры опухоли, локализацией опухолевого процесса в области языка и дна полости рта, одновременным высоким уровнем РЭА и SCC-Ag и повышенным уровнем WBC, ACN и PLT. Высокая экспрессия Ki-67 во время лечения, высокая экспрессия Caspase-3, низкая экспрессия ERCC-1 ассоциирована с хорошим прогнозом результатов стандартного лечения. Низкая экспрессия Caspase-3, снижение экспрессии Ki-67 во время лечения ассоциированы с плохим прогнозом.

При проведении ПЦР вирус Эпштейн-Барр выявлен в 59,25% образцов опухолевой ткани и в 20% образцов здоровых лиц. HPV 6, 11, HPV 16 и HPV 18 у пациентов с ПРГШ составила в среднем 6,8%, у здоровых — 40%. CMV был выявлен в 3% случаев у пациентов и не был зарегистрирован у здоровых добровольцев. Вирус герпеса I и II типа был выявлен у 2% пациентов и 1% здоровых добровольцев.

Выводы. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности прогнозирования течения данной патологии и выбора оптимального комплекса лечебных мероприятий у этой категории пациентов на основе комплексного анализа патогенетических факторов.

Эластография в структуре эхографической диагностики опухолей мягких тканей, содержащих жировую ткань

А. Н. Зайцев, В. В. Грызунов

ФГБУ «НИИ онкологии им. проф. Н. Н. Петрова» Минздрава России, ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный политехнический университет», Санкт-Петербург

Задача исследования. Уточнить роль эластографии в диагностике и внутригрупповой дифференциальной диагностике опухолей мягких тканей, содержащих жировую ткань.

Материал и методы. Исследованы традиционным эхографическим комплексом на ультразвуковых аппаратах Hitachi HI Vision 900, Logiq-400, Aloka-2000 датчиками 5-13 МГц. 296 пациентов с верифицированными 172 (58,1%) липомами и фибролипомами, 43 (14,5%) гемангиомами и лимфангиомами, 81 (27,4%) липосаркомой, располагавшимися чаще на конечностях (56,8%), на туловище (33,1%), шее (9,8%) и голове (0,3%). Ультразвуковая эластография выполнена у 35 (12%) этих пациентов, в т. ч. у 25 (72%) — с липомами и фибролипомами, 4 (11%) — с липосаркомой и у 6 (17%) с гемангиомами.

Результаты. Применение эластографии позволило выделить в группе больных доброкачественные новообразования с большим внутренним объемом жировой ткани (с коэффициентом жесткости, за исключением одного наблюдения, ниже 2,5). Их возможная природа не вызывала сомнений и при серошкальной эхографии. Осуществить дифференциацию внутри группы доброкачественных об-

разований с помощью эластографии не представилось возможным, так как сосудистые компоненты не влияли на величину коэффициента жесткости и слабо дифференцировались. В 76,5% наблюдениях липосаркомы имели в целом более низкую эхогенность по сравнению с жировой тканью, а высокодифференцированные — по эхоструктуре приближались к липомам, но проявили свои атипичные для липом структурные составляющие на эластограммах.

Выводы. Дифференциально-диагностическое значение эластографии применительно к липомам и фибролипомам состоит в уточнении их структурных особенностей, которые могут позволить отличить высокодифференцированные липосаркомы от доброкачественных образований по наличию более плотных нелинейных включений, т. е. объемных участков с повышенным коэффициентом жесткости в структуре образования. Таким образом, после серошкальной эхографии в случае визуализации образования, имеющего серошкальные признаки липомы, целесообразно выполнять эластографию — для поиска его структурной неоднородности, подозрительной на злокачественную природу.

Комбинированное лечение местнораспространённых сарком мягких тканей

А. Л. Зубарев, А. А. Курильчик, О. К. Курпешев, А. А. Стародубцев, Иванов В. Е.

ФГБУ Медицинский Радиологический Научный Центр МЗ РФ, Обнинск, Россия

Введение. Саркомы мягких тканей (СМТ) составляют около 1% от всех злокачественных опухолей. Лечение этой патологии должно быть мультимодальным, но с обязательным хирургическим этапом. В настоящее время применение термохимиолучевой терапии (ТХЛТ) в предоперационном режиме активно изучается для лечения СМТ.

Материалы и методы: В центре проведено комбинированное лечение 131 пациенту СМТ, из которых мужчины составили 52% (68), женщины 48% (63) в возрасте от 13 до 77 лет (медиана 46,7 лет). Диагноз установлен на основании клинично-рентгенологических данных, УЗИ, рентгеновской СКТ (и/или МРТ) и морфо-иммуногистохимического исследования. Наиболее часто встречались злокачественная фиброзная гистиоцитома (26%), синовиальная саркома (17%) и липосаркома (15%). Больные по виду лечения были разделены на две группы.

I группа (n=81) — Предоперационная ТХЛТ и операция: — 1 подгруппа (n=40) — локальная гипертермия (ЛГ) 6 сеансов — 2-а с химиотерапией (ХТ) и 4-е с лучевой терапией (ЛТ): G2—3 — у 82,5% (33) больных; III и IV стадии — у 65% (26), рецидивные опухоли у 35% (14). Наблюдаются пациенты от 10 месяцев до 3,5 лет. У 1-го больного рецидив через 7 месяцев после лечения. — 2 подгруппа (n=41) — ЛГ 4 сеанса с ЛТ: G2—3 — у 90% (37), G1 — у 10% (4); III и IV стадии — у 71% (29), рецидивные опухоли — у 29% (9). Наблюдаются от 1 года до 9 лет. У 1-го больного рецидив через 3 года 3 месяца после лечения. Всего в группе два рецидива.

II группа (n=54) — Предоперационная химиолучевая терапия (ХЛТ) и операция. У всех больных G2-3;

ОРГАНИЗАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

III и IV стадии — у 72% (39), рецидивные опухоли — у 28% (15). Наблюдаются от 6 месяцев до 13 лет. У 4-х больных появились рецидивы: до 1 года после лечения у 2-их и в течение 1-2 лет ещё у 2-их больных.

Результаты: В группе с неoadьювантной ТХЛТ лечебный патоморфоз опухоли 3-4 степени составил 80-82,5%, достоверно выше ($p < 0,01$), чем в группе с ХЛТ. В подгруппе 1 с неoadьювантной ТХЛТ, где проведено 6 сеансов ЛГ (дополнительно вместе с химиотерапией), у 48% больных удалось добиться частичного ответа (ЧО) опухоли в ближайшем периоде (до 3 месяцев) после лечения (уменьшение больше 30%), что достоверно выше ($p = 0,001$), чем во 2-ой подгруппе и II группе. Срок наблюдения в 1 подгруппе менее 5 лет, поэтому показатели пятилетней выживаемости не сравнивались.

Выводы: Применение предоперационной ТХЛТ в различных режимах позволило добиться более выраженного повреждения опухоли (степень лечебного патоморфоза). Сочетание ЛГ с ХТ и ЛТ привело к появлению ЧО опухоли уже в ближайшем периоде наблюдения (до операции) и позволило выполнить органосохраняющие вмешательства.

Аутоостеопластическое органосберегающее лечение больных хондросаркома пястных костей

Е. В. Варганов

Центр хирургии кисти ЦМУ «Парацельс», Челябинск

Задача исследования. Доказательство эффективности сочетания аутоостеопластики и чрескостного остеосинтеза при проведении органосохраняющих оперативных вмешательств у пациентов с хондросаркомами кисти.

Материал и методы. Пролечено 9 больных с хондросаркомами пястных костей. Первичные опухолевые поражения выявлены у 6 пациентов, у 3 — вторичные (развитие опухоли из очагов дисхондроплазии и малигнизация хондром). Все пациенты молодого возраста (от 19 до 33 лет) — 8 женщин и 1 мужчина. Были проведены первичные органосохраняющие операции. Удалялась или резецировалась пораженная кость с обязательным полным иссечением мягкотканых составляющих опухоли с созданием возможностей отсутствия обсеменения раны опухолевыми клетками с соблюдением всех правил абластичности. При необходимости удалялись связанные с опухолью сухожилия, нервы и сосуды. Пластика (шов) сухожилий и нервов проводилась вторым этапом. Во всех случаях первичная пластика дефектов проведена костными трансплантатами из IV плюсневой кости с созданием нового пястно-фалангового сустава и обязательной фиксацией трансплантата мини-аппаратом Илизарова. Пассивные и активные движения назначали с 3 суток после операции. Сроки фиксации в аппарате находились в зависимости от объема оперативного пособия (от 37 до 52 дней).

Результаты. В послеоперационном периоде у двух пациентов отмечены небольшие воспалительные реакции мягких тканей в местах проведения спиц — купированы консервативными методами (перевязки и антибактериальная терапия). Отдаленные результаты оценены с анатомических и функциональных позиций у всех пациентов

в сроки от одного до двадцати лет. При хондросаркомах высокой степени зрелости (6) не отмечено местных рецидивов и отдаленных метастазов, при саркомах средней степени зрелости (3) выявлены метастазы в легкие у одной пациентки. Смерть наступила через 6 лет после операции. Остальные больные вполне удовлетворены результатами лечения. Функция всех оперированных кистей восстановлена. Три женщины после перенесенных операций родили здоровых детей.

Вывод. Проведение пластики дефектов пястных костей в сочетании с чрескостным остеосинтезом после удаления хондросарком является перспективным направлением онкологической хирургии кисти вследствие уменьшения сроков лечения и улучшения качества жизни оперированных пациентов.

Структура онкологических больных, поступающих в многопрофильный стационар по неотложным показаниям

А. М. Беляев, А. А. Захаренко, О. В. Бабков, Д. А. Суров, Б. Г. Безмозгин, А. А. Трушин, О. А. Тен, ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Санкт-Петербург, Россия.

ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», отделение колопроктологии, Санкт-Петербург, Россия.

Задача исследования. Проведён анализ годового массива онкологических больных, поступивших в ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе».

Материал и методы. За год в многопрофильный стационар поступило 280 больных с раком ободочной и прямой кишки, что составляет 22,1% от общего числа онкологических больных. По количеству пациентов данная нозологическая единица занимает лидирующее положение по сравнению с другими заболеваниями, превышая более чем в 2 раза количество пациентов, доставленных с раком желудка ($n = 146$), поджелудочной железы ($n = 108$), яичников ($n = 98$) и лёгких ($n = 97$).

Результаты. Анализ степени распространённости опухолевого процесса показал, что более 80% пациентов с осложнённым колоректальным раком, поступающих в институт, не имеют отдалённых метастазов, соответственно, им возможно выполнение радикальных оперативных вмешательств. Подобное распределение по стадиям отмечено и у онкогинекологических больных, где I-III стадии заболевания диагностированы более чем у 60% пациенток. Из всего массива пациентов онкологического профиля, поступающих в многопрофильный стационар по экстренным и неотложным показаниям, колопроктологические больные лидируют как в численном отношении, так и в возможности проведения радикального лечения, причём из-за особенностей данной локализации опухоли и клинической картины заболевания, специализированная онкологическая помощь большинству из них показана на этапе многопрофильного стационара. Постоянно обсуждаемым вопросом среди онкологов и неотложных хирургов является место оказания медицинской помощи больным с осложнённым КРР. Первые обосновывают целесообразность создания отделений ургентной помощи в специализированных онкологических учреждениях. Тео-

ОРГАНИЗАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

ретически это было бы идеальным вариантом, но пациентов с осложнениями КРР скорая помощь доставляет с синдромальными диагнозами. Только в 18% случаев диагноз КРР известен при поступлении в многопрофильный стационар. За год через отделение экстренной медицинской помощи ГБУ «Санкт-Петербургского НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе» прошло 59 416 пациентов, из них только у 1 266 (2,13%) диагностировано онкологическое заболевание. Пациенты с осложнённым колоректальным раком составили 0,47% (n=280) от общего числа поступивших в институт больных (n=59 416) и 5,7% от группы, где КРР подозревался на догоспитальном этапе (n=4 054). **Выводы.** Спектр urgentных хирургических патологий скрывающийся под догоспитальными диагнозами очень широк и требует наличия мощного фильтра — многопрофильного стационара, располагающего полным арсеналом специалистов и современных методов диагностики и лечения, доступных в круглосуточном режиме.

Расчет минимальной потребности в паллиативной медицинской помощи больных злокачественными новообразованиями по объему оказанной стационарной помощи в последний год жизни

Е. С. Введенская, М. В. Даютова

ГБУЗНО «Нижегородский областной центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»; ГБОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия», Нижний Новгород

Задача исследования. Изучение объемов и места оказания стационарной медицинской помощи больным, умершим от злокачественных новообразований (ЗНО), в последний год жизни для определения потребности в паллиативной медицинской помощи «по фактическому использованию учреждений здравоохранения».

Материал и методы. Была произведена выкопировка данных о госпитализациях из 268 амбулаторных карт (Форма №025/у-04) больных, умерших от ЗНО на дому, в последний год жизни, находившихся под наблюдением участковых врачей-терапевтов. Был рассчитан фактический объем стационарной медицинской помощи, полученный в последний год жизни всеми умершими от ЗНО больными на дому в течение 2012 года и суммарный объем полученной помощи больными, умершими от ЗНО, как на дому, так и в стационарах, с использованием информации из статистической Формы №14 «Сведения о деятельности стационара».

Результаты. Все больные, умершие от ЗНО, в течение года использовали 75011,33 койко-дня или 220,62 койки. Объем стационарной медицинской помощи больным, умершим на дому, в течение года составил 87,42%, в стационаре — 12,58%. При этом больные, умершие на дому занимали в течение года 33,54 стационарные койки в онкологическом диспансере (ОД) (17,39%). В последний месяц жизни (ПМЖ) суммарный объем использованной стационарной медицинской помощи составил 87,54 койки. В этом случае доля использованных коек в ПМЖ составила 39,68% от общего числа койко-дней в году.

Выводы. Жизнь больных ЗНО чаще заканчивается на дому (84,9%), но в течение последнего года жизни они

получали медицинскую помощь в стационарах, занимая 220,62 больничных койки, в том числе не менее 34 специализированных коек в ОД. Это число коек можно расценивать как минимальный объем потребности в стационарной ПМП, в том числе специализированной ПМП, которая должна быть предоставлена больным на базе онкологических диспансеров или специализированных центров/отделений ПМП с обязательным участием специалистов-онкологов. Не менее 80,23% числа коек ПМП, рассчитанному по нормативу, рекомендованному Программой развития здравоохранения Российской Федерации до 2020 г., должно быть выделено для оказания ПМП больным ЗНО.

Динамика уровня онкологической помощи по совокупности показателей в российской федерации и Алтайском крае

А. Ф. Лазарев

Алтайский филиал РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г.Барнаул, Россия

Введение. Традиционная оценка уровня онкологической помощи проводится по отдельным показателям: онкологической заболеваемости, запущенности, одно-годовой и общей смертности, инвалидизации и другим. Однако этот подход не дает объективной картины о состоянии онкологической помощи в регионе или в городе, или районе. Так как в разных регионах или населенных пунктах разная структура онкологических заболеваний, разные половозрастные характеристики населения. Да и оценка эффективности помощи только по одному показателю часто приводят к его деформации, припискам за счет тех других, которые на данный момент не учитываются. Так, например, в регионе, где высока заболеваемость раком печени, поджелудочной железы и другими трудно диагностируемыми и трудно излечимыми формами опухоли, всегда однолетняя летальность будет выше по сравнению с теми, где преобладают опухоли наружных локализаций, определяемые визуально.

Материал и методы. Нами предложена комплексная оценка уровня онкологической помощи в регионе или населенном пункте, основанная на одновременном учете всех позитивных и негативных показателей по специальной формуле:

$$P_y = \frac{\sum_{i=1}^n a_i}{\sum_{i=1}^n a_i + \sum_{j=1}^m b_j} \times 100\%$$

P_y — показатель эффективности онкологической помощи;

a_i — критерии позитивного ряда (выявление онкозаболеваний в ранних стадиях; выявления онкозаболеваний на профосмотрах; подтверждение диагноза морфологически; число онкобольных, закончивших

ОРГАНИЗАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

специечение в течение года; число находившихся под наблюдением 5 лет и более; индекс накопления контингентов);

bj — критерии негативного ряда (выявление онкозаболеваний в IV стадии; число больных имевших противопоказания к специечению; число отказавшихся от специечения; одногодичная летальность; общая летальность; число диагнозов установленных посмертно).

Нами произведены оригинальные расчеты онкологической помощи в федеральных округах Российской Федерации и Алтайском крае по показателям, взятым из статистических сборников «Злокачественные новообразования в России» (под ред. Чиссова В.И., В.В. Старинского, Г.В. Петровой., М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Минздравсоцразвитие России», 2002-2013 гг.). Результаты. Результаты расчетов показали стабильное улучшение уровня специализированной онкологической помощи в Российской Федерации за последние 10 лет. Аналогичная картина, с некоторым опережением, просматривается на территории Алтайского края, что свидетельствует об эффективности вложений финансовых и материальных ресурсов в совершенствование онкологической помощи в Российской Федерации и Алтайском крае.

Результаты проведения медицинских осмотров лиц, входящих в группу риска развития злокачественных новообразований

В.В. Палкин

Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого, Красноярск

Задача исследования. Оценить эффективность проведения медицинских осмотров лиц, входящих в группу риска развития злокачественных новообразований с применением регионального стандарта оказания медицинской помощи.

Материал и методы. Медицинский осмотр прошли лица в возрасте 50 лет и старше, а также лица, относящиеся к группе риска развития онкологической патологии. Медицинский осмотр проходил в смотровых кабинетах 67 амбулаторно-поликлинических медицинских организаций Красноярского края. Перечень специалистов и набор исследований определялся региональными стандартами оказания медицинской помощи в амбулаторных условиях при проведении медицинского осмотра лиц с риском развития злокачественных заболеваний у мужчин и женщин.

Результаты. В 2012 году в ходе проведения медицинских осмотров лиц, входящих в группу риска развития злокачественных новообразований было осмотрено 81 392 человек. Число выявленных лиц с подозрением на злокачественное заболевание составило 5 269 человек (6,55%), мужчин — 1 438 и женщин — 3 831. Число выявленных лиц со злокачественными заболеваниями составило 748 человек (мужчин — 285 и женщин — 463), что составило 0,93% от числа осмотренных. По данным за 2010 г. доля выявленных лиц со злокачественными заболеваниями от числа осмотренных составляла в Красноярском крае 0,1%, по РФ — 0,3%.

Выводы. Проведение медицинских осмотров лиц, входящих в группу риска развития злокачественных новообразований, с использованием регионального стандарта осмотра, показало высокую эффективность данных осмотров. Число выявленных лиц со злокачественными новообразованиями на медицинских осмотрах увеличилось в 9 раз. Формирование групп риска и использование регионального стандарта для проведения медицинских осмотров могут быть рекомендованы для применения в практическом здравоохранении.

Тенденции формирования первичной инвалидности взрослого населения нижегородской области вследствие злокачественных новообразований в 2001-2012 гг.

С.В. Герман

Нижегородская государственная медицинская академия, г. Нижний Новгород

Задача исследования. Изучить динамику показателей первичной инвалидности (ПИ) взрослого населения Нижегородской области (НО) вследствие злокачественных новообразований (ЗН) за 12 лет (2001-2012 гг.) для оценки эффективности существующей организации медицинской, медико-социальной помощи больным ЗН на региональном уровне и разработки мер по ее совершенствованию.

Материалы и методы. Изучены данные статистической отчетности ФКУ «ГБ МСЭ по НО» и ежегодных сборников «Основные показатели первичной инвалидности взрослого населения в РФ» ФГБУ «ФБ МСЭ Минтруда России» за 2001-2012 гг.

Результаты. По среднемноголетним значениям, ЗН являются причиной ПИ взрослого населения НО в $16,5 \pm 5,3\%$. Всего в НО за 12 лет впервые признано инвалидами вследствие ЗН 54 964 человека (в РФ — 2 077 646 человек). В структуре ПИ вследствие ЗН лица трудоспособного возраста составляют $43,5 \pm 1,5\%$, молодого возраста (женщины 18-44, мужчины 18-49 лет включительно) — $12,5 \pm 3,0\%$, пенсионного возраста — $56,5 \pm 1,5\%$. Инвалиды I группы составляют $34,1 \pm 5,4\%$, II группы — $58,7 \pm 3,4\%$, III группы — $7,2 \pm 2,1\%$. За 2001-2012 гг. уровень ПИ взрослого населения вследствие ЗН увеличился в НО на 16,6% (в РФ — на 19,7%) и составил в среднем $16,3 \pm 1,1$ (в РФ — $15,1 \pm 1,1$); в городской местности — $16,6 \pm 1,1$, в сельской местности — $14,5 \pm 1,3$ на 10 000 человек взрослого населения. Преимущественными локализациями ЗН у лиц, впервые признанных инвалидами, являются: у мужчин — легкие (15,8%), кишечник (13,7%), желудок (10,6%), предстательная железа (9,8%), почки (7,8%), у женщин — молочная железа (34%), кишечник (13,5%), яичники (8,3%), гемобластозы (7,5%), шейка матки (6,8%). Среди лиц, впервые признанных инвалидами вследствие ЗН, начали лечение на III и IV стадии заболевания в среднем 47,0% женщин и 66,6% мужчин.

Выводы. Выявлены тенденции к росту уровня ПИ взрослого населения НО вследствие ЗН в 2001-2012 гг. В большинстве случаев инвалидность устанавливается больным, начавшим лечение на III и IV стадиях заболевания. Повышение «онкологической настороженности»

ОРГАНИЗАЦИЯ ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПОМОЩИ

и усиление профилактической направленности в работе специалистов учреждений здравоохранения будет способствовать более раннему выявлению и лечению онкопатологии, что позволит уменьшить тяжелые медико-социальные последствия ЗН.

Программа скрининговых обследований на выявление злокачественных новообразований кожи в рамках обязательного медицинского страхования: немецкий опыт

Ирина Белова¹, Хельмут Бройнингс², Эххард Брайтбарт³

¹ Кафедра менеджмента в здравоохранении факультета правовых и государственных наук университета г. Грайфсвальд, ФРГ

² Клиника университета г. Тюбинген, ФРГ

³ Немецкое дерматологическое общество, г. Букстехуде, ФРГ
Введение. Злокачественные новообразования кожи (ЗНК) являются самыми распространёнными онкологическими заболеваниями в России. При этом даже в Москве степень выявления новых случаев заболеваний злокачественными меланомами составляет всего 70% у мужчин и 65% у женщин, немеланоцитарными раками кожи — 18% у мужчин и 32% у женщин.

Цель исследования. Обобщение опыта Германии, первой в мире внедрившей организованную, стандартизированную программу скрининговых обследований на выявление ЗНК в рамках обязательного медицинского страхования (ОМС).

Методы. Сравнение результатов пилотного скринингового проекта в земле Шлезвиг-Гольштейн в июле 2003 — июне 2004 г. с участием 10,4% мужчин и 27,2% женщин в возрасте от 20 лет [4] и внедренной в 2008 г. общегерманской программы для населения в возрасте от 35 лет с обследованиями каждые 2 года, преследующей цель снизить степень сложности выявляемых заболеваний на одну стадию.

Результаты. Благодаря пилотному проекту смертность от меланомы в Шлезвиг-Гольштейн снизилась с 1998/1999 по 2008/2009 гг. на 47% у мужчин и 49% у женщин. Таких результатов, несмотря на внедрённую общегерманскую программу, из-за низкого участия населения (только около 15% в год) и больших интервалов между обследованиями пока не удаётся добиться по всей стране. В Шлезвиг-Гольштейн с июля 2001 — июня 2003 гг. до июля 2003 — июня 2004 гг. повысилась выявляемость новых случаев (инцидентия, ASR/World) злокачественных меланом на 27%, злокачественных меланом в источном месте — на 48%, плоскоклеточного рака — на 15%, плоскоклеточного рака в источном месте — на 31%, базальноклеточного рака — на 29%.

Выводы. Для выявления и лечения ЗНК на ранних стадиях в России срочно необходима программа скрининговых обследований в рамках ОМС с учётом немецкого опыта.

Клинико-экономический анализ в практике работы онкодиспансера

О. П. Боброва, А. А. Модестов, И. Н. Титова, В. В. Ирбеткина
Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского

Задача исследования: изучение структуры применяемых в лечебном учреждении лекарственных средств в 2012 г. с использованием методов ABC- и VEN-анализа, с целью оптимизации проводимой лекарственной терапии.

Материалы и методы: ABC/VEN анализ проведен с использованием программного продукта Pharm Suite версия 3.3.2.8. Стоимость лекарственных препаратов определялась по ценам на момент их закупки. Все лекарственные средства ранжировались на классы А, В, С (80%, 15%, 5%, соответственно) в зависимости от объема финансовых затрат, по категориям жизненной важности (VEN — анализ) — на жизненно важные (V), необходимые (E) и второстепенные (N) с помощью экспертного метода.

Результаты: Самыми затратными структурными подразделениями стали отделение противоопухолевой лекарственной терапии (47 219 121,15 руб), отделение химиотерапии дневного пребывания (39 132 596,49 руб), что объясняется высокими ценовыми характеристиками цитостатических лекарственных средств и сопроводительных препаратов. Остальные структурные подразделения в порядке убывания финансовых затрат распределились следующим образом: ОРИТ № 1 → хирургия № 1 им. Н. А. Рыкованова → онкоурология → ОРИТ № 2 → онкогинекология → радиология № 2 → ООГШ → хирургия № 2 → радиология № 1 → отделение торакальной онкологии → дневной хирургический стационар, что соответствует структуре нозологий и объемам оказываемой медицинской помощи. На класс А (139 ЛС) было истрчено 80,35% от всего финансирования, на класс В — 14,95% (47 ЛС) и класс С — 4,7% (47 ЛС) соответственно. В класс А вошли только Vital препараты (химиопрепараты в объеме 80,35%), в классе В 11,13% составили V препараты, 3,82% — E препараты соответственно. В классе С препараты категории V составили 2,42%, E — 2,21%, N — 0,07%. Таким образом, в целом по онкодиспансеру преобладали жизненно важные лекарственные средства в объеме 93,9%, необходимые препараты составили 6,03%, доля второстепенных средств составила менее 1%.

Выводы: Таким образом, структура закупаемых препаратов является фармакоэкономически обоснованной и соответствует современным рекомендациям. ABC/VEN анализ позволяет осуществлять первоочередное финансирование закупок жизненно важных и необходимых лекарственных средств.

Оценка эффективности профилактики злокачественных новообразований в группах регистра предрака высокого онкориска

А. Ф. Лазарев^{1,2}, В. Д. Петрова^{1,2}, Т. В. Синкина^{1,2}, Ю. Н. Дмитриди¹

¹ КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул;

² АФ ФГБУЗ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Барнаул

Актуальность. Эффективность профилактических мероприятий возрастает при формировании групп риска по развитию злокачественных новообразований (ЗН). Целенаправленный поиск заболеваний в сформированных группах риска позволяет своевременно проводить раннюю диагностику ЗН.

ПЕРВИЧНЫЕ ОПУХОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Задача исследования. Оценить эффективность профилактики злокачественных новообразований в группах регистра предрака высокого онкориска.

Материал и методы. В отделении профилактики и индивидуального прогнозирования злокачественных новообразований КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» формируют регистр предрака высокого онкориска. В регистр включают пациентов, у которых риск возникновения ЗН соответствует критериям облигатного предрака (переход в рак 80-100%). Пациентам регистра проводят пожизненно диспансеризацию, включающую автоматизированное определение степени онкологического риска. На сегодняшний день регистр включает 5 892 человека: 927 — пациентов с облигатными предраками в анамнезе; 1 239 — лиц, пострадавших вследствие радиационных катастроф (аварии на Чернобыльской АЭС и испытаний на Семипалатинском ядерном полигоне); 3 340 — членов «раковых» семей (лиц, имеющих 2-х и более кровных родственников, страдавших ЗН); 58 пациентов с высоким (VI) значением факторного числа (степень онкориска превышает 80%); 386 — излеченных от ЗН 2-х и более локализаций. Мужчин в регистре — 2 134, женщин — 3 758; возраст — от 18 до 82 лет.

Результаты. Общая выявляемость ЗН среди пациентов регистра предрака высокого онкориска составила 5,3% (выявляемость при целевых профилактических осмотрах составляет не более 0,001%); удельный вес ранних форм ЗН (I и II стадий) среди впервые выявленных случаев — 96,8%; III стадии — 3,2%. Все опухоли визуальных локализаций были выявлены в I-II стадиях. Кроме того, у 59 человек (1,0%) ЗН были выявлены в стадии *in situ*. Средний возраст на момент установления диагноза ЗН составил $43,2 \pm 5,45$ лет. Структура ЗН и сроки развития реализации опухолей разнообразны. Наиболее часто встречались ЗН молочной железы (31,0%), кожи (18,7%), желудка (15,1%), щитовидной железы (11,9%).

Заключение. Проведенный анализ показал высокую эффективность профилактики злокачественных новообразований путём создания групп высокого онкориска с введением их в регистр. Плановая диспансеризация с автоматизированным определением степени онкориска регистра позволяет достоверно повысить выявляемость ЗН более чем в сто раз.

Катамнез пациентов, в детстве излеченных от онкологических заболеваний

Г.Е. Заева, Ю.В. Синягина, Е.И. Моисеенко, Е.Н. Сухановская

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Москва

Задача исследования. Изучение показателей медицинской, психологической и социальной адаптации пациентов, в детстве излеченных от онкологических заболеваний.

Материалы и методы. Изучены медицинские документы пациентов, в детстве перенесших злокачественные заболевания с 10-летним катамнезом наблюдения их физического здоровья, психологической и социальной адаптации, качества жизни после излечения.

Результаты. В исследование вошли 339 пациентов, излеченных в детстве от злокачественных опухолей. У 2/3 из них в анамнезе встречались солидные опухоли

и у 1/3-гемобластоз. Диапазон частоты отдельных нозологических форм у излеченных пациентов от солидных опухолей варьировался от 24%, перенесших нефробластому, до 1,7%, 0,9%, излеченных от рабдомиосаркомы и меланомы кожи. У излеченных от гемобластозов частота варьировалась от 36,4% при лейкозах до 29% при лимфомах. Получили комбинированное противоопухолевое лечение 77% пациентов изучаемой группы, при этом хирургическое лечение было включено в программу терапии у 178 (52,5%) пациентов. Продолжительность наблюдения лиц, включенных в исследование, варьировалась от 7 до 30 и более лет, в половине наблюдений — до 15 лет. Широкий спектр поздних эффектов противоопухолевого лечения у данных пациентов выявляется со стороны опорно-двигательного аппарата, желудочно-кишечного тракта, иммунной и мочевыводящей систем. Нарушения со стороны жизненно важных органов и систем имеют 84% излеченных пациентов и 16% из них могут рассматриваться практически здоровыми. Вторые опухоли отмечены у 4% пациентов. Живы без признаков опухоли 53,8% пациентов, у каждого третьего пациента со второй опухолью отмечен летальный исход заболевания. В изучаемой группе проведено психологическое консультирование 58 пациентов от 12 до 25 лет, со сроком ремиссии 10 лет. Выявлен ряд психологических особенностей: опасение возврата перенесенной тяжелой болезни, страхе за собственное здоровье и жизнь, свое будущее. Их характеризует неуверенность в себе, эмоциональная лабильность, склонность к уединению, сниженная самооценка.

Выводы. Несмотря на констатируемые в целом довольно высокие показатели адаптации, пациенты, в детстве перенесшие онкологические заболевания, требуют длительного диспансерного наблюдения по программе комплексной реабилитации с целью достижения возможности отнесения их в регистр полностью излеченных.

Отдаленные результаты комплексной терапии злокачественных глиом головного мозга

Пименова М.М., Важенин А.В., Шарабура Т.М., Синицын А.В.

Челябинский областной клинический онкологический диспансер, Челябинск

Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск

Задача исследования. Заключалась в изучении отдаленных результатов комплексной терапии злокачественных глиом головного мозга.

Материалы и методы. В исследование включено 100 пациентов со злокачественными глиомами головного мозга, получивших комплексное лечение за период с 2008 по 2012 гг. Средний возраст составил $50,1 \pm 13,4$ лет, соотношение мужчин и женщин 1:1. Все пациенты были оперированы. У 76 пациентов диагностирована глиобластома (ГБ, Grade IV) и у 24 — анапластическая астроцитома (АА, Grade III). Через 2-6 недель после операции проведен курс лучевой терапии с разовой дозой 2 Гр, 5 дней в неделю до суммарной дозы 60Гр. Техника лучевого лечения изменилась с 2011 г. До 2010г. 66 пациентов получили конвенциональное облучение, с 2011г 34 пациентам проведена 3-D конформная лучевая терапия. Больные с ГБ получили стандартный курс лечения с темодалом.

ПЕРВИЧНЫЕ ОПУХОЛИ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Результаты исследования. Проведена оценка результатов лечения в зависимости от степени злокачественности опухоли, пола, возраста. Медиана общей выживаемости составила 18,2 месяцев. Результаты лечения были хуже в группе больных с ГБ в сравнении с АА. Медиана выживаемости среди пациентов с ГБ составила 17 месяцев, в группе пациентов с АА — не достигнута, 1-летняя выживаемость составила 60% и 81% соответственно ($p=0,02$). Не отмечено достоверных различий в выживаемости в зависимости от пола. Другим значимым прогностическим фактором явился возраст. В возрастных группах до 50 лет и старше 50 лет медиана выживаемости составила 21 и 14 месяцев, 1-летняя выживаемости составила 61% и 78% соответственно ($p=0,3$).

Выводы. Установлена достоверная зависимость общей выживаемости больных со злокачественными глиомами после комплексной терапии от степени злокачественности опухоли и возраста.

Противоопухолевая вакциноterapia на основе дендритных клеток в комплексном лечении больных злокачественными церебральными астроцитомами

В.Е. Олюшин, М.В. Филатов, А.Ю. Улитин
Российский нейрохирургический институт им. проф. А.Л. Поленова (Санкт-Петербург)

Задачи. Оценить эффективность специфической противоопухолевой вакцинотерапии на основе дендритных клеток у пациентов со злокачественными астроцитарными опухолями (Grade III-IV) головного мозга.

Материалы и методы. Комплексное лечение (хирургия, радиотерапия, химиотерапия, вакцинотерапия) проведено у 73 пациентов со злокачественными астроцитарными опухолями находившихся на лечении в РНХИ в период 2000-2009 гг. Глиобластома диагностирована у 52 (71,2%), анапластическая астроцитома — у 21 (28,8%) больного. Возраст пациентов колебался от 19 до 71 года (средний возраст — $49 \pm 12,3$ лет). Гендерного предпочтения не выявлено. Дендритные клетки выращивали из моноцитов пациентов, а антигены для предоставления дендритным клеткам получали в результате специальной обработки культуры опухолевых клеток, полученных во время хирургического вмешательства. Вакцина вводилась подкожно каждые 7 дней курсами по 3 инъекции (от 1 до 6 курсов) с перерывами 1-2 месяца. Контрольную группу (без использования вакцинотерапии) составили 68 человек: 40 (58,8%) — с глиобластомой и 28 (41,2%) — с анапластической астроцитомой.

Результаты. Средняя выживаемость у пациентов с глиобластомой составила 15,4 мес, в контрольной группе — 11,3 мес. Средняя выживаемость у пациентов с анапластической астроцитомой составила 28 мес, в контрольной группе — 16,1 мес. Показатели выживаемости зависели от количества проведенных курсов вакцинотерапии (более 3-х). Побочных эффектов и осложнений при проведении вакцинотерапии не выявлено.

Выводы. Использование противоопухолевой вакцинотерапии в сочетании со стандартными методами лечения у больных со злокачественными церебральными астро-

цитарными опухолями позволяет увеличить выживаемость пациентов.

Эндохирургическое лечение нейробластом у детей

Андреев Е.С., Сухов М.Н., Качанов Д.Ю., Варфоломеева С.Р., Рачков В.Е.

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева
Министерства здравоохранения России, Москва.

Задачи исследования: в последнее время эндохирургическое лечение находит все большее применение в детской онкологии. Одним из перспективных направлений являются эндохирургические операции у детей с нейробластомой до 1 года, имеющих благоприятный прогноз. Однако, в связи с отсутствием большого числа наблюдений, катamnестических данных, применение эндохирургических методик требует разработки четких показаний и структурного анализа полученных результатов с целью оптимизации хирургического лечения детей с нейробластомой торакo — абдоминальной локализации.

Методы: за период с августа 2012 по август 2013 гг., радикальное хирургическое лечение в объеме удаления нейробластомы с использованием эндохирургии выполнено 16 пациентам в возрасте от 1 месяца до 4 лет; стадией I — 13 больных (81,3%), стадией IV — 2 пациентов (12,5%), стадией IVs — 1 ребенок (6,2%). Все вышеперечисленные пациенты наблюдались и получали лечение согласно протоколу NB2004. После комплексного обследования всем детям при отсутствии хирургических рисков по системе IDRF выполнялось эндохирургическое оперативное вмешательство в объеме радикального удаления опухоли. Торакоскопическое удаление опухоли выполнено 2 пациентам, лапароскопическая туморадреналэктомия — 14 больным. Макропрепарат извлекался полностью с помощью мешка Endobag через дополнительный разрез. Размеры опухоли составляли от 1 до 6 см в диаметре. В среднем продолжительность оперативного вмешательства составило 105 минут. Интраоперационно отмечено 1 осложнение — травма двенадцатиперстной кишки, ушита интракорпоральными швами. У 1 пациента после лапароскопической туморадреналэктомии опухоли размером 6х6х6 см в послеоперационном периоде отмечено осложнение — спаечная тонкокишечная непроходимость, которое потребовало повторного оперативного вмешательства. Ранний послеоперационный период у всех больных после эндохирургических операций протекал значительно быстрее и легче, чем у больных перенесших открытые оперативные вмешательства: ранние сроки снятия с ИВЛ, менее выраженный болевой синдром, ранняя активизация, косметический эффект.

Выводы: эндохирургическое удаление нейробластом показано всем детям до 1 года при отсутствии противопоказаний, хирургических рисков по классификации IDRF. Малоинвазивное хирургическое лечение позволяет значительно сократить процесс реабилитации в раннем послеоперационном периоде.

РАК ЛЕГКОГО

Анализ частоты мутаций EGFR у больных раком легкого в России: результаты исследования EPICLIN

Тюляндин С.А.¹, Моисеенко В.М.², Имянитов Е.Н.³, Басова Е.А.⁴, Бричкова О.Ю.⁵, Брюзгин В.В.¹, Бурдаева О.Н.⁶, Гордиев М.Г.⁷, Григорьев П.А.⁸, Гурина Л.И.⁹, Демидова И.А.³¹, Добровольская Н.Ю.¹⁰, Жаркова О.В.¹¹, Иванова Ф.Г.¹², Карселадзе А.И.¹, Кекеева Т.В.²¹, Коваленко С.П.¹³, Королева И.А.¹⁴, Кожемяко В.Б.³⁷, Кузьмина Е.С.¹⁵, Лазарев А.Ф.¹⁶, Маяцкая Т.М.¹⁷, Манихас Г.М.¹⁸, Печеный А.П.²⁰, Пикин О.В.²¹, Пименов И.В.²², Поляков И.С.²³, Пономаренко Д.М.²⁴, Приходько В.В.²⁵, Псарев А.А.²⁶, Рагулин Ю.А.²⁷, Ручкин В.Н.²⁸, Сидоров С.В.²⁹, Стаценко Г.Б.³⁰, Стряковский Д.Л.³¹, Тузиков С.А.³², Хайленко В.А.^{1,36}, Хасанов Р.Ш.⁷, Хоринко А.В.³³, Чердынцева Н.В.³², Чичканова А.С.¹⁹, Шевелева Л.П.³⁴, Карасева В.В.^{35,36}

¹РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Москва, ²Научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи, Санкт-Петербург, ³НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, ⁴Онкологический диспансер, Биробиджан, ⁵Областной онкологический диспансер, Энгельс, ⁶Областной клинический онкологический диспансер, Архангельск, ⁷Республиканский клинический онкологический диспансер, Казань, ⁸Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск, ⁹Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток, ¹⁰Российский научный центр рентгенодиагностики Федерального агентства по высокотехнологичной медицинской помощи, Москва, ¹¹Областной клинический онкологический диспансер, Кемерово, ¹²Республиканский онкологический диспансер, Якутск, ¹³БиоЛинк, Институт молекулярной биологии и биофизики, Новосибирск, ¹⁴Областной клинический онкологический диспансер, Самара, ¹⁵Забайкальский клинический онкологический диспансер, Чита, ¹⁶Алтайский филиал РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Барнаул, ¹⁷Краевой клинический центр онкологии, Хабаровск, ¹⁸Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург, ¹⁹Областной онкологический диспансер, Н. Новгород, ²⁰Онкологический диспансер, Орел, ²¹МНИОИ им. П.А. Герцена, Москва, ²²Онкологический диспансер, Тула, ²³Краевая клиническая больница №1-ЦГХ им. проф. С.В. Очаповского, Краснодар, ²⁴Областной онкологический диспансер, Иркутск, ²⁵Областной онкологический диспансер, Южно-Сахалинск, ²⁶Онкологический диспансер, Белгород, ²⁷МРНЦ МЗ РФ, Обнинск, ²⁸Республиканский онкологический диспансер, Уфа, ²⁹Городская клиническая больница №1, Новосибирск, ³⁰Клинический онкологический диспансер, Омск, ³¹Московская городская онкологическая больница №62, Москва, ³²НИИ Онкологии СО РАМН, Томск, ³³Краевой онкологический диспансер, Пермь, ³⁴Областной клинический онкологический диспансер №1, Волгоград, ³⁵Астра Зенека Россия, Москва, ³⁶Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва, ³⁷Тихоокеанский институт биоорганической химии, Владивосток

Задача исследования. Оценить частоту встречаемости мутации EGFR у больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) в российской популяции. Проанализировать взаимосвязь между молекулярно-генетическими изменениями в опухоли и некоторыми клинико-патологическими характеристиками НМРЛ.

Материал и методы. В период с 1 февраля 2010 по 31 марта 2011 года в регионах Российской Федерации проведено неинтервенционное проспективное когортное исследование, включающее сведения о больных с гистологически верифицированным НМРЛ, получавших лечение в стационарах в соответствии с рутинной практикой (ClinTrials ID: NCT01069835).

Результаты. Включено 838 больных в 33 клиниках России. Средний возраст составил 58,7 лет; из них мужчин — 78,4%; европейской расы — 98,0%; статус ECOG 1-65,6%. I/II стадии заболевания отмечены у 36,7% больных, III стадия — 37,8%; IV — 25,4%. EGFR мутации были выявлены у 85 из 838 (10,1%) пациентов (у 84 из 821 (10,2%) среди европеоидов и у 1 из 15 (6,7%) среди пациентов азиатской расы). Чаще это были женщины (69,4%), моложе 70 лет (85,9%), никогда не курившие (71,8%), с аденокарциномой (59,3%). Частота встречаемости EGFR мутации при различных гистологических типах опухоли составила: плоскоклеточный рак — 18/455 (4,0%); аденокарцинома — 50/260 (19,2%); бронхоалоальвеолярный рак — 11/54 (20,4%); крупноклеточный рак — 2/24 (8,3%); аденоплоскоклеточный рак — 2/19 (10,5%); другие гистологии — 2/26 (7,7%). Логистический регрессионный анализ показал статистически значимую взаимосвязь мутации EGFR с: полом — мужской/женский 0,086 ($p < 0,0001$); анамнезом курения — курильщики/некурящие — 0,110 ($p < 0,0001$); гистологическим типом опухоли — неплоскоклеточный рак/плоскоклеточный рак — 5,365 ($p < 0,0001$); увеличением возраста на каждые 10 лет — 1,391 ($p = 0,0227$).

Выводы. EGFR мутации чаще выявлены у больных НМРЛ женского пола, некурящих, что согласуется с данными исследователей в других популяциях. Исследование способствует лучшей интерпретации прогностических и предиктивных факторов рака легкого с целью последующего выбора оптимальной тактики лечения.

Опыт внутрисосудистой брахитерапии на аппарате «multisource» рака легких и трахеи

А.А. Ложков, Т.М. Шарабура, В.Н. Королёв, А.Г. Жумабаева
Челябинский областной клинический онкологический диспансер, Челябинск

Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск

Задача исследования заключалась изучении непосредственных результатов внутрисосудистой брахитерапии (БТ) опухолей трахеи и главных бронхов на аппарате MultiSource с источником Co-60.

Материалы и методы. Проведено 16 сеансов БТ у 6 больных с локализацией опухоли в трахее и крупных бронхах. Проводилось 2-3 сеанса БТ в режиме высокой мощности с разовой дозой от 5,0 до 7,5Гр 1 раз в неделю после этапа дистанционного облучения до суммарной дозы 40-60Гр. Условием для проведения контактного облучения являлось наличие положительного эффекта после этапа дистанционного облучения при визуализируемой остаточной опухоли в крупных бронхах и при возможности проведения эндостата за дистальный край опухоли.

РАК ЛЕГКОГО

Дозиметрическое планирование осуществлялось в режиме 2-D с расчетом дозы на расстоянии 5 мм от центральной оси эндостата по ширине и на 10-20 мм от границ опухоли по длине.

Результаты. В процессе апробации метода наибольшие трудности были связаны с определением клинического объема облучения и верификации положения эндостата. Разработана методика рентгенографического контроля положения эндостата. Коррекция положения эндостата потребовалась в 7 случаях. Осложнений в процессе установки эндостатов и проведении сеансов БТ не было. При контрольном эндоскопическом осмотре в процессе брахитерапии местной лучевой реакции в месте стояния эндостатов не отмечено. Рентгенография легких выполнялась через 1 месяц после завершения лечения, у всех больных получена стабилизация.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о хорошей переносимости примененных схем БТ. У больных с синхронным поражением обоих легких, остаточной опухолью или рецидивом после дистанционного облучения БТ является методом выбора.

Взаимосвязь аргирофильных белков районов ядрышковых организаторов с клинко-морфологическими параметрами при плоскоклеточном раке легкого

А. Ф. Лазарев¹, Д. С. Кобяков², В. В. Климачев³, А. М. Авдалян¹, И. П. Бобров¹

¹ Лаборатория молекулярной диагностики Алтайского филиала РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Барнаул;

² МБЛПУ «Когалымская городская больница», Когалым;

³ Кафедра патологической анатомии Алтайского медицинского университета, Барнаул

Задача исследования. Исследовать активность аргирофильных белков районов ядрышковых организаторов (Аг-ЯОР-белки) в плоскоклеточном раке легкого в сопоставлении с клинко-морфологическими параметрами по системе TNM.

Материал и методы. Исследованы 118 операционных материалов плоскоклеточного рака легкого: с T1-28 (24%), T2 и T3-90 (76%); до 3 см — 42 (36%), более 3 см — 76 (64%); с N0-77 (65%), N1—3-41 (35%); с I стадией — 68 (58%), со II и III стадией — 50 (42%); высокодифференцированный — 38 (32%), умерено и низкодифференцированный — 80 (68%). Средний возраст пациентов составил 59 лет (от 40 до 75 лет), 113 мужчин и 5 женщин. Для изучения Аг-ЯОР-белков гистологические срезы окрашивали азотнокислым серебром. С цифровых изображений определяли площадь Аг-ЯОР-белков в ядрах клеток. Компьютерный анализ изображений проводили в программе ImageJ 1.42. Среднее значение индекса площади Аг-ЯОР-белков (частное от деления площадей Аг-ЯОР-белков в клетке опухоли и малом лимфоците) составило 6,96. Случаи с индексом площади Аг-ЯОР-белков 6,96 и более считались с высоким содержанием Аг-ЯОР-белков, до 6,96 — с низким. Статистический анализ осуществляли в программе STATISTICA 6.0, использовали двусторонний точный критерий Фишера для таблиц 2x2, коэффициент корреляции Спирмена (r), достоверность оценивали при $p < 0,05$.

Результаты. В плоскоклеточном раке легкого отмечалось статистически значимое увеличение количества случаев с высоким содержанием Аг-ЯОР-белков в группах опухолей: 1) T2, T3 по сравнению с T1 (соответственно 46 (52%) и 7 (25%) случаев, $p=0,02$), 2) при размере первичной опухоли более 3 см по сравнению с опухолью менее 3 см (соответственно 40 (52%) и 13 (31%) случаев, $p=0,03$), 3) при наличии метастазов в лимфатические узлы по сравнению с опухолью без метастазов (соответственно 28 (68%) и 25 (32%) случаев, $p < 0,001$), 4) при 2 и 3 стадии заболевания по сравнению с 1 стадией (соответственно 31 (62%) и 22 (32%) случаев, $p=0,002$), 5) в умерено и низкодифференцированном раке по сравнению с высокодифференцированным (соответственно 44 (55%) и 9 (24%) случаев, $p=0,002$). Содержание Аг-ЯОР-белков имело слабую корреляцию с показателем T ($r=0,30$, $p=0,008$), размером первичной опухоли до 3 см и более ($r=0,29$, $p=0,03$), показателем N ($r=0,37$, $p=0,002$), стадией заболевания ($r=0,35$, $p < 0,001$) и степенью дифференцировки ($r=0,36$, $p < 0,001$).

Выводы. Активность Аг-ЯОР-белков в клетках плоскоклеточного рака легкого связана с важнейшими клинко-морфологическими параметрами по системе TNM.

Взаимосвязь аргирофильных белков районов ядрышковых организаторов и антигена Ki-67 с клинко-морфологическими параметрами и выживаемостью при плоскоклеточном раке легкого

Д. С. Кобяков¹, В. В. Климачев², А. М. Авдалян³, И. П. Бобров³, А. Ф. Лазарев³

¹ МБЛПУ «Когалымская городская больница», Когалым;

² Кафедра патологической анатомии Алтайского медицинского университета, Барнаул;

³ Лаборатория молекулярной диагностики Алтайского филиала РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, Барнаул

Рак легкого

Задача исследования. Изучить активность аргирофильных белков районов ядрышковых организаторов (Аг-ЯОР-белков) и антигена Ki-67 в плоскоклеточном раке легкого в сопоставлении с клинко-морфологическими параметрами по системе TNM и выживаемостью больных.

Материал и методы. Исследованы 118 операционных материалов плоскоклеточного рака легкого: с T1-28 (24%), T2 и T3-90 (76%); до 3 см — 42 (36%), более 3 см — 76 (64%); с N0-77 (65%), N1—3-41 (35%); с I стадией — 68 (58%), со II и III стадией — 50 (42%); высокодифференцированный — 38 (32%), умерено и низкодифференцированный — 80 (68%). Средний возраст пациентов составил 59 лет (от 40 до 75 лет), 113 мужчин и 5 женщин. Иммуногистохимическим методом определяли антиген Ki-67 (клон MIB-1) и находили индекс метки (ИМ) Ki-67. Медиана ИМ Ki-67 составила 30%. Случаи с ИМ Ki-67 30% и более считались с высоким ИМ Ki-67 (+Ki-67), до 30% — с низким (-Ki-67). Для изучения Аг-ЯОР-белков срезы окрашивали азотнокислым серебром. С цифровых изображений определяли площадь Аг-ЯОР-белков в ядрах клеток. Компьютерный анализ изображений проводили в программе ImageJ 1.42. Среднее значение индекса площади Аг-ЯОР-белков (частное от деления площадей Аг-ЯОР-белков в клетке опухоли и малом

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

лимфоците) составило 6,96. Случаи с индексом площади Ag-ЯОР-белков 6,96 и более считались с высоким содержанием Ag-ЯОР-белков (+Ag-ЯОР), до 6,96 — с низким (-Ag-ЯОР). Статистический анализ осуществляли в программе STATISTICA 6.0. Определяли общую скорректированную выживаемость больных за пятилетний период после операции, использовали коэффициент корреляции Спирмена (r), метод Каплана-Мейера, достоверность оценивали при $p < 0,05$.

Результаты. На основании полученных данных выделены четыре типа опухолей: 1 тип (-Ag-ЯОР/-Ki-67) — 35 (30%) случаев, 2 тип (-Ag-ЯОР/+Ki-67) — 30 (25%) случаев, 3 тип (+Ag-ЯОР/-Ki-67) — 18 (15%) случаев, 4 тип (+Ag-ЯОР/+Ki-67) — 35 (30%) случаев. С выделенными типами опухолей наблюдалась слабая корреляция показателя N ($r=0,37$, $p<0,001$), стадии процесса ($r=0,32$, $p=0,003$), дифференцировки опухоли ($r=0,26$, $p=0,03$) и отсутствие корреляции с показателем T и размером опухоли до 3 см и более. Выживаемость больных плоскоклеточным раком легкого составила $47,6 \pm 4,7\%$. Наблюдалось последовательное уменьшение выживаемости от 1 типа опухолей ко 2, 3 и 4 типу — соответственно $72,2 \pm 9,6\%$, $60,6 \pm 9,5\%$, $25,8 \pm 10,9\%$, $15,5 \pm 6,7\%$. Статистически значимые отличия выживаемости больных получены между 1 и 4 ($p<0,001$), 1 и 3 ($p<0,001$), 2 и 4 ($p<0,001$), 2 и 3 ($p=0,01$) типами.

Выводы. В плоскоклеточном раке легкого активность Ag-ЯОР-белков и антигена Ki-67 связаны с важнейшими клинико-морфологическими параметрами по системе TNM и выживаемостью больных.

Наблюдательное исследование пациенток с местно-распространенным и метастатическим раком молочной железы, получавших доцетаксел (RELOAD)

¹Усова Л. Л., ²Клещев Е. О., ³Захарова Л. А.

¹Областной онкологический диспансер, г. Вологда

²Поликлиника центральной районной больницы, г. Химки

³Центральная районная больница, г. Электросталь

Обоснование: в России подходы к химиотерапии с включением таксанов отличаются в разных учреждениях при лечении местно-распространенного и метастатического рака молочной железы. Данное наблюдательное исследование было разработано для отслеживания режимов терапии и характеристик пациенток, получавших химиотерапию на основе доцетаксела (Таксотер®) в условиях реальной клинической практики.

Пациентки и методы: основной целью являлось отслеживание режимов терапии и характеристик пациенток, получающих терапию на основе доцетаксела для лечения местно-распространенного и метастатического рака молочной железы. Дополнительные цели включали анализ безопасности и эффективности. Изначально было запланировано включить 300 пациенток. Критериями включения служили морфологический подтвержденный местно-распространенный или метастатический рак молочной железы у женщин в возрасте ≥ 18 лет, у которых запланирована терапия на основе доцетаксела. Нежелательные явления анализировали с использованием Общих терминологических критериев нежелательных явлений Нацио-

нального института рака США (NCI-CTCAE), версия 3.0. Эффективность терапии оценивали с использованием критериев Всемирной организации здравоохранения.

Результаты: исследование было закрыто досрочно в связи с медленным набором и низким количеством включенных пациенток. В период с ноября 2009 года по ноябрь 2011 года было включено 150 пациенток из 21 центра. Все включенные пациентки имели метастатическое заболевание на момент включения в исследование. Эффективность была оценена у 136, и безопасность у 150 пациенток. Наиболее распространенной локализацией метастазов были контралатеральные лимфатические узлы (у 61 из 136 пациенток, 44,9%), далее следовали метастазы в печень (у 49 из 136 пациенток, 36,0%). Семьдесят шесть из 136 (55,9%) и 22 из 136 (16,2%) пациенток ранее получали адъювантную (медиана 6 (2–8)) и неоадъювантную (медиана 4 (2–6)) химиотерапию соответственно. Семьдесят из 136 (51,5%) и 12 из 136 (8,8%) пациенток ранее получали местную лучевую и эндокринную терапию соответственно. У пациенток с метастатическим раком двумя наиболее часто применявшимися режимами терапии были комбинация доцетаксел/доксорубин (у 83 из 136 пациенток, 61,0%) и монотерапия доцетакселем (у 36 из 136 пациенток, 26,5%). Задержка терапии была зарегистрирована во время цикла 2 (у 8 из 150 пациенток, 5,3%), цикла 3 (у 13 из 150 пациенток, 8,7%), 3 цикла 5 (у 8 из 150 пациенток, 5,3%) и цикла 6 (у 3 из 150 пациенток, 2,0%). Основной причиной задержки терапии было несоблюдение пациентками графика посещений. У 112 из 150 (74,7%) пациенток терапия была завершена, как планировалось; у 9 из 150 (6,0%) пациенток — в связи с прогрессированием заболевания; и 1 из 150 (0,7%) пациенток умерла от серьезного нежелательного явления (полицитемия), которое не было связано с применением препарата. Общий объективный ответ был зарегистрирован у 69 из 136 (50,8%) пациенток: полный ответ — у 22 из 136 (16,2%) пациенток, частичный ответ — у 47 из 136 (34,6%) пациенток. Стабилизация заболевания была зарегистрирована у 49 из 136 (36,0%) пациенток, прогрессирование заболевания — у 9 из 136 (6,6%) пациенток. Наиболее распространенными нежелательными явлениями были гематологические: лейкопения была зарегистрирована у 11 из 150 (7,3%) пациенток (у 2 — степени 2 и у 10 — степени 3), нейтропения — у 4 из 150 (2,7%) пациенток (у 3 — степени 2 и у 1 — степени 3), анемия — у 2 из 150 (1,3%) пациенток (у 1 — степени 2 и у 1 — степени 3), тромбоцитопения — у 2 из 150 (1,3%) пациенток (у 1 — степени 2 и у 1 — степени 3).

Выводы: данное наблюдательное исследование позволило получить информативные данные о режимах терапии и безопасности, применявшихся при метастатическом раке молочной железы в России, которые соответствуют данным полученных от режимов химиотерапии на основе доцетаксела.

Прогностическое значение адъювантной системной терапии при раке молочной железы I-стадии.

И. В. Колядина¹, И. В. Поддубная¹, Д. В. Комов², А. И. Карселадзе², В. Д. Ермилова², Я. В. Вишневецкая², Г. А. Франк³, С. М. Банов⁴.

¹Кафедра онкологии ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, г. Москва, Россия

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

² РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН, г. Москва, Россия³ МНИОИ им. П. А. Герцена, г. Москва, Россия⁴ Клиника ГБОУ ДПО РМАПО МЗ РФ, г. Москва, Россия

Материалы и методы. В анализ включена 1341 пациентка (21-88 лет, медиана возраста- 52г) с инвазивным раком молочной железы I-стадии (T1N0M0), которая перенесла радикальное лечение в РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН и Клинике РМАПО (радикальную мастэктомию- 43,5%; радикальную резекцию молочной железы- 56,5% ± адъювантное лечение) с 1985 по 2012 г. Больные были разделены на 2 группы: 1) получившие адъювантную системную терапию — 818 случаев, 61,0% (только эндокринотерапию- 429 женщин, 32,0%; только химиотерапию- 124 пациентки, 9,2%; химиогормонотерапию- 265 больных, 19,8%) и 2) пациентки без адъювантного системного лечения- 523 случая, 39,0%. Медиана наблюдения составила 75 мес (6-312 мес); в анализ выживаемости вошло 1144 случая с временем наблюдения > 36 мес. Мы проанализировали долю рецидивов болезни и смертей, включая и смерть от рака, а также показатели безрецидивной (БРВ), общей (ОВ) и онкоспецифической (ОСВ) выживаемости. Статистический анализ выполнен с использованием международной статистической программы SPSS 20,0; различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты: Доля рецидивов болезни (локальных, регионарных и отдаленных) достоверно выше в группе женщин без системной терапии по сравнению с пациентками с адъювантным лекарственным лечением (35,8% vs 11,9%, $p < 0,05$); аналогичные данные получены при анализе долей смертей от всех причин (27,2% vs 8,5%, $p < 0,05$) и смертей от рака (24,9% vs 6,8%, $p < 0,05$). Показатели 5- и 10-летней БРВ убедительно выше у женщин с адъювантной лекарственной терапией (90,8% и 83,6% соответственно), у больных без системной терапии- 74,9% и 64,7%, $p < 0,05$. Показатели ОВ (5- и 10-летней) составили 95,9% и 87,2% с системным лечением; без лекарственной терапии- 90,1% и 74,1%, $p < 0,05$. Различия в ОСВ также значимы: с системным лечением — 96,5% (5-летняя ОСВ) и 89,9% (10-летняя); у женщин без системной терапии- соответственно 90,9% и 76,0%, $p < 0,05$. **Выводы:** Адъювантная лекарственная терапия имеет важное позитивное прогностическое значение при раке молочной железы I-стадии и обеспечивает лучшие показатели БРВ, ОВ и ОСВ.

Результаты 1-го этапа международного многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования препарата BCD-022 по сравнению с препаратом герцептин®, применяемых в сочетании с паклитакселом у больных метастатическим раком молочной железы с гиперэкспрессией HER2/NEU

Е. О. Игнатова¹, М. А. Фролова¹, С. А. Тюлядин¹, О. Н. Бурдаева², М. Н. Нечаева², А. П. Печеньи³, М. В. Копн⁴, Д. П. Удовица⁵, Б. Н. Котив⁶, В. А. Чубенко⁷; Д. Л. Строяковский⁸, Л. П. Шевелева⁹, А. В. Хоринко¹⁰, Т. И. Прокопенко¹⁰, Ю. С. Шаповалова¹¹; И. А. Жевлакова¹¹

¹ РОНЦ им. Н. Н. Блохина, г. Москва;² ГУЗ «Архангельский областной клинический онкологический диспансер», г. Архангельск;³ БУЗ ОО «Орловский онкологический диспансер», г. Орел;⁴ ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», г. Самара;⁵ ГБУЗ «Онкологический диспансер №2», г. Сочи;⁶ ФГК ВОУ ВПО «ВМА им. С. М. Кирова» Минобороны России, г. Санкт-Петербург;⁷ ФГБУ «НИИ онкологии имени Н. Н. Петрова» МЗ РФ;⁸ ГУЗ «МГОБ №62», Московская область⁹ ГУЗ «ВОКОД №1», г. Волгоград;¹⁰ ГУЗ «ПКОД», г. Пермь;¹¹ НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Челябинск ОАО «РЖД», г. Челябинск

Введение. В рамках многоцентрового двойного слепого рандомизированного клинического исследования была изучена фармакокинетика и безопасность препарата BCD-022 (трастузумаб, ЗАО «БИОКАД», Россия) по сравнению с препаратом Герцептин® (трастузумаб, Ф. Хоффманн-Ля Рош Лтд, Швейцария). BCD-022 и Герцептин® применялись в комбинации с паклитакселом у пациенток с HER2 (+) метастатическим раком молочной железы (HER2 (+) мРМЖ). **Методы.** В исследование было включено 26 женщин с HER2 (+) мРМЖ в возрасте от 29 до 71 года (12 — в группу исследуемого препарата BCD-022, 14 — в группу Герцептин®). Все пациентки получили 1 курс терапии по схеме BCD-022 или Герцептин® 8 мг/кг внутривенно капельно и паклитаксел 175 мг/м² внутривенно в 1 день трехнедельного курса, и продолжают лечение с использованием трастузумаба в поддерживающей дозе 6 мг/кг. Рандомизация в группы производилась в соотношении 1:1.

Результаты. Среди нежелательных явлений (НЯ) наиболее часто встречалась гематологическая токсичность, миалгия, артралгия и тошнота. Большинство зарегистрированных НЯ имели легкую и умеренную степень по СТСАЕ 4.03 и были обусловлены проведением миелосупрессивной химиотерапии. За исключением повышения уровня АСТ, которое наблюдалось чаще в группе Герцептин®, статистически значимых различий по частоте НЯ между группами не было выявлено. Зарегистрировано два серьезных нежелательных явления: 1/12 (8,3%) в группе исследуемого препарата BCD-022 (пневмония) и 1/14 (7,1%) в группе Герцептин® (фибрилляция предсердий). При сравнении все фармакокинетические показатели, включая первичную конечную точку (AUC0-504) и вторичные конечные точки (Cmax, T1/2 и Tmax) исследуемого препарата BCD-022 и Герцептин® не имели статистически значимых отличий.

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

Результаты применения предоперационной лучевой терапии у больных с первично-операбельным раком молочной железы

И. И. Любот², Р. В. Любот¹, И. Б. Щепотин¹, А. С. Зотов¹ Н. Ф., Аникусько²

¹ Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина;

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

² Киевский городской клинический онкологический центр, Украина

Задачи исследования: определить влияние предоперационной лучевой терапии (ПЛТ) на результаты комплексного лечения больных РМЖ.

Материалы и методы: обследовано 346 больных РМЖ в возрасте от 27 до 82 лет (средний возраст 56 ± 12 лет), которые проходили лечение в 2005-2006 гг. Методики ПЛТ: 1 дневный курс ЛТ: на молочную железу (МЖ) 13 Гр +, на подмышечную область 10 Гр при 2 стадии; 3 дневный курс ЛТ: на МЖ РОД 7 Гр, СОД 21 Гр + на подмышечную область РОД 6 Гр, СОД 18 Гр при 2 стадии; 5 дневный курс ЛТ: на МЖ молочную железу РОД 5,4 Гр, СОД 27 Гр + на подмышечную область РОД 4,5 Гр, СОД 22,5 Гр при 2 стадии; ПЛТ по радикальной программе (РПЛТ) — на МЖ молочную железу РОД 2 Гр, СОД 50 Гр, на подмышечную область РОД 2 Гр, СОД 40 Гр, на шейно-над-подключичную область РОД 2 Гр, СОД 40-44 Гр — проводится только при 2 Б стадии. Для расчета общей и безрецидивной выживаемости больных использовали метод Каплана — Майера. Данные анализировали с помощью программы MS Excel.

Результаты. Больных разделили на 5 групп. 4 опытные, которые отличались между собой методикой ПЛТ, и одна контрольная, которую составили больные не получавшие ПЛТ. 5-ти летняя общая выживаемость (ОВ) больных с 1 стадией РМЖ без ПЛТ составила 92%, а также 94% и 86% у пациенток, которым проводили 1 дневный и 3 дневный курс ПЛТ соответственно ($p > 0,05$). 5-ти летняя ОВ больных со 2 стадией РМЖ составила 87% у больных, которые не получали ПЛТ, 74% — после 1 дневного курса ЛТ, 60% — после 3 и 5 дневного курса ЛТ, и 70% в группе больных, которые проходили РПЛТ ($p < 0,05$). 5-ти летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) больных с 1 стадией РМЖ равнялась 94% и 86% у пациентов, которые получали 1 и 3 дневный курс ПЛТ соответственно против 79% больных не получавших ПЛТ ($p < 0,05$). 5-ти летняя БРВ пациенток со 2 стадией РМЖ равнялась 67% у больных, без ПЛТ, 63% — после 1 дневного курса и РПЛТ, 52% и 30% — после 3 и 5 дневного курса ПЛТ соответственно ($p < 0,05$).

Выводы: применение ПЛТ для лечения больных с 1, 2 стадией РМЖ оправдано лишь в случае проведения 1 дневного курса ЛТ.

Оценка прогностической значимости экспрессии микроРНК *mir-10b* и *mir-21* при раке молочной железы

Е. А. Гутковская, Р. М. Смолякова, Е. В. Шаповал, Н. А. Козловская

РНПЦ онкологии и медицинской радиологии имени Н. Н. Александрова, Минск, Беларусь.

Задача исследования. Установить прогностическую значимость экспрессии микроРНК *mir-10b* и *mir-21* у пациенток, страдающих раком молочной железы.

Материал и методы. Материалом исследования послужили 20 биоптатов опухоли пациенток, страдающих раком молочной железы с II стадией заболевания (T2N0-1M0) с прогрессированием и без прогрессирования опухолевого процесса. Молекулярно-генетическое исследование

проводилось методом полимеразной цепной реакции в режиме «реального времени». Результаты исследования оценивались по следующей шкале: низкая экспрессия $< 0,6$ отн. ед.; умеренная экспрессия — $0,6-2,0$ отн. ед.; гиперэкспрессия — $> 2,0$ отн. ед.

Результаты. В результате проведенного исследования выявлена повышенная экспрессия микроРНК *mir-10b* у 54,5% и *mir-21* у 81,8% пациенток, страдающих раком молочной железы. Повышенные уровни экспрессии микроРНК *mir-10b* и *mir-21* наиболее характерны для пациенток при IIВ стадии опухолевого процесса (T2N1M0) (60% и 50% соответственно). У пациенток раком молочной железы с прогрессированием заболевания уровень экспрессии *mir-10b* в 55,6% и *mir-21* в 77,8% случаев превышал таковой по отношению к пациенткам без прогрессирования заболевания. Детектировано, что рецидивы заболевания у пациенток с гиперэкспрессией *mir-10b* и *mir-21* (в пределах от 3,03 до 48,53 отн. ед.), превышающей в 10 раз значения показателей у пациенток без прогрессирования опухолевого процесса возникали значительно раньше (в течение двух лет) по сравнению с пациентками, имеющими незначительное повышение экспрессии данных микроРНК.

Выводы. Предварительные результаты дают основание предположить о прогностической значимости микроРНК *mir-10b* и *mir-21* в оценке риска прогрессирования заболевания при раке молочной железы.

Клинические возможности соноэластографии в предоперационном алгоритме обследования у пациенток с подозрением на злокачественные новообразования молочных желез

М. А. Сафронова, А. В. Борсуков, В. И. Соловьев
ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия Минздрава РФ»

Цель: оценить клинические возможности применения компрессионной соноэластографии молочных желез в предоперационном алгоритме обследования.

Материалы и методы: обследовано 29 женщин направленных Смоленский областной онкологический диспансер с подозрением на рак молочных желез, которым к стандартному комплексу обследования было включено проведение компрессионной соноэластографии молочных желез и аксиллярных областей. Исследование проводилось на аппарате Hitachi Preirus датчиком 12,5 МГц.

Результаты: при оценки компрессионной соноэластографии более информативными явились: 1) качественная оценка по цветовым типам (размеры очага, количество очагов, оценка вектора инвазивного роста, сравнение размеров очага по В-режиму и эластографии); 2) полуколичественная оценка по зонам сравнения в условных единицах (выявление зон с максимально выраженной неравномерностью роста очага для проведения биопсии). В условных единицах соноэластографии выявлено: коэффициент менее 4,3 составил 34% и более 4,3 составил 66%. В корреляции с классификацией BIRADS при оценке соноэластографии к 1 типу было отнесено 0%, ко 2 типу — 0%, к 3-13,6%, к 4-40,9%, к 5 типу — 45,5%.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Выводы: включение в предоперационный алгоритм компрессионной соноэластографии повышает диагностическую эффективность лучевой диагностики данной категории пациенток. Комплексная оценка эластограмм очаговых изменений молочных желез и увеличенных регионарных лимфоузлов позволяет уточнить место проведения трепан — биопсии и упорядочить количество зон забора материала при мультифокальной пункционно — аспирационной биопсии.

Выбор реконструктивных Операций у больных раком молочной железы

Е. А. Рассказова

ФГБУ «МНИОИ им.П. А. Герцена» МЗ РФ, Москва, Россия

Задача исследования. Оценить результаты реконструктивных операций на молочной железе, выполненные при раке молочной железы (РМЖ). Первичные реконструктивные операции при РМЖ являются, прежде всего, методом реабилитации больных, так как улучшают качество жизни, не препятствуют проведению лучевого лечения и лекарственной терапии. С помощью реконструкции достигаются хорошие косметические результаты, а также снижается степень психологической и физической травмы для пациенток.

Материал и методы. К органосохраняющим операциям относят радикальную резекцию молочной железы. К органоудаляемым операциям относят радикальную подкожную мастэктомию, при которой удаляют всю железистую составляющую молочной железы. Объем оперативного пособия зависит от стадии РМЖ, размера молочной железы, прогностических факторов. Реконструкцию осуществляют в основном аутоотканями (фрагмент широчайшей мышцы спины, фрагмент большой грудной мышцы, а также их сочетание, TRAM-лоскут) или в комбинации с искусственными материалами (силиконовый эндопротез, сетчатый имплант). За последние пять лет число комбинированных пластик возросло за счет увеличения числа подкожных мастэктомий, а также применения новых экспандеров-эндопротезов Беккера, сетчатых имплантов.

Результаты. В отделении общей онкологии МНИОИ им.П.А. Герцена выполнены 1 295 операции с первичной реконструкцией (с 1992 по 2012 г), из которых радикальная резекция у 349, радикальная субтотальная резекция у 274, радикальная подкожная мастэктомия у 672 больных. Для реконструкции молочной железы использовали аутоотканя пациентки в 51%, комбинированная пластика в 49%.

Вывод. Выбор реконструкции зависит от необходимого восполнения объема тканей молочной железы. Процент осложнений, связанный с реконструкцией молочной железы, достигает 3,1%. Общая и безрецидивная пятилетняя выживаемость при I-IIA стадиях после радикальных резекций с пластикой составили 95,2% (90%) и 94,2% (88,8%), при IIB-IIIA стадиях — 87,7% (79,1%) и 79,2% (66,7%). Общая и безрецидивная пятилетняя выживаемость при I-IIA стадиях после радикальных субтотальных резекций с пластикой составили 86,5% (68,8%) и 90,4% (87,6%), при IIB-IIIA стадиях — 86,1% (75%) и 82,1% (60,7%).

Частота и предрасполагающие факторы возникновения местных рецидивов рака молочной железы

А. С. Зотов¹, И. И. Любота², Р. В. Любота¹, Н. Ф. Аникусько²

¹ Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина;

² Киевский городской клинический онкологический центр, Украина

Задачи исследования:

- сравнить частоту возникновения местных рецидивов (МР) и длительность безрецидивного периода у больных после радикальных мастэктомий (РМЭ) и органосохраняющих операций (ОСО);
- установить связь частоты рецидивирования от биологических характеристик и рецепторного статуса первичной опухоли.

Материалы и методы. Изучены истории болезни, маммограммы, сонограммы, патогистологические препараты, иммуногистограммы 200 больных, возрастом от 31 до 92 ($57 \pm 1,3$) лет, которые проходили лечение по поводу РМЖ в клинике кафедры онкологии НМУ имени А. А. Богомольца на базе Киевского городского клинического онкологического центра в 2004-2009 гг.

Результаты. Частота возникновения МР РМЖ у больных после РМЭ равна 9%, а после ОСО — 13%. Длительность безрецидивного периода составила 56 ± 10 мес. и 53 ± 8 мес. Соответственно. Степень дифференцировки опухоли и гормональный статус влияет на частоту возникновения рецидивов РМЖ.

Выводы. Объем хирургического вмешательства при РМЖ не влияет на частоту возникновения МР и длительность безрецидивного периода. Чаще встречаются рецидивы при G3 степени дифференцировки опухоли. У больных после РМЭ рецидивы чаще встречаются при отсутствии эстрогеновых рецепторов в опухоли, а после ОСО — в Her/2neu положительных опухолях. Рецидивные опухоли менее дифференцированные, что может свидетельствовать о возникновении их из более агрессивных клонов, что требует другой лечебной тактики.

Эффективность маммографии и качественной эластографии в диагностике рака молочной железы при гипотиреозе

Лесько К. А.¹, Абдураимов А. Б.¹, Абдураимова Р. К.²

¹ ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, г. Москва.

² ФКУЗ «Центральная клиническая больница МВД России», Москва, Россия

Работа выполнена в рамках реализации гранта Президента РФ по поддержке ведущей научной школы: «Разработка и внедрение алгоритмов применения высокотехнологичных неинвазивных методов лучевой диагностики в мониторинге женского здоровья и репродукции», НШ-4511.2012.7.

Задача исследования: определить эффективность рентгеносонографической диагностики РМЖ при гипотиреозе.

Материал и методы. Обследовано 1008 пациенток, в возрасте 30-88 лет. Исследование проходило в два этапа: 2010-2011 гг. (499 пациенток) и 2012-2013 гг. (509 пациенток). В 2010-2011 гг. 248 (49,7%) пациенткам с ги-

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

потиреозом и 251 (50,3%) пациентке без гипотиреоза выполнена маммография. Диагностировано 37 (7,4%) наблюдений РМЖ: 18 (3,6%) наблюдений в группе пациенток с гипотиреозом и 19 (3,8%) наблюдений у пациенток без гипотиреоза. В 2012-2013 гг. наряду с маммографией проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) молочных желез с доплерографией и ультразвуковой качественной эластографией. УЗИ и интерпретацию результатов маммографии выполнял один специалист. Обследовано 253 (49,7%) пациентки с гипотиреозом и 256 (50,3%) пациенток без гипотиреоза. Выявлено 55 (10,8%) наблюдений РМЖ, из которых 29 (5,7%) наблюдений у пациенток с гипотиреозом и 26 (5,1%) наблюдений у пациенток без гипотиреоза. Все наблюдения морфологически верифицированы.

Результаты. Чувствительность и специфичность маммографии в диагностике РМЖ при гипотиреозе составили 72,2% и 75,7%, соответственно. Чувствительность и специфичность маммографии для диагностики РМЖ у пациенток без гипотиреоза составили 89,5% и 90,9%, соответственно. Низкая эффективность маммографии в диагностике РМЖ при гипотиреозе, связана с выраженным развитием диффузных диспластических заболеваний молочной железы. Чувствительность и специфичность маммографии в комбинации с УЗИ и ультразвуковой качественной эластографией в диагностике РМЖ при гипотиреозе составили 86,2% и 84,4%, соответственно, у пациенток без гипотиреоза — 92,3% и 91,7%, соответственно. Чувствительность и специфичность маммографии в комбинации с УЗИ и доплерографией в диагностике РМЖ при гипотиреозе составили 89,6% и 93,3%, соответственно, у пациенток без гипотиреоза — 96,1% и 97,4%.

Вывод. Наиболее эффективным вариантом рентгено-сонографического обследования для диагностики РМЖ у пациенток с гипотиреозом является сочетание маммографии с УЗИ и доплерографией. Проведение качественной эластографии нецелесообразно из-за отсутствия дополнительной диагностической информации по сравнению с доплерографией.

Частота возникновения серомы после биопсии «сигнальных» лимфатических узлов у больных раком молочной железы

Р. В. Любота¹, А. С. Зотов¹, Н. Ф. Аникушко², И. И. Любота²

¹ Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина;

² Киевский городской клинический онкологический центр, Украина

Задача исследования. Сравнить частоту возникновения серомы у больных раком молочной железы (РМЖ), которым выполнена биопсия «сигнальных» лимфатических узлов (БСЛУ) или стандартная ипсилатеральная подмышечная лимфодиссекция (СИПЛ).

Материалы и методы. В исследование включено 50 больных в возрасте 30-70 лет (53,6 лет) с ранними стадиями РМЖ (T1-2N0M0), которые проходили лечение с 13 мая по 30 июля 2013 года. В данном исследовании формирование серомы диагностировали, в тех случаях когда пациентки нуждались в повторных (более 1) пункциях

для эвакуации серозной жидкости из послеоперационной раны после хирургического вмешательства или удаления дренажа.

Результаты. Всем пациенткам выполнена органосохраняющая операция (ОСО) — ламп- или квадрантэктомия дополнена СИПЛ у 35 (70%) больных (1 группа) или БСЛУ у 15 (30%) пациенток (2 группа). Статистически значимых различий в зависимости от размера, морфологического и молекулярного типа опухоли, возраста и индекса массы тела (ИМТ) у больных из исследуемых групп не выявлено. У пациенток обеих групп по результатам гистологического исследования серийных срезов метастазов в регионарных лимфатических узлах (РЛУ) не выявлено. Серома требующая повторных пункций выявлена у 28 (80%) больных из 1 группы и у 3 (20%) — из 2 группы. Средний объем и длительность серомы составили соответственно 57 ± 8 мл (от 10 до 130 мл) в течении 8 ± 2 дней (от 2 до 11 дней) у пациенток из 1 группы, а у больных из 2 группы 22 ± 3 мл (от 10 до 30 мл) в течении 3 ± 1 дней (от 2 до 4 дней). Среднее количество пункций у пациенток из первой группы составила 7 ± 2 (от 3 до 12), а во 2 группе — $2 \pm 0,6$ (от 2 до 3).

Выводы: У больных РМЖ перенесших ОСО с БСЛУ серома требующая повторных пункций с целью эвакуации последней диагностируется на 60% случаев реже по сравнению с пациентами, которым выполнена СИПЛ.

Размер опухоли, морфологический и молекулярный тип опухоли, возраст и ИМТ больных РМЖ не влияет на частоту возникновения послеоперационных подкожных сером.

Объем, длительность и кратность повторных пункций серомы больше у пациенток перенесших СИПЛ по сравнению с больными после БСЛУ.

Влияние нервсберегающих операций у больных раком молочной железы на отдаленные результаты лечения

М. Л. Ярыгин, И. В. Обманов, Л. М. Ярыгин, Т. П. Чуприк-Малиновская.

ФГБУ «ЦКБ с поликлиникой» УД П РФ

Задачи исследования: оценить отдаленные результаты лечения у больных РМЖ после радикальных операций при сохранении ветвей nn. Intercostaebrachialis.

Материал и методы: в исследование вошли 49 больных РМЖ I-IIIc стадиями в возрасте от 32 до 67 лет (средний возраст $53 \pm 8,7$) после радикальных операций, которым выполнена радикальная мастэктомия (РМЭ) или радикальная резекция (РР) молочной железы. В первую группу вошли 28 (57,1%) пациенток, которым во время операции были сохранены ветви nn. Intercostaebrachialis. Во вторую группу — 21 (42,9%) больная, которым из-за местного распространения опухоли или анатомических особенностей организма данные нервы были пересечены.

Результаты: Общая выживаемость (1 и 3-х летняя) не выявило различий в группах и составила 100% ($p > 0,05$). В то время, как безрецидивная выживаемость составила 93,9% (в первой группе 92,6%, во второй группе 95,3%). Местных рецидивов в обеих группах не выявлено.

Дополнительно были оценены клинические проявления постмастэктомического синдрома в двух группах. При со-

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

хранении ветвей nn. Intercostaebrachialis в первой группе, по сравнению со второй выявлено снижение онемения кожи задней поверхности плеча, уменьшение лимфостаза, более быстрая физическая реабилитация.

Выводы: Сохранение ветвей nn. Intercostaebrachialis при радикальных операциях у больных раком молочной железы не влияет на возникновение местных рецидивов и не ухудшают отдаленные результаты лечения.

Нервсберегающие операции позволяют улучшить качество жизни больных за счет снижения проявлений постмастэктомического синдрома.

Экспрессия лептина и его рецептора у пре- и постменопаузальных пациенток с раком молочной железы

Д. Н. Кравченко, Е. В. Передереева, А. А. Лушникова, А. А. Пароконная, М. И. Нечушкин, М. Б. Нурбердыев, А. Д. Фрыкин
РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

Введение. Гормон лептин, продуцируемый адипоцитами (Lep) регулирует различные физиологические функции, включая метаболизм, репродукцию, иммунный ответ при помощи нейропептидов, высвобождаемых гипоталамусом. Дeregулирование экспрессии Lep и его рецептора (LepR) может индуцировать рост некоторых опухолей, включая рак молочной железы при помощи активации сигнальных путей, избыточной экспрессии антиапоптотических белков и VEGF/VEGFR, HIF-1 α , TNF- α , IL-6. Цель исследования — оценить экспрессию у пре- и постменопаузальных пациенток с раком молочной железы (BCP) с различной массой тела по сравнению со здоровыми женщинами.

Материалы и методы. Изучено 48 пременопаузальных (24-45 лет, группа I) и 67 постменопаузальных (46-73 лет, группа II) BCP. В группе I было 8 BCP с ожирением, 21 — с высоким индексом массы тела (BMI), 19 — с нормальным BMI. Группа II включила 13 BCP с ожирением, 34 — с высоким BMI и 30 — с нормальным BMI. RT ПЦР с праймерами для генов, кодирующих Lep и длинную изоформу LepR, иммуногистохимический анализ (IGH, EnVision System, MatLab 7.0 statistics) были использованы для образцов опухолей молочной железы. Анализ ELISA с использованием mAb для Lep в стандартных образцах сыворотки крови, на 3 повторяемых теста, был также использован. В контрольную группу включены образцы сыворотки от 10 здоровых женщин, скоррелированных по возрасту, BMI, без гормонотерапии в менопаузе и/или онкологических заболеваний в анамнезе.

Результаты. Данные ПЦР показали более высокий уровень экспрессии Lep/LepR в опухолевых клетках, чем в нормальной ткани молочной железы. Она была максимальной в 8 опухолях с поражением лимфоузлов, что сопровождалось воспалением. Средняя плотность дотов LepR — mAb в опухолевых клетках было статистически выше, чем в нормальной ткани молочной железы: 38.7 ± 8.6 (группа I, высокий BMI); 46.4 ± 9.3 (группа II, высокий BMI); vs 8.2 ± 2.3 в нормальных клетках ($p < 0.03$, $p < 0.01$, соответственно). Средний уровень Lep в сыворотке был выше у BCP versus контрольного: нормальный BMI — 29.3 ± 6.5 ng/ml (группа I) и 44.8 ± 9.6 ng/ml (группа II); vs 16.7 ± 3.3 ng/ml; высокий BMI — 36.3 ± 7.3 ng/ml (группа I) и 56.5 ± 15.3 ng/ml

(группа II) vs 24.4 ± 7.2 ng/ml. Концентрация Lep в опухолевых тканях была выше, чем в соответствующих образцах сывороток, это соответствовало BMI в группе II BCP. Интересно отметить, что высокие уровни Lep в сыворотке пременопаузальных BCP с ожирением или высоким BMI коррелировали с низкой экспрессией Lep/LepR (RT ПЦР) в тех же образцах опухолей у BCP. Такое обратное отношение не было показано для группы II. Выводы. Экспрессия Lep/LepR в опухолях и сыворотке у пре- и постменопаузальных BCP с разными BMI была значительно выше, чем в контрольной группе у здоровых женщин. Высокие уровни Lep в сыворотке коррелировали с BMI в 2 группах BCP. Однако, экспрессия Lep/LepR была ниже в опухолях, но при высоком уровне Lep в сыворотке, у пременопаузальных BCP с ожирением или высоким BMI. Самая высокая экспрессия Lep/LepR была отмечена в опухолях молочной железы с признаками воспаления и распространения на регионарные лимфоузлы.

Возможности мрт с болюсным контрастированием для оценки эффективности химиолучевого лечения неоперабельного рака молочной железы

Бутенца Е. А., Ломтева Е. Ю., Оточкин В. В ГБУЗ ЛОКБ Санкт-Петербург

Цель работы: определить возможности МРТ для оценки эффективности химиолучевого лечения пациентов с неоперабельным раком молочной железы путем сравнения МР изображений до и после химиолучевой терапии

Материал и методы: В исследовании приняло участие 10 пациенток с гистологически верифицированным неоперабельным раком молочной железы, которым первым этапом проведена полихимиотерапия со стабилизацией процесса. Дистанционная лучевая терапия проведена на ЛУЭ SL 75-5, 6 МЭВ до суммарных очаговых доз 60 Гр, на подмышечные л\у 50Гр, надключичные л\у 46 Гр. С первым сеансом ДЛТ пациентам вводился в \в Такотер 1, 3 недели в дозе 100 мг/м². МРТ исследование проводилось на томографе с напряженностью магнитного поля 1.5 Тл. Сначала проводилось нативное МР-исследование с получением T1 и T2 взвешенных изображений с жироводавлением в сагитальной, аксиальной и коронарной плоскостях, а затем проводилось болюсное контрастирование с использованием препарата Omniscan. Толщина срезов до 4 мм, интервал между срезами 1 мм. МР-изображения обрабатывались на специализированной рабочей станции Cadstream с построением кривых накопления контрастного вещества и оценкой цветного паттерна васкуляризации опухоли. Перед началом лечения всем выполнялось МРТ молочных желез и зон регионарного лимфооттока. Контроль МР-изображений выполнялся через 8 недель после окончания химиолучевой терапии.

Результаты: В первичном МРТ исследовании определялась опухоль с неровными нечеткими контурами, неоднородной структурой; диффузные отечные изменения кожи и подкожной жировой клетчатки, а также втяжение кожи на уровне опухоли. Отмечалось неоднородное накопление контрастного вещества выявленными образованиями с интенсивным накоплением и быстрым вымыванием (washout эффект). Эти данные подтверждались после

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

построения кривых накопления контрастного вещества. При контрольной МРТ через 8 недель на нативных изображениях отчетливо определяется изменение структуры, формы опухоли, уменьшение отека изменений кожи и подкожной жировой клетчатки, уменьшение втяжения кожи на уровне опухоли. На постконтрастных МР-изображениях участков накопления контрастного вещества в структуре образований не выявлено, что свидетельствует о вероятном фиброзном изменении структуры опухоли. У одной пациентки при контрольной МРТ были визуализированы крупные ЛУ в аксиллярной области противоположной стороны с интенсивным накоплением контрастного вещества и с быстрым вымыванием, что свидетельствовало о прогрессировании процесса.

Выводы: МРТ с болюсным контрастированием является высокоинформативным методом в оценке эффективности сочетанной химиолучевой терапии за счет определения васкуляризации и характера изменений в структуре опухолевого узла.

Анализ некоторых негенетических факторов семейного и спорадического рака молочной железы у женщин Алтайского края

В.Д. Петрова¹, И.А. Селезнёва¹, С.А. Терехова¹, Н.А. Михеева², Е.Л. Секержинская², У.А. Боярских³, М.Л. Филиппенко³, А.Ф. Лазарев¹

¹ АФ ФГБУЗ РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН, Барнаул;

² КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул;

³ Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, Новосибирск

Задачами нашего исследования явилось проведение анализа некоторых негенетических факторов семейного и спорадического рака молочной железы у женщин Алтайского края.

Материал и методы. Обследованы две группы женщин. В одну группу включены пациентки РМЖ, имеющие в анамнезе «семейную» историю рака, всего=700 человек. Данная группа разделена на две: 1 — ая — пациентки с отсутствием мутации BRCA1 (n=654) и 2-ая — женщины с выявленной в процессе обследования мутацией BRCA1 (n=46). Удельный вес пациенток РМЖ с выявленными мутациями составил 6,57%. В 3-ю группу были включены женщины спорадическим РМЖ (n=852). Всем пациенткам было проведено анкетирование, включающее данные о гено — и фенотипе, анамнезе; проведены лабораторные тесты, генетическое исследование (мутаций BRCA1 и других генов). Для анализа использованы методы современной медицинской статистики, достоверными считались значения при $p < 0,05$.

Результаты. В группе семейных раков у пациенток без мутаций BRCA1 доброкачественные новообразования молочных желёз встречались достоверно чаще, чем в группе спорадических раков [4,0 (2,46-5,54) против 0,2 (0,00-0,40)]. В группе семейных раков с отсутствием мутации BRCA1 регистрировали достоверно наибольшее количество женщин в пременопаузе [28,8 (25,26-32,34) — в 1-ой; 30,4 — во 2-ой группе и 20,1 (17,36-22,84) в 3-ей]. В группе женщин спорадическим РМЖ достоверно чаще регистрировали возраст постменопаузы, чем в груп-

пах семейных раков: [79,9 (77,16-82,64) против 71,3 (67,76-74,84) — в 1-ой группе и 30,4 (23,7-37,8) — во 2-ой]. Наибольшее количество пациенток, у которых отсутствовало в течение жизни беременность зарегистрировано в 1-ой и 2-ой группах [8,4 (5,72-11,08) — в 1-ой и 10,0 (7,2-13,5) — во 2-ой], значения которых достоверно отличались от показателей 3-ей группы [3,2 (1,58-4,82)]. По количеству беременностей в анамнезе: одной, двух, трёх — различий в группах не отмечено. Случаев четырёх беременностей не имели женщины семейным РМЖ с обнаруженными мутациями BRCA1 [2,3 (0,86-3,74) — в 1-й группе; 0 — во 2-ой и 1,9 (1,5-2,1) — в 3-ей]. Количество пациенток, имевших аборт, чаще регистрировали в группе спорадических РМЖ [86,7 (83,56-89,84) против 81,2 (77,44-84,96) — в 1-ой группе]; и, соответственно, реже — в группе семейных РМЖ без мутаций BRCA1 [18,8 (15,04-22,56) против 13,1 (9,98-16,22) — в группе спорадических РМЖ]. По наличию абортов, от одного до трёх, группы достоверно не отличались. Наличие четырёх абортов чаще встречалось в группе спорадических РМЖ [29,6 (25,38-33,82); 18,1 (14,38-21,82) — в группе семейных РМЖ с отсутствием мутаций BRCA1]. Пероральные контрацептивы использовали чаще женщины с семейным РМЖ [14,4 (11,02-17,78) против 6,9 (4,56-9,24) — в группе спорадических РМЖ].

Заключение. Анализ негенетических факторов показал достоверные отличия факторов репродуктивного характера в группах семейного и спорадического рака молочной железы у женщин Алтайского края.

Brca-ассоциированный рак молочной железы

О.С. Ходорович, А.В. Агаджанян, Е.Н. Тельшева, Н.Н. Новицкая, Г.П. Снигирева.

ФГБУ «РНЦРР» Минздравсоцразвития России

Задачи исследования: определить спектр и частоту встречаемости мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 среди пациентов клиники РНЦРР с доброкачественными и злокачественными заболеваниями молочной железы.

Материалы и методы: молекулярно-генетическое исследование мутаций генов BRCA1 и BRCA2 проведено 2458 пациентам с доброкачественными (596 пациентов), злокачественными (1722 пациента) заболеваниями молочных желёз, а также 140 пациентам без патологии со стороны молочных желёз. Анализ мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 выполнялся с помощью метода аллель-специфичной ПЦР в реальном времени. При выявлении мутации, ее наличие подтверждали с помощью метода прямого секвенирования.

Результаты: мутации в генах BRCA1 и BRCA2 выявлены у 74 пациентов (3%). Мутации в гене BRCA2 не выявлены. Среди пациентов с выявленными мутациями, у 47 (63,5%) пациентов отмечался уницентрический РМЖ, у 1 (1,3%) пациента — ПМСР молочных желёз, у 7 (9,4%) пациентов — ПММР молочных желёз, у 6 (8,1%) пациентов — ПММР, где одной локализацией являлся РМЖ, у 1 (1,3%) — фиброзно-кистозная мастопатия. При гистологическом исследовании в большинстве случаев (84,6%) отмечался инфильтративный протоковый рак со степенью злокачественности II-III. Реакция с антителами к рецепторам эстрогена в 38,4% составила 0-4 баллов по Quick score, прогестерона — в 55,7% составила 0-4 бал-

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

лов по Quick score. В 46,2% случаев реакция с антителами к онкобелку *serb-B2* — отрицательная. Мутации выявлены также у 12 (16,2%) пациентов без патологии со стороны молочных желез. Среди выявленных мутаций наиболее часто встречалась мутация 5382 insC/BRCA1 — в 53 (71,6%) случаев. Комплексное лечение проведено 61 (82,4%) пациенту с учетом стадии заболевания и факторов прогноза. Профилактическая подкожная мастэктомия контрлатеральной молочной железы выполнена 4 (6,5%) пациентам с BRCA-ассоциированным РМЖ.

Выводы: у 3% обследованных пациентов клиники РНЦПР выявлены онкоассоциативные мутации гена BRCA, среди которых преобладала мутация 5382 insC/BRCA1 (71,6%). Диагностика наследственного рака у онкологических пациентов позволила внести коррективы в тактику проводимого лечения. Пациентам без патологии молочных желез были рекомендованы профилактические мероприятия, направленные на предупреждение и раннюю диагностику онкопатологии.

Применение криоконсервации эякулята как метода сохранения фертильности у пациентов с онкологическими заболеваниями

О. В. Быстрова, М. А. Лебедев, А. Э. Протасова, С. А. Шлыкова, А. С. Калугина

Российско-финская клиника «АВА-ПЕТЕР», Санкт-Петербург

Задача исследования: Ежегодно в России около 240 000 случаев вновь выявленных злокачественных новообразований у мужчин, из них 10075 у пациентов моложе 40 лет (Чиссов, 2012). Проводимое оперативное вмешательство с последующей химио/лучевой терапией может привести к полной потере фертильности в виде необратимой азооспермии. Сохранение фертильности мужчин является важной задачей сохранения качества жизни пациентов после лечения онкологического заболевания. Современные возможности криобиологии позволяют сохранить герминогенные клетки без потери их функционирования. Поэтому в последнее десятилетие в онкологии активно развивается система криобанков репродуктивных клеток и тканей онкологических больных. **Материал и методы:** 99 пациентов с диагностированным злокачественным новообразованием (с 2000 по 2012 гг) в возрасте от 18 до 48 лет криоконсервировали свой эякулят до начала лечения онкологического заболевания. В большинстве случаев на момент постановки диагноза онкологического заболевания у пациентов преобладало нарушение сперматогенеза по типу астено и олигоастенотератозооспермия.

Результаты: 6 пациентов (в 4-х случаях рак яичка, 1 лейкоз, 1 случай лимфома) после окончания лечения реализовали свою репродуктивную функцию. После размораживания эякулята оплодотворение было выполнено методом ИКСИ. Во всех случаях перенос развившихся бластоцист в полость матки был выполнен на 5 день. В двух случаях был выполнен селективный перенос одного эмбриона, в результате чего наступили одноплодные беременности, закончившиеся рождением в срок здоровых детей. В остальных четырех случаях был выполнен перенос двух эмбрионов, в результате чего в трех случаях наступила беременность двойней с родоразрешением на сроке 34-35 недель и в одном случае одноплодная беременность, закончившаяся рождением здорового ребенка.

Выводы: Использование криоконсервированного эякулята позволяет успешно достичь наступления беременности. Криоконсервация эякулята является простым и надежным способом сохранения фертильности онкологических больных перед началом специализированного лечения.

Лечение магнитолазером лучевых реакций и осложнений у больных опухолями головы и шеи

Т. Я. Кучерова, М. В. Вусик, О. В. Черемисина

ФГБУ НИИ онкологии СО РАМН, Томск

Задача исследования. Разработать метод лечения лучевых реакций и осложнений с использованием магнитолазера у больных опухолями головы и шеи на фоне лучевой терапии.

Материал и методы. При регистрации лучевой реакции все пациенты получали лечение магнитолазером по разным разработанным в нашем институте схемам в зависимости от времени начала проявления лучевой реакции и лучевой дозировки. Лечение проводилось ежедневно в количестве от 5 до 12 процедур. Схемы лечения были следующие: 1. при возникновении лучевой реакции в первую половину курса лучевого лечения прерывалось на 3-5-дней с последующим назначением магнитолазера в количестве 5-8 процедур, после чего курс лучевой терапии продолжался. 2. при возникновении лучевой реакции во вторую половину курса лучевой терапии, применение магнитолазера проводилось без перерыва лечения в количестве 8-12 процедур. 3. в случае образования лучевых язв курс лучевой терапии прерывался и количество лечебных сеансов магнитолазером увеличивалось до 12.

Результаты. Под наблюдением находились 224 пациента после проведения дистанционной гамма терапии (ДГТ) и нейтронной терапии, а также при комплексном лечении ДГТ с проведением гипертермии. Лучевые реакции чаще наблюдались после 20 Гр. с различным повреждением слизистых и кожи. Основные жалобы были на болевые ощущения в 84% случаев, осиплость голоса у 52% больных, затрудненное глотание в 35% случаев, плохое прохождение пищи у 15% больных. Среди всех жалоб преобладал болевой синдром. По завершению лечебного курса у всех пациентов наблюдалось купирование болевого синдрома. Акт глотания восстановился у 91% больных, голос у 56% пациентов.

Выводы. Применение магнитолазера снимает лучевые осложнения на различных этапах и дозах лучевой терапии. Метод лечения лучевых реакций и осложнений целесообразно назначать по предлагаемым схемам курсом от 5 до 12 процедур с учетом срока возникновения лучевой реакции и степени лучевого повреждения после проведения дистанционной гамма терапии, нейтронной терапии и гипертермии.

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

А. Б. Рябов, М. Ю. Рыков, Ю. В. Буйденко, В. Г. Поляков
НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, Москва

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Цель исследования: Разработка безопасного и комфортного способа проведения интраперитонеальной химиотерапии у больных со злокачественной мезотелиомой брюшины с помощью имплантируемых перитонеальных порт-систем, устанавливаемых как этап циторедуктивной операции.

Материалы и методы: С 2011 г. 4 детям в возрасте от 10 до 14 лет со злокачественной мезотелиомой брюшины была выполнена перитонэктомия с одномоментной имплантацией перитонеальных порт-систем и интраоперационным интраперитонеальным введением препарата Цисплатин в дозе 120 мг/м² на 90 мин. Больные получают адъювантные курсы химиотерапии по схеме: Алимпта 120 мг/м² в/в 1-ый день, Цисплатин 75 мг/м² интраабдоминально в 1-ый день. Интервал между курсами — 21 день. Камера порта имплантировалась в мягкие ткани на передней брюшной стенке в области VIII-X ребер. Для этого в указанной области выполняется разрез кожи протяженностью 2-3 см. Выше разреза тупым способом формировался подкожный «карман». На дно «кармана» накладывались две лигатуры, на которые подвешивалась камера порта, лигатуры завязывались. Катетер укладывался в брюшную полость и через отверстие в передней брюшной стенке соединялся с камерой порта. Мягкие ткани послойно ушивались. В порт-систему устанавливалась игла Губера, имеющая закругленную форму острия, благодаря чему она не режет, а раздвигает силиконовую мембрану камеры. Максимальный срок эксплуатации каждой иглы — не более 7 дней (после этого требуется замена).

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

Выводы: Перитонеальные порты — простой и безопасный способ проведения внутрибрюшной химиотерапии. Чрезвычайная агрессивность заболевания требует мультидисциплинарного подхода в лечении, срыв которого по вине инфекционных осложнений не допустим. По этой причине не рекомендуется данной категории больных для проведения системной химиотерапии помимо перитонеальных имплантировать венозные порт-системы.

Анализ качества жизни больных раком желудка на фоне химиотерапевтического лечения

Н. В. Жукова, С. П. Эрднеев, Н. Ю. Антимоник, Н. В. Попова, Н. П. Беляк, А. К. Иванова
Городской клинический онкологический диспансер, г. Санкт-Петербург

Задача исследования: Оценка показателей качества жизни пациентов раком желудка, получающих химиотерапию по схеме CF (цисплатин + 5-фторурацил) с включением гемеймуностимулирующей терапии (Глутоксим®).
Материалы и методы: В клиническое исследование включены 47 пациентов, оперированных по поводу местнораспространенного рака желудка в возрасте от 38 до 69 лет, проходившие лечение в СПб ГУЗ ГКОД с 2009 по 2011 год. Всем пациентам после хирургического лечения проводилась адъювантная химиотерапия цисплатином 75 мг/м² в 1 день и 5-фторурацилом 750 мг/м² в 1-4 дни 21-дневного

цикла. Больные рандомизированы в 2 группы: группа 1 получала Глутоксим. Группа 2 получала только химиотерапию. Оценка качества жизни проводилась до начала лечения и далее в 1, 8, 15 и 22 дни каждого цикла химиотерапии согласно протоколу Европейской организации исследования и лечения рака (EORTC). Для оценки качества жизни использован опросник EORTC QLQ-C30 version 3.0 и специфичный модуль для больных раком желудка — EORTC QLQ-STO22.

Результат: У больных группы 1, в которой химиотерапевтическое лечение было дополнено профилактическим применением препарата Глутоксим® по разработанной схеме к 22 дню от начала цикла химиотерапии отмечен достоверно более высокий уровень функциональных показателей: физического функционирования — $84,0 \pm 2,0\%$, ролевого — $86,9 \pm 2,1\%$ и социального — $80,1 \pm 2,6\%$, в отличие от контрольной группы, в которой уровень аналогичных показателей был ниже, составляя $75,1 \pm 2,4\%$ ($p=0,02$), $80,0 \pm 2,6\%$ ($p=0,04$) и $68,1 \pm 3,8\%$ ($p=0,02$) соответственно.

Вывод: включение в комплекс профилактических мероприятий гемеймуностимулирующей терапии приводит к улучшению функциональных показателей качества жизни пациентов, получающих адъювантную химиотерапию по поводу рака желудка, и несущественно влияет на симптомы заболевания.

Качество жизни больных раком гортани после ларингэктомии

Г. А. Ткаченко, М. А. Кропотков, О. И. Чебан
Федеральное государственное бюджетное учреждение Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина РАМН, Москва

Введение. Среди злокачественных новообразований в области головы и шеи значительную долю занимает рак гортани. При лечении этой патологии в большинстве случаев выполняются хирургические вмешательства. Распространенность опухолевого процесса часто ограничивает возможности использования органосохраняющих операций, поэтому больным выполняется ларингэктомия. Следствием этого лечения становятся нарушение дыхательной и голосообразующей функций, что приводит к коммуникативной изоляции человека, и, в конечном итоге, к инвалидизации.

Задача исследования — изучение качества жизни (КЖ) больных раком гортани после ларингэктомии.

Материал и методы исследования. Проведено клинико-психологическое исследование 18 больных в возрасте от 45 до 62 лет, находящихся на лечении в отделении опухолей черепно-челюстно-лицевой области РОНЦ РАМН по поводу рака гортани. В исследовании использовалась модифицированная шкала самооценки Дембо-Рубинштейна. Обследование проводилось в динамике: при поступлении (до операции) и через 2-3 месяца после операции (после завершения лечебных и реабилитационных мероприятий). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакета статистических программ.

Результаты. При поступлении внешний вид, удовлетворенность межличностными отношениями, материальное положение, активность, удовлетворенность профессией,

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

общительность примерно одинаково на уровне средних нормативных значений. Здоровье, счастье, радость отмечают чуть ниже средних нормативных значений, но в целом, все больные удовлетворены КЖ.

На втором этапе исследования у больных снижается оценка всех сфер их жизнедеятельности, но достоверное снижение отмечено по шкалам, отражающим социальную активность человека: общительность, межличностные отношения, удовлетворенность профессией, возможность для отдыха и развлечений, эмоциональное состояние ($p < 0,05$).

Выводы. Полученные данные свидетельствуют, что оперативные вмешательства по поводу рака гортани, вызывающие анатомо-функциональные нарушения, снижают качество жизни больных, и, прежде всего, их социальное функционирование.

Лабораторная диагностика анемического синдрома у больных лимфомой Ходжкина до лечения

В. Н. Блиндарь, Г. Н. Зубрихина, И. И. Матвеева, Е. А. Демина
ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина» РАМН, Москва

Задача исследования. Дифференциальная диагностика анемического синдрома (АС) у больных с лимфомой Ходжкина (ЛХ) до лечения.

Материалы и методы. Обследовано 16 больных (III-IV стадии), из них 10 женщин в возрасте $31,4 \pm 3,4$ (17-41) лет и 6 мужчин – $38,0 \pm 6,8$ (27-63) лет. Контрольная группа – 99 здоровых лиц. Содержание ферритина (ФР), растворимых рецепторов трансферрина (рРТФ) и уровень эндогенного эритропоэтина (ЭПО) определяли методом ИФА, исследование свободного гемоглобина (Сгем) – гемиглобинцианидным методом. Ставилиась прямая проба Кумбса. Определяли процент микроцитов (MICRO), макроцитов (MACRO), гипохромных (HYPO), гиперхромных (HYPER) и фрагменты (FRC) эритроцитов и содержание HGB в ретикулоците (RET-HE).

Результаты. АС диагностирован у 12 (75%) больных, у 10 (83,4%) из них выявили анемию хронического заболевания (АХЗ), у 2-х (16,6%) – ЖДА, 4 (25%) – без АС. АХЗ была легкой и умеренной степени, с колебаниями показателя HGB от 87 до 115 г/л ($101 \pm 0,3$ г/л) и сохранным числом RBC ($4,3 \pm 0,1 \times 10^{12}$ /л), со сниженными MCV ($75,5 \pm 1,9$ фл), MCH ($23,4 \pm 0,7$ пг), RET-Hb ($26,8 \pm 1,1$ пг) и нормальным числом ретикулоцитов ($1,1 \pm 0,1\%$; $52,3 \pm 2,7 \times 10^9$ /л). Повышена популяция эритроцитов MICRO ($9,4 \pm 2,5$) % и HYPO ($4,0 \pm 0,8\%$). Показатель FRC ($1,86 \pm 0,6\%$; $69,1 \pm 3,2 \times 10^9$ /л) был значительно ($p = 0,001$) выше нормы. Уровень ФР в среднем по группе оказался высоким ($318,2 \pm 147,5$ нг/мл). Концентрация ЭПО ($189,0 \pm 63,3$ МЕ/мл) была значительно ($p = 0,02$) выше нормы, однако у 60% больных оказалась неадекватной степени АС. Уровень рРТФ ($1,2 \pm 0,1$ мкг/мл) в среднем по группе не превышал нормы. Показатель Сгем был ($0,09 \pm 0,02$ г/л) на нижней границе нормы. ЖДА была легкой степени (HGB = 100 г/л и $97,3$ г/л), микроцитарная (MCV = $59,7$ и $67,2$ фл), гипохромная (MCH = $17,9$ и $22,8$ пг; RET-Hb = $18,1$ и $23,4$ пг) со сниженным и нормальным содержанием ФР ($18,2$ и 67 нг/мл). Напротив, концентрация рРТФ ($4,0$ и $3,3$ мкг/мл) превышала норму

($1,4 \pm 0,08$ мкг/мл) почти в 2,5 раза, что свидетельствовало о значительном дефиците железа.

Выводы. Исследование показало, что АХЗ может быть, как и ЖДА, микроцитарной, гипохромной. Для дифференциальной диагностики АХЗ и ЖДА у больных ЛХ необходимо определение ФР, рРТФ и ЭПО в сыворотке или плазме крови.

Школа паллиативной помощи для онкологических больных в Алтайском крае

Ж. Ю. Чичканова, С. А. Лазарев, В. Д. Петрова, А. А. Матвейкин

КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», г. Барнаул, Россия

Введение. «Школа паллиативной помощи» в поликлинике «Надежда» КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» была создана с целью повышения доступности и, тем самым, улучшения качества жизни паллиативным онкологическим больным и их семьям.

Задачи:

- непрерывное обучение среднего медицинского персонала;
- обучение родственников принципам ухода;
- снятие стрессовых ситуаций, избавление от психологической усталости, чувства вины и беспомощности, созданию атмосферы покоя и взаимоподдержки в семье;
- знакомство с основными необходимыми юридическими вопросами пациентов и их родственников;
- тесная взаимосвязь с представителями религиозных структур.

Материал и методы. Штаты включают руководителя — главную медицинскую сестру, консультанта — врача кабинета противоболевой терапии и врачей поликлиники. Работа в школе проводится на безвозмездной основе, согласно расписанию, утверждённому главным врачом. Форма обучения: групповые занятия: лекции, презентации, мастер-классы, форумы; — индивидуальные занятия и консультации (по телефону, on line — через сайт: <http://hospice-home.ru>); видео-письма (e mail в режиме видео).

Результаты. За 2012 год групповые занятия посетили более трёхсот медицинских сестёр; более пятисот пациентов и их родственников. В результате работы Школы уменьшилось количество жалоб пациентов и их родственников, связанных с особенностями ухода паллиативными больными на дому. Увеличилось количество волонтеров из числа родственников онкологических больных.

Уменьшилось количество случаев госпитализации по неотложной помощи паллиативных онкологических больных.

Значительно сократился приём пациентов и их родственников по вопросам паллиативного ухода.

Заключение. Работа «Школы паллиативной помощи» увеличила доступность помощи тяжёлой категории онкологических больных; оправдала применение различных психотерапевтических методов, которые позволили более эффективно справиться с болезнью, уменьшить негативные побочные эффекты от лечения; оказала необходимую поддержку родственникам и семьям пациентов; значительно повысила уровень знаний и практических навыков медицинского персонала.

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Беременность после лечения рака молочной железы

Нурбердыев М. Б., Пароконная А. А., Нечушкин М. И., Кравченко Д. Н.

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

Введение. Вопросу безопасности беременности и родов после перенесенного рака молочной железы (РМЖ) в последние годы уделяется чрезвычайно пристальное внимание. Обсуждению подлежат вопросы определения повышения риска рецидива и прогрессирования при наступлении беременности, оптимальным срокам безопасного интервала «болезнь — роды».

Материалы и методы. В РОНЦ им. Н. Н. Блохина проводится исследование, посвященное изучению проблемы последующей беременности после перенесенного лечения по поводу рака. В исследование включено 50 пациенток в возрасте от 21 до 41 года. Средний возраст составляет $32,6 \pm 4,8$ года (95%ДИ 31,2–34,1). Медиана времени наблюдения составила 61 месяц (ИР 28–87). В 100% диагноз «рак» был верифицирован при цитологическом исследовании до начала лечения. Пациентки имели преимущественно IIa стадию (37%) заболевания. Все пациентки получили комбинированное лечение. 20% пациенток пациенток получили предоперационную, 71,1% адъювантную химиотерапию. Ни у одной пациентки после проведенной полихимиотерапии не отмечено нарушение менструального цикла. В качестве контрольной группы отобраны 100 больных РМЖ, сходных по возрасту, стадиям и срокам наблюдения с исследуемой группой, однако не имевших в анамнезе последующей беременности. Преимущественно, в 65,2% случаев беременность наступала в течение первых 2-х лет (включительно) после окончания лечения. В период, когда проводилось основное адъювантное лечение, т. е. в первые 6 месяцев после постановки диагноза, имели беременность 43,5% ($n=20$) больных.

Результаты. Анализ корреляционной зависимости срока наступления последующей беременности и срока жизни больных показал умеренную прямую положительную корреляционную связь: чем позже от даты окончания лечения наступает последующая беременность, тем дольше живут больные: $r=0,43$, $p=0,019$. Установлено, что беременность, наступающая после лечения РМЖ, не влияет на прогноз заболевания. При сравнении группы больных, имевших последующую беременность с контрольной группой больных, не отмечается статистически значимых различий в общей и безрецидивной выживаемости. 5-летняя безрецидивная выживаемость в группе больных, имевших последующую беременность $68 \pm 8,0\%$, не имевших — $72 \pm 5,1\%$ ($p=0,439$). Общая выживаемость в двух сравниваемых группах: $81 \pm 6,6\%$ и $89 \pm 3,7\%$ соответственно ($p=0,232$).

Вывод: На основании современных литературных данных и собственных наблюдений можно сделать вывод, что наступление беременности после завершения лечения по поводу РМЖ в целом не влияет на прогноз заболевания. Принятие решения о возможной беременности при сохраненном овариальном резерве пациентки должно быть основано прежде всего на «исходных данных» заболевания: стадии, патоморфологических и молекулярно-биологических особенностях опухоли, предположительному прогнозу.

Минеральная плотность костей у больных гормонположительным раком молочной железы

Банов С. М., Жмаева Е. М., Сецко М. А.

Российская медицинская академия последилового образования

Введение. В настоящее время остеопороз является важной проблемой мирового здравоохранения, и значительные ресурсы тратятся на скрининг, диагностику и лечение этой болезни. Повышение костной резорбции снижает прочность костной ткани и приводит к повышенному риску переломов. Потеря костной массы у больных раком молочной железы (РМЖ) происходит более быстрыми темпами, а адъювантное лечение увеличивает костные потери и, следовательно, увеличивает частоту переломов. **Задача исследования.** Изучить изменения минеральной плотности костей (МПК) у больных гормонположительным РМЖ после проведения комбинированного лечения. **Материал и методы.** В исследование включены 40 больных первично-операбельным, гормонположительным РМЖ. После проведения химиотерапии премепаузальным больным РМЖ ($n=20$) проводилась гормонотерапия золадексом и тамоксифеном, а постменопаузальным ($n=20$) — тамоксифеном в стандартных дозах.

Оценка МПК проводилась по данным рентгеновской остеоденситометрии до начала лечения и через 12 месяцев после окончания лечения.

Результаты. У премепаузальных больных РМЖ через 12 мес. отмечается уменьшение МПК в поясничном отделе позвоночника: — 8,1%, в правой и левой зонах шейки бедра: — 3,0% и — 3,7% соответственно. Имеется статистическое различие ($p<0,001$) между значениями МПК в поясничном отделе позвоночника до начала лечения и через 12 мес. Статистического различия значений МПК в зонах шейки бедра до и после лечения не получено. У постменопаузальных больных РМЖ отмечается уменьшение МПК в поясничном отделе позвоночника: — 0,3%, в правой и левой зонах шейки бедра: — 0,7% и — 0,9% соответственно. Статистического различия значений МПК во всех исследованных зонах до начала лечения и через 12 мес. не получено.

Выводы. Овариальная супрессия у премепаузальных больных РМЖ приводит к быстрому снижению уровня эстрадиола в крови, значительным костным потерям и развитию вторичного остеопороза. У постменопаузальных больных РМЖ отмечается незначительное снижение МПК во всех исследованных зонах. В условиях хронического дефицита эстрадиола у постменопаузальных больных РМЖ, тамоксифен оказывает эстрогеноподобный эффект на кости, обеспечивая сохранение или незначительный прирост МПК.

Профилактика катетер-ассоциированных инфекций в онкопедиатрии

Е. В. Гюкова, М. Ю. Рыков, О. А. Кириллова, А. З. Дзампаев, В. Г. Поляков

НИИ детской онкологии и гематологии ФГБУ РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН

Цель исследования: Снижение количества инфекционных и тромботических осложнений у детей с центральными венозными катетерами.

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОБЕСПЕЧЕНИЕ КАЧЕСТВА ЖИЗНИ

Материалы и методы: С 2010 г. по 2013 г. наблюдались 1 480 больных в возрасте от 1 месяца до 17 лет, из которых у 157 (10,6%) были имплантированы венозные порт-системы, у 1 323 (89,4%) — подключичные катетеры. При тромбозе порт-систем и катетеров использовалось введение в них препарата, содержащего урокиназу (25 000 МЕ) или стрептокиназу с экспозицией 15 мин. В качестве растворов для заполнения систем в промежутках между использованием применялся раствор гепарина, тауролидин или физиологический раствор. При подозрении на развитие катетер-ассоциированных инфекций кровотока (КАИК) проводилась системная антибактериальная терапия через периферическую вену, дополненная в 27 случаях (64,2%) введением в центральный катетер 5 мл тауролидина с экспозицией 12 часов, в 5 случаях (11,9%) использовался «замок» из ванкомицина.

Результаты: Развития КАИК у пациентов с порт-системами отмечено не было. Тромбозы порт-систем были отмечены в 6 случаях (3,8%). У больных с подключичными катетерами их тромбоз отмечался в 643 случаях (48,6%), КАИК — в 42 случаях (3,2%). Урокиназа оказалась эффективна при лечении тромбозов во всех 79 случаях ее использования (100%), тогда как стрептокиназа — только в 1 случае (2,3%) из 43. При развитии КАИК введение в систему тауролидина на 12 часов позволяло избежать ее удаления. Введение в систему «ванкомицинового замка» не приводило к сохранению системы, как и лишь системная антибактериальная терапия. При использовании для заполнения систем между курсами химиотерапии тауролидина случаев развития КАИК отмечено не было.

Заключение: Применение тауролидина, предотвращает инфицирование венозных систем, обоснованность их гепаринизации не доказана. Системное лечение КАИК эффективно дополнить комбинацией тауролидина и урокиназы с экспозицией 12 часов, что вызывает лизис микротромбов и биопленки в просвете катетера, служащих источником бактерий, устойчивых к системной антибактериальной терапии. Урокиназа во всех случаях лечения тромбозов систем оказалась эффективна, тогда как применение для этих целей стрептокиназы лишено смысла. Сохранение венозного доступа — важная задача, поскольку повторные катетеризации центральных вен опасны, требуют общей анестезии, снижают качество жизни и увеличивают нагрузку на медицинский персонал.

Применение имплантируемых эпидуральных порт-систем у инкурабельных больных с целью купирования болевого синдрома

О. А. Устенко, М. Ю. Рыков, Е. В. Гюкова, В. Г. Поляков
НИИ Детской онкологии и гематологии ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН, Москва

Задачи исследования: Лечение хронического болевого синдрома у инкурабельных больных — неотъемлемое условие повышения качества жизни.

Материалы и методы: С 2012 по 2013 гг. 5 инкурабельным пациентам с различными онкологическими заболеваниями (возраст от 10 до 15 лет) были имплантированы эпидуральные порт-системы. Для этого выполнялась катетеризация эпидурального пространства пространств на уровне L3 — L4 с последующим рентгенологическим

контролем. В месте выхода катетера выполнялся разрез кожи 1 см, под кожей тупым способом создавалась площадка, куда помещалась клипса, которая фиксировала катетер. Клипса подшивалась к мягким тканям на сформированной площадке. Камера порта имплантировалась в мягкие ткани над X-XII ребрами справа. Катетер проводился в подкожном тоннеле до места соединения с камерой порта. Мягкие ткани над клипсой и камерой порта послойно ушивались. Для пункции камеры порта использовались только иглы Губера. Вид и дозировка анальгетических препаратов подбирались в зависимости от интенсивности болевого синдрома, локализации и распространенности опухолевого процесса.

Результаты: Пациенты отмечали повышение качества жизни, улучшение эмоционального состояния и практически полное отсутствие болевых ощущений. В настоящее время жив 1 больной (20%), 4 (80%) погибли от прогрессирования онкологического заболевания. Максимальное время эксплуатации эпидуральной порт-системы — 5 месяцев. Инфицирования и тромбирования порт-систем отмечено не было.

Выводы: Эпидуральные порт-системы существенно облегчают терапию болевого синдрома, повышают качество жизни и снижают необходимые для этого дозировки наркотических препаратов, которые при внутривенном или внутримышечном введении необходимо периодически повышать, что приводит к появлению побочных эффектов. Однако их распространение в РФ лимитируется отсутствием квалифицированного для работы с ними медицинского персонала в хосписах и поликлинических отделениях, занимающихся курацией инкурабельных пациентов на дому. В странах Европы и США для введения обезболивающих препаратов в порт-системы применяются внешние и имплантируемые помпы, а так же не наркотические анальгетики нового поколения, синтезируемые из токсинов морских раковин *Conus magus*.

Оценка глубины седации при использовании севофлюрана в комплексе анестезиологического обеспечения магнитно-резонансной томографии в детской онкогематологии

Щукин В. В.¹, Спиридонова Е. А.^{1,2}, Лазарев В. В.^{1,3}, Харькин А. В.¹

¹ ФГБУ «ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России

² ГБОУ ВПО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А. И. Евдокимова» Минздрава России

³ ГБОУ ВПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Минздрава России

Введение. Разработка методов обеспечения эффективного уровня седации при выполнении магнитно-резонансной томографии (МРТ) у детей обусловлена следующими факторами: необходимостью сохранения неподвижности ребенка в условиях отсутствия в операционной его родителей, большой продолжительностью исследования (до 2 часов), низкой температурой воздуха в помещении (не более 20°C), высоким уровнем шума. Задача: Прове-

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

сти анализ глубины седации при использовании севофлюрана в комплексе анестезиологического обеспечения выполнения МРТ у детей.

Материал и методы: Исследование выполнено в группе из 25 больных в возрасте от 4 до 5 лет (мальчики — 15, девочки — 10) онкогематологического профиля, находившихся на лечении в ФГБУ ФНКЦ детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Д. Рогачева Минздрава России в 2012-2013 гг. Введение больных в анестезию осуществлялось методом масочной болюсной индукции 8 об % севофлюрана при газотоке 8 л/мин; поддержание анестезии — 3 об % севофлюрана при газотоке 2 л/мин. Анестезия проводилась в условиях вспомогательной вентиляции легких через ларингеальный воздуховод IGel. Мониторинг витальных функций осуществлялся специализированными мониторами Shiller. Оценка уровня седации выполнена на основании 5-ти бальной шкалы Observer's Assessment of Alertness and Sedation (OAAS) Scale; Результаты: На этапах выполнения протокола анестезиологического обеспечения установлены следующие уровни седации: перед индукцией (3-я мин.) — 5 баллов, после выполнения индукции (5-8 мин.) — 1,7±0,4, после введения ларингеальной маски (9-14 мин.) — 1,3±0,3, а также во время проведения МРТ-исследования: на 25-30 мин. — 1,1±0,2, на 45-50 мин. — 0,9±0,3, на 70-75 мин. — 0,85±0,4, на 90-95 мин. — 0,95±0,2, на 115-120 мин. — 1,1±0,2.

Выводы: использование севофлюрана в комплексе анестезиологического обеспечения выполнения МРТ у детей позволяет обеспечить эффективный уровень седации.

Фенотипическая картина лимфоцитов и маркеров активации у онкологических больных

Ю.В. Маризина, Е.В. Абакушина, Г.С. Неприна, И. А. Пасова, Д.В. Кудрявцев ФГБУ МРНЦ Минздрава России, Обнинск.

Задача исследования. Сравнить субпопуляционный состав лимфоцитов и экспрессию маркеров активации у больных со злокачественными новообразованиями абдоминальной области (ЗНАО) и меланомой.

Материал и методы. В работе оценен фенотип В-, Т-, NKT-, NK- лимфоцитов периферической крови и маркеры активации (HLA-DR, CD38, CD69, CD314, CD25) у 22 онкологических больных (ЗНАО — 12, меланома — 10 человек). Лимфоциты выделяли из периферической крови, окрашивали флуоресцентно мечеными антителами и проводили фенотипирование с помощью проточного цитофлуориметра (FACSscan, Becton Dickinson).

Результаты. Было обследовано 22 человека. У 11 больных ЗНАО отмечалось снижение абсолютного и у 10 — относительного содержания Т-регуляторных клеток, а у 6 больных снижение относительного числа В-лимфоцитов. Процент NK-клеток превышал верхнюю границу нормы у 6 пациентов. Число активированных клеток (HLA-DRall) у больных в среднем составило 16,9%, CD25+ клеток — 10,1%, CD38+ — 27,8%, а CD69+ — 19,3%. Среднее содержание рецептора NKG2D (CD314+) на всех лимфоцитах составило 40,8%, а на NK-клетках — 15,1%. В среднем в группе больных меланомой отмечалось снижение абсолютного числа В-, Treg-, Тс-,

NKT-лимфоцитов. Относительное количество В-, Т-, Th- и Tc-лимфоцитов, а также NK-клеток было в пределах нормы, у 9 пациентов снижено содержание Treg-клеток. Относительное содержание активированных клеток (HLA-DR+) составило в среднем 16,8% от общего количества лимфоцитов, у 50% больных меланомой наблюдалось снижение абсолютного и относительного содержания CD3+HLA-DR+ клеток. Среднее количество CD25+ клеток у больных меланомой составило 8,9%, а CD38+ и CD69+ — 35,1% и 14,6%, соответственно. Содержание рецептора NKG2D на всех лимфоцитах больных меланомой составило 40,9%, на NK-клетках — 11%.

Выводы. Показано, что в обеих группах пациентов снижено содержание Т-регуляторных клеток, причем у больных меланомой в большей степени. Практически равным в двух группах больных оказался уровень экспрессии маркеров активации HLA-DR, CD25 и CD314. Количество NK-клеток у группы больных ЗНАО больше, чем у больных меланомой на 6%, экспрессия активационного маркера CD69+ выше на 4,7%, CD38+ ниже на 7,4%, а содержание рецептора NKG2D на NK-клетках больше на 4,1%. Полученные данные дают основание предполагать, что у больных меланомой ингибирован противоопухолевый иммунный ответ, по сравнению с больными ЗНАО.

Выявление нарушений микробиоценоза кишечника у больных раком желудка

Кутлиева Г.Д., Огай Д.К., Элова Н.А., Худайбердыева М.Ш., Джуроев М.Д.

Институт Микробиологии АН РУз, Республиканский Онкологический Научный Центр

Введение. Дисбиотические нарушения микрофлоры являются предвестником изменений в клинко-физиологическом статусе организма, которые отягощают течение основных заболеваний человека и затрудняют его выздоровление. Дисбактериоз при злокачественных новообразованиях клинически проявляется функциональной диспепсией или тяжелой интоксикацией с выраженными расстройствами всасывания, анемией, кровоточивостью слизистой оболочки ЖКТ.

Актуальность проблемы: распространенность и неуклонный рост онкозаболеваемости раком желудка, наличие отягощающего влияния массивной химио-и лучевой терапии на состояние микрофлоры толстой кишки послужили основанием для проведения исследований у больных с данной патологией.

Цель и задачи исследований: изучение микрофлоры кишечника больных раком желудка, проведение диагностики дисбиоза. Начаты микробиологические исследования по изучению микробиоценоза кишечника больных раком желудка. Исследования проводятся на базе РОНЦ МЗ РУз в отделении абдоминальной хирургии. Объектом исследования послужили 20 больных с раком желудка в возрасте 50-75 лет. Для определения дисбактериоза кишечника были отобраны образцы фекалий. Все микробиологические исследования были проведены в баклаборатории СЭС МСО МЗ РУз.

Результаты исследований: из микрофлоры толстой кишки были выделены условно-патогенные микроорганизмы: *Citrobacter freundii* (7log10KOE/r) 3%, *Enterococcus faecalis* (8,3 log10KOE/r) 50%, *Klebsiella*

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

pneumoniae (7 log₁₀KOE/г) 2%, дрожжеподобные грибы: *Candida tropicalis* (5,2 log₁₀KOE/г), *Candida albicans* (5,5 log₁₀KOE/г) 45%. Следует отметить, что количество лактобактерий составляет менее 5 log₁₀KOE/г, меньше чем на 2 порядка. Бифидобактерии отсутствовали или представляли очень низкий титр клеток 101-102 КОЕ/г (в норме до 109 КОЕ/г). В единичных случаях у некоторых больных наблюдается увеличение количества лактозанегативных кишечных палочек или снижение их общего числа. Вообще, количество кишечных палочек с нормальной ферментативной активностью составляет норму. 80% больных не обладают антагонистической активностью аутофлоры. Таким образом, полученные первые результаты свидетельствуют о выраженном дисбактериозе. У всех обследованных был выявлен дисбиоз кишечника 3-4 степени, что свидетельствует о необходимости проведения индивидуальной коррекции микрофлоры кишечника пробиотическими препаратами.

Функционально-метаболические нарушения нейтрофильных гранулоцитов периферической крови у больных раком желудка

Е. А. Шкапова, Н. В. Боякова, Л. М. Куртасова, Р. А. Зуков
Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского;

Красноярский государственный медицинский университет им. проф. В. Ф. Войно-Ясенецкого

Цель исследования: определение показателей, характеризующих функционально-метаболический статус нейтрофильных гранулоцитов периферической крови у больных раком желудка (РЖ).

Материалы и методы: обследованы пациенты с раком желудка Т3N0-1M0 до хирургического лечения (n=32) и здоровые доноры (n=44). Определяли фагоцитарный индекс и фагоцитарное число в тестах с латексом и культурой *S.epidermidis*, спонтанную и индуцированную хемилюминесценции (ХЛ) нейтрофилов крови по методу De Sole et al.

Результаты. Установлено уменьшение активных форм кислорода (АФК), спонтанно продуцируемых нейтрофилами больных РЖ относительно контрольного уровня продукции окислительных метаболитов ($p<0,05$). Зимозан-индуцированная ХЛ показала повышенную интенсивность и площадь ХЛ ответа ($p<0,01$), величина индекса активации ХЛ нейтрофилов больных РЖ превышает соответствующий показатель контрольной группы более чем в 2 раза ($p<0,05$), что отражает усиленную реализацию компенсаторно-метаболических возможностей данной клеточной популяции при дополнительной стимуляции *in vitro*. Кроме того, выявлено увеличение количества нейтрофилов, вступающих в реакцию фагоцитоза с культурой *S. epidermidis* и их поглотительная способность по сравнению с контрольными параметрами ($p<0,001$). У обследуемых больных РЖ количество активно фагоцитирующих *S. epidermidis* нейтрофилов превышает количество клеток, вступающих в реакцию фагоцитоза с латексом, как и в группе здоровых доноров. Однако поглотительная способность нейтрофилов только у больных РЖ зависит от объекта фагоцитоза ($p<0,001$).

Выводы. Проведенные исследования показали, что у больных РЖ в период до хирургического лечения на фоне пониженного базового уровня кислород-зависимого метаболизма нейтрофилов наблюдается чрезмерная активация продукции АФК при дополнительной стимуляции *in vitro*. Кроме того, повышены показатели фагоцитарной функции нейтрофилов крови в тесте с культурой *S.epidermidis*. Полученные данные свидетельствуют о повышенной функционально-метаболической реактивности нейтрофильных гранулоцитов периферической крови у больных РЖ в период до хирургического лечения. При дополнительной нагрузке на организм в виде операционного стресса высок риск срыва функционально-метаболических взаимосвязей и развития послеоперационных осложнений.

Особенности экспрессии vimentin и ki-67 при базальном варианте карциномы молочной железы

Ю. М. Засадакевич, А. А. Бриллиант, С. В. Сазонов
ГБУЗСО Институт медицинских клеточных технологий, г. Екатеринбург

Введение. Базальный вариант рака молочной железы (BLBC) отличается наиболее неблагоприятным прогнозом, связанным с высоким риском развития отдаленных метастазов и способностью к рецидивированию. Значимую роль в опухолевой прогрессии и метастазировании, вероятно, играет эпителиально-мезенхимальный переход (ЭМП), одним из проявлений которого является появление экспрессии на опухолевых клетках мезенхимальных маркеров, основным из которых является Vimentin. Задачей исследования было изучить особенности связи уровня пролиферации и реализации ЭМП при BLBC, а также возможность использования Vimentin как одного из биомаркеров BLBC.

Материалы и методы. Изучены 68 карцином молочной железы соответствующих BLBC по иммуногистохимической классификации (ER-; PR-; HER-). Исследования проводились иммуногистохимическим методом с использованием моноклональных антител Anti-Swine Vimentin (DAKO, clone V9) и Mouse Anti-Human Ki-67 Antigen (DAKO, clone MIB-1).

Результаты. В результате проведенного исследования BLBC было выявлено, что средний индекс пролиферативной активности составил $70.0 \pm 0.8\%$. Положительная экспрессия Vimentin определялась в 75% случаев. Выявлена сильная положительная корреляционная связь между уровнем пролиферативной активности и экспрессией Vimentin, $r=0,86$ ($p<0,05$).

Выводы. BLBC характеризуется высокой пролиферативной активностью опухолевых клеток, а также большой долей случаев с положительной экспрессией Vimentin, свидетельствующей о дедифференцировке опухолевых клеток и реализации ЭМП, что является одним из механизмов, обеспечивающим опухолям данной группы высокий метастатический потенциал. Частота появления экспрессии Vimentin позволяет рассматривать его как возможный биомаркер BLBC, который связан с уровнем дифференцировки опухолевых клеток и степенью пролиферации в опухоли.

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Oxidative stress is a triggering mechanism of a cancer metastasis in the abdominal cavity

Ospan Mynbaev¹ and Marc Bracke²

Experimental Researches & Modeling Division, Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

¹ Moscow state university of medicine and dentistry, Moscow, Russia

² Ghent University Laboratory of Experimental Cancer Research, Ghent University Ghent, Belgium

Experimental Researches & Modeling Division

Objective: to study the impact of oxidative stress acute hypoxia and reperfusion on HeLa cervical cancer cell attachment, survival and invasion capacities.

Background: Many hypotheses have been proposed to explain the mechanism of port-site metastases (PSM). We presumed that CO₂ exposure results in hypoxia and reperfusion with subsequent oxidative stress of cancer cells being a triggering mechanism of PSM.

Methods: Two CO₂-pneumoperitoneum conditions were created: the hypoxic standard model (HSM) and oxidative stress model (OSM) upon CO₂ insufflation and reperfusion by means of in vitro cell culture tools and non-exposed cells were served as intact control. HeLa cervical cancer cells were exposed under these CO₂ insufflation conditions. Subsequently, HeLa cell attachment, viability and proliferation capacities were evaluated in duplicate samples as series I and II by the MTT and SRB assays and invasion by the Matrigel invasion assay and repeated in triplicate experiments. The impact of different CO₂-pneumoperitoneum conditions on cancer cell attachment was evaluated immediately after exposure, whereas invasion capacity after 48 hours of incubation and survival and proliferation every 24 hours for 72 hours.

Results: Both CO₂ insufflation models significantly affected HeLa cell attachment activity ($p < 0.001$) in comparison with that of non-exposed cells. CO₂ insufflation by HSM resulted in significantly pronounced weakening of HeLa cell attachment as compared to exposure of these cells to insufflation by OSM ($p < 0.001$). Both pneumoperitoneum regimes significantly weakened HeLa cell invasion capacity in comparison with those of controls ($p < 0.001$ and $p < 0.05$), whereas HSM profoundly decreased HeLa cell invasion capacity in comparison with that of OSM ($p < 0.05$).

Conclusions: An in vitro model of oxidative stress during CO₂-pneumoperitoneum increased HeLa cancer cell invasion capacity in comparison with standard CO₂-pneumoperitoneum condition with continuous CO₂ insufflation. Oxidative stress followed by acute hypoxia and reperfusion during deflations can increase cancer cell attachment and survival capacity, and may trigger cancer cell invasion and metastasis. These data suggest that a regime of laparoscopic procedures may affect attachment and invasion of cancer cells and hence can explain the occurrence of port-site cancer metastasis.

Исследование пролиферации и апоптоза при хромофобном раке почки

В. М. Брюханов, Т. М. Черданцева, И. П. Бобров, В. В. Климачев
Алтайский государственный медицинский университет.

Задача исследования. Исследовать экспрессию маркеров пролиферации и апоптоза при хромофобном раке почки.

Материал и методы. Изучен операционный материал 16 больных хромофобным ПКР. Уровень экспрессии молекулярно — биологических маркеров Ki-67 (клон MIB-1, «ДАКО»), p53 (клон DO-7, «ДАКО») и bcl-2 (клон 124, «ДАКО») определяли при помощи иммуногистохимического метода по рекомендованным производителями протоколам. Подсчет Ki-67 и p53 проводили на 1000 клеток на цифровых микрофотографиях с помощью морфометрической программы Image Tool 3.0., с последующим выражением результата в процентах. Индекс мечения (ИМ) Ki-67 менее 5,0% считали проявлением низкой, а 5,0% и более высокой пролиферативной активности (ПА) опухоли. Интенсивность ИГХ — окрашивания p53 оценивали как негативную (нет окрашивания), слабо позитивную ($< 5\%$ окрашенных клеток), умеренно позитивную ($> 5\%$ средней интенсивности окраски) и сильно позитивную ($> 5\%$ высокой интенсивности окраски). При оценке ИГХ окрашивания bcl-2 использовали полуколичественный метод.

Результаты. При исследовании ПА средний уровень ИМ Ki-67 составил — $5,9 \pm 1,8$, пределы значений колебались от 0 до 25. Высокая ПА была выявлена в 4 (25%) опухолях, низкая ПА в 12 (75%) опухолях. При исследовании p53 было найдено, что средний уровень ИМ составил $6,6 \pm 3,5$. Пределы ИМ p53 колебались от 0 до 44. Негативных опухолей в отношении p53 было 5 (31,25%), слабо p53 — позитивных опухолей было 9 (56,25%) и сильно p53 — позитивных — 2 (12,5%). Исследование bcl-2 показало, что средний уровень его экспрессии в карциномах составил $1,75 \pm 0,4$ балла. Пределы колебаний значений маркера были от 0 до 4 баллов. Отсутствие экспрессии и слабую экспрессию bcl-2 (0 и I балл) наблюдали в 8 (50%) карциномах, умеренную экспрессию (II балла) в 2 (12,5%) карциномах и интенсивную экспрессию (III и IV балла) в 6 (37,5%) карциномах.

Выводы. Таким образом, результаты проведенного исследования показали, что для хромофобного рака почки были характерны низкая ПА, отсутствие гиперэкспрессии белка-супрессора p53 и невысокая экспрессия антиапоптотического белка bcl-2.

Экспрессия генов апоптоза при раке молочной железы

Шомансурова Н. С., Нигманова Н. А., Гильдиева М. С. РОНЦ МЗ РУз, Ташкент.

Введение. Цитотоксическое действие большинства противоопухолевых препаратов реализуется путем индукции апоптоза независимо от конкретного механизма действия каждого из них. Ключевую роль в этом процессе играет функциональная активность белковых продуктов генов p53 и bcl-2. Вопрос о связи лекарственной устойчивости со статусом p53 и bcl-2 в опухолевых клетках многие рассматривают с двух противоположных точек зрения. Первая заключается в том, что экспрессия гена p53 дикого типа (wtр53) повышает чувствительность клеток к химиотерапии, а мутантный белок p53 (mtр53) проявляет свойства продуктов онкогенов и не способен останавливать деление клеток с поврежденной ДНК. Bcl — 2 является ведущим геном, определяющим механизм клеточной смерти, он подавляет апоптоз. Это приводит к возникновению хромосомной нестабильности в опухолевых клетках.

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы. Были исследованы 54 образца инвазивного рака молочной железы (РМЖ). Для определения экспрессии bcl-2 и p53 использовали иммуногистохимический метод, все манипуляции выполняли по инструкциям к наборам и по стандартной методике, в качестве первичных антител использовали антитела к bcl-2 и mtp 53 (NCL-bcl-2—486, do7; Novocastra TM).

Результаты. Иммуногистохимический анализ выявил, что у 11,1% больных РМЖ отмечена сильная экспрессия гена mtp53, а экспрессия bcl-2 у всех больных была слабой, так как ген p53 является опухолевым геном — супрессором, то мутации (mtp53), часто встречающиеся в опухолях, приводят к синтезу белка с потерей его функции. Следовательно, в данной группе больных с мутантным mtp53- фенотипом, наблюдается плохой клинический прогноз, так как mtp53 статус является решающим фактором, определяющим чувствительность опухоли к химио- и лучевой терапии. Интенсивность реакции к bcl-2 коррелирует с наличием рецепторов эстрогена. Слабая экспрессия гена bcl-2 у данных больных так же свидетельствует о плохом клиническом прогнозе.

Исследование экспрессии bax в плоскоклеточном раке гортани

Р. Н. Кулагин, С. В. Петров, А. Р. Уткузов

ГБОУ ВПО «Казанский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Казань;

Приволжский филиал РОНЦ им. Н. Н. Блохина, Казань

Задача исследования. Изучить экспрессию bax, белка, ускоряющего клеточную смерть, и выявить связь с некоторыми клинико-морфологическими показателями рака гортани и прогнозом заболевания.

Материалы и методы. Использовались парафиновые блоки архивного материала, полученного от 123-х больных за период с 2003 по 2007 гг., с дальнейшим изготовлением четырех ТМА-мультиблоков (технология tissue microarray) и оцифровкой микропрепаратов на сканере Mirax MIDI (Karl Zeiss). Распределение по клиническим стадиям следующее: I-я — 6 случаев, II — 24, III — 51, IV — 42. Больных с опухолями, имеющими степень дифференцировки G1, было 43, G2-27, G3-53. Метастазы в регионарные лимфатические узлы отмечены в 31 случае (25,2%). Для иммуногистохимического исследования использовалось антитело против bax (клон 2D2, разведение 1:50, LabVision Corp.). Для визуализации применяли систему детекции UltraVision с DAB Plus хромогеном (LabVision Corp.).

Результаты. Экспрессия bax обнаружена в 82,9% (в 102-х случаях). Пятилетняя выживаемость составила 52,8% (65 случаев), а рецидивы обнаружены в 9,8% (12 случаев). У больных с рецидивами и метастазами в регионарные лимфатические узлы средние значения экспрессии маркера апоптоза были ниже ($6,8 \pm 4,1$ и $8,2 \pm 1,9$; $5,4 \pm 1,1$ и $9,0 \pm 2,1$ соответственно), однако без статистических различий ($p > 0,05$). Нами обнаружено, что в группе опухолей с высокой степенью дифференцировки (G1), по сравнению с низкой (G3), а также у больных с I клинической стадией, по сравнению с IV-ой, экспрессия bax выше ($p > 0,05$). Мы не выявили связи между локализацией опухоли в гортани, возрастом и экспрессией bax.

Выводы. Таким образом, экспрессия исследуемого маркера статистически не связана с важнейшими клинико-мор-

фологическими параметрами заболевания и не может использоваться в качестве возможного прогностического маркера в течении плоскоклеточного рака гортани.

Кспрессия TLE3 при различных морфологических вариантах серозного рака яичников

Шелкович С. Е.¹, Анищенко А. Е.¹, Демидчик Ю. Е.¹, Рябцева С. Н.²

¹ Белорусская медицинская академия последипломного образования

² Научно-исследовательская лаборатория БелМАПО

Задача исследования. Оценить экспрессию TLE3 (трансдукции подобного протеина) серозными карциномами яичников при различных вариантах клеточной компоновки опухоли.

Материалы и методы. Группу исследования составили 174 образца серозного рака яичников, удаленных во время хирургического лечения пациенток в УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер» за период с 2007 по 2011 годы. Опухолевая ткань была подвергнута морфологическому анализу характера клеточной компоновки опухоли. Экспрессия TLE3 серозными карциномами яичников определена путем проведения иммуногистохимического исследования по стандартной пероксидазно-антипероксидазной методике.

Результаты. Выявлено формирование железистых опухолевых структур в 28 (16,1%) гистологических образцах, сосочковых — в 63 (36,2%), папиллярных — в 118 (67,8%), альвеолярных — в 51 (29,3%), солидных — в 67 (38,5%) и крибриформных в 70 (40,2%). Наиболее часто в одном и том же опухолевом образце сочетались сосочково-папиллярные (57/32,8%) и папиллярно-крибриформные (40/22,9%) клеточные структуры. Экспрессия TLE3 считалась положительной при обнаружении протеина более чем в 30% опухолевых клеток. Данная ситуация определена в 28 (16,1%) карциномах исследуемой группы опухолей, в остальных 146 (83,9%) наблюдениях трансдукции подобный протеин обнаружен менее чем в 30% опухолевых клеток. Наибольший процент TLE3-положительных серозных раков яичников отмечен среди аденокарцином с крибриформным строением (21/30%). Установлена прямо пропорциональная зависимость между экспрессией маркера и крибриформным характером роста опухоли ($r = 0,2111$, $p = 0,0051$).

Выводы. Серозные аденокарциномы яичников наиболее часто представлены сосочково-папиллярными и папиллярно-крибриформными клеточными структурами. Положительная экспрессия трансдукции подобного протеина (TLE3) выявлена в 16,1% серозных аденокарцином яичников и прямо пропорционально связана с наличием в опухоли крибриформных структур.

Анализ механизмов биологического действия ультразвука (на примере ультразвукового гемолиза)

Г. Г. Султанова, А. А. Самедова, К. Ф. Гусейнова.

Институт Ботаники НАН Азербайджана Баку

Задача исследования. Была сделана попытка проанализировать возможности ультразвука для исследования

ФУНДАМЕНТАЛЬНЫЕ И ЛАБОРАТОРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

биологических структур, что актуально, так как ультразвук широко используется в биомедицинской практике как метод исследования и метод воздействия биологических структур.

Материал и методы. На сегодняшний день накоплен большой экспериментальный материал по биологическим эффектам УЗ различных интенсивностей и режимов озвучивания на молекулярном, клеточном, тканевом и организменном уровне. Биологические эффекты УЗ зависят от времени и интенсивности УЗ, качества звукового поля, физиологического состояния объекта, внешних условий. При ультразвуковом воздействии сам процесс характеризуется механическими, тепловыми, химическими изменениями озвучиваемых объектов. Рядом авторов показано, что увеличение интенсивности воздействия приводит к качественному изменению характера эффектов озвучивания. При этом существенное значение имеет возникновение кавитации, вызывающее необратимые эффекты.

Учитывая это, мы действием ультразвука низких интенсивностей создали модель механического разрушения эритроцитов в кровяном русле, а временную меру сопротивляемости мембран ультразвуковому воздействию приняли за параметры механической стойкости эритроцитов (метод ультразвукового гемолиза).

Результаты. На основе полученных результатов при анализе стойкости эритроцитов при онкологии в эксперименте и клинике, и в процессе старения клетки (эритроцита) в кровяном русле мы выявили, что стойкость эритроцитов к ультразвуку меняется в зависимости от наличия опухоли в организме (РМЖ, РЖ, РЛ, ЛГМ в клинике и асцитная опухоль NKLy в эксперименте), а также при старении клеток крови (увеличении времени циркуляции в кровяном русле). Процесс зависимости стойкости эритроцитов от состояния эритроцитов экспоненциальный (закон Гомперца). Нами ранее при анализе кривых ультразвукового гемолиза показано, что при меньших интенсивностях временная зависимость сложнее. Высокие интенсивности УЗ быстро приводят к структурным разрушениям, т.е. имеет место действие физических факторов. В случае низких интенсивностей воздействия, скорее всего, имеет место биологическое действие ультразвука.

Выводы. Анализируя результаты, полученные ранее методом ультразвукового гемолиза, мы пришли к выводу, что оптимальным режимом озвучивания, исключающим возникновение кавитации, является физиотерапевтический режим.

Комутагены и риск развития радиогенного рака

Э.А. Дёмина, Е.П. Пилипчук

Институт экспериментальной патологии, онкологии и радиобиологии

им. Р.Е. Кавецкого НАН Украины, Киев

Введение. Ионизирующая радиация (ИР) является полным канцерогеном, т.е. реализует неопластический потенциал на всех этапах опухолевого процесса. При этом радиационно-индуцированная хромосомная нестабильность соматических клеток рассматривается как онкогенный фактор. Опасность представляет действие комутагенов на геном человека, в т.ч. медицинских препаратов, которые, не проявляя мутагенной активности, могут уси-

ливать мутагенное действие различных факторов окружающей среды, в том числе ИР.

Задачи исследования. Установить особенности формирования комутагенных эффектов верапамила и аскорбиновой кислоты на хромосомном уровне облученных соматических клеток человека (исследование *in vitro*).

Материал и методы. Культура лимфоцитов периферической крови (ЛПК) 10 доноров с метафазным анализом aberrаций хромосом. ЛПК облучали на терапевтической γ -установке в диапазоне доз 0,3-2,0 Гр. Верапамил (В) вводили в культуру облученных ЛПК в концентрации 1,5 мкг/мл крови, аскорбиновую кислоту (АК) — 20,0-80,0 мкг/мл крови.

Результаты. Получены новые данные относительно качественных и количественных закономерностей формирования aberrаций хромосом в соматических клетках человека под влиянием В. Комутагенный эффект данного препарата (применяемого в кардиологической практике) проявляется при действии относительно высоких доз ИР (2,0 Гр) — потенцирование радиационно-индуцированного эффекта в 1,6 раза, в т.ч. за счет лучевых маркеров (7 дицентриков/100 метафаз). В угнетает пролиферативный потенциал исследуемых клеток при облучении в малых дозах (0,3 Гр). В диапазоне низких доз ИР дополнительное действие АК в концентрации 80,0 мкг/мл крови потенцирует радиационно-индуцированный цитогенетический эффект ~ в 1,4 раза; с повышением дозы облучения (2,0 Гр) комутагенный эффект АК проявляется и при терапевтической концентрации препарата (20,0 мкг/мл крови), повышая частоту aberrаций хромосом в 1,5 раза, в основном за счет лучевых маркеров.

Выводы. Для снижения канцерогенного риска развития радиогенного рака среди контингента лиц, занятых в сфере действия ИР, при назначении с лечебной целью препаратов В и АК целесообразно учитывать возможность проявления их комутагенных эффектов.

Васкулоэндотелиальный фактор роста (VEGF) и новообразования сосудистого генеза у детей

Н.А. Дементьева

Днепропетровская областная детская клиническая больница, г.Днепропетровск, Украина

Введение. Благодаря своей распространенности (10% у детей первого года жизни), доброкачественная, но обладающая способностью к агрессивному росту, гемангиома может использоваться как модель для изучения возможных факторов регуляции пролиферации и инвазии опухолевых клеток, поиска маркеров прогноза течения заболевания и эффективности терапии.

Задача исследования. Сравнить содержание VEGF в очаге поражения и сыворотке крови детей, имеющих гемангиомы и сосудистые мальформации, а также оценить возможность использования значения уровня VEGF для планирования терапии гемангиом.

Материал и методы. Дети в возрасте от 1,5 до 22 недель. Группы наблюдения: сосудистые мальформации — 13, гемангиомы — 50 (23 — хирургическое лечение, 27 — пропранолол-терапия), контрольная — 23. Изучали содержание VEGF в сыворотке крови, сосудистой ткани в очаге

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ

поражения и визуально непораженной коже иммуноферментным методом с использованием имеющихся на рынке сертифицированных наборов реактивов (ELISA). Проведен корреляционный анализ содержания VEGF между группами.

Результаты. Диапазон значений в каждой группе очень широк. Не выявлено достоверных различий в содержании VEGF в сыворотке крови и коже здоровых детей и сыворотке крови детей с гемангиомами и мальформациями. Умеренно повышено содержание VEGF в тканях мальформаций, а также коже, прилежащей к гемангиомам. Достоверно более высок уровень VEGF непосредственно в гемангиомах (в 3,5 раза по сравнению с контролем). В группе пропранолол-терапии отмечается значимое (в 2 раза) снижение уровня VEGF в сыворотке крови через 4-5 месяцев лечения, что подтверждает способность пропранолола через блокирование β -адренорецепторов ингибировать активацию ангиогенных факторов и, далее, пролиферацию клеток эндотелия.

Выводы. Подтверждена способность пропранолола вызывать ингибицию VEGF и пролиферацию эндотелиальных клеток. Вместе с тем, уровень VEGF в сыворотке крови не отражает процессов, происходящих в очаге поражения, и не может использоваться в качестве маркера различия сосудистых аномалий, фаз развития гемангиом, а также фактора прогноза ответа на планируемое лечение.

Использование пережатия гепатодуоденальной связки и криодеструкции при резекциях метастазов печени

Э. Г. Гайдаров, Ю. В. Думанский, Р. В. Ищенко
Донецкий областной противоопухолевый центр,
Донецкий национальный медицинский университет им.
М. Горького, Украина

Задача исследования. Разработать методы снижения интраоперационной кровопотери и повышения абластичности при резекциях метастазов печени.

Материал и методы. Разработана и внедрена в клиническую практику методика ступенчатого пережатия гепатодуоденальной связки с помощью специального зажима для снижения количества осложнений, связанных с гидродинамическим «ударом». Данная методика использована для лечения 19 больных, леченных по поводу метастатического поражения при колоректальном раке, и предварительно апробирована в эксперименте на 9 беспородных интактных собаках. Пережатие осуществляли на 2-4 мм с оценкой капиллярного кровотока, при условии, что парциальное давление кислорода во время одного этапа редукции кровотока не падало ниже 20%. Интервал между этапами редукции кровотока составлял не менее 1,5-2 минут. Полное перекрытие гепатодуоденальной связки осуществляли в 5-6 этапов, что занимало от 7 до 15 минут. Криодеструкцию метастазов выполняли при температуре -185°C , давлении в аппарате 2,5 атм и стандартных аппликаторов диаметром 3-5 см. Размеры удаляемых очагов варьировали от 1 до 5 см. Температура аппликатора снижалась в течение 2-2,5 минут, время криогенного воздействия колебалось от 3 до 15 мин с последующим отогревом зоны замораживания около 2 минут и повторным циклом криодеструкции, после чего производили анатомическую резекцию сегментов печени, подлежащих удалению.

Результаты. Средний период ремиссии 19 пациентов, после проведения комплексного паллиативного лечения по описанной методике составил — 1,3 года (15,6 месяцев), средняя продолжительность жизни составила $1,47 \pm 0,17$ года (17,64 месяцев). При этом одногодичная выживаемость составила $60,7 \pm 4,27\%$, трехлетняя выживаемость — $17,3 \pm 2,1\%$, пятилетняя — $12,5 \pm 2,3\%$ соответственно, что значительно превосходит статистические данные отечественных и зарубежных авторов у данной категории больных.

Выводы. Предложенная последовательность хирургических манипуляций незначительно удлиняет продолжительность оперативных вмешательств, снижает кровопотерю, повышает абластичность, улучшает функциональные резервы оставшейся ткани печени, увеличивает продолжительность и качество жизни пациентов.

Использование транстемпорального доступа катетеризации наружной сонной артерии для внутреартериальной химиотерапии при местнораспространённых раках головы и шеи

Глянко М. В., Ярмчук А. Л.

КЛПУ «городской онкологический диспансер», г. Краматорск.

Задачи исследования. Показать рациональность использования транстемпорального доступа катетеризации наружной сонной артерии для региональной химиотерапии в случаях выраженного метастатического процесса в шейные лимфоузлы на стороне поражения.

Материалы и методы. Под интраоперационным УЗИ контролем транстемпоральным доступом низводится катетер в наружную сонную артерию до уровня бифуркации. При этом артерия остаётся не перевязанной. В последующем проводилась регионарная внутриаартериальная химиотерапия (5-фторурацил, цисплатин, метотрексат). В представленных ранее работах [Mitsudo R. (2011), Salins P. C. (2008)] сообщалось, что при внутриаартериальной регионарной химиотерапии транстемпоральный доступ, при которых не происходит перевязки наружной сонной артерии, эффект крайне низкий из-за выраженного размывания химиопрепарата интенсивным кровотоком. Однако данные, преимущественно, касались первичных очагов опухолевого роста без учёта эффекта в лимфоузлах зон регионарного метастазирования.

Результаты. В группе больных из 12 человек, с раком гортани, корня языка и дна полости рта, у которых отмечалось выраженное метастатическое поражение шейных лимфоузлов на стороне поражения, катетеризация наружной сонной артерии проведена транстемпоральным доступом. После проведения регионарной внутриаартериальной химиотерапии, уже после первого курса у 4х больных наблюдался полный регресс метастатических лимфоузлов. У 5 пациентов полный регресс метастатических лимфоузлов наступил при сочетанном химиолучевом лечении. У 3 пациентов, при сочетанном химиолучевом лечении, отмечалась выраженная положительная динамика с уменьшением размеров конгломератов лимфоузлов не менее 50%.

Выводы. На примере небольшого количества наблюдений, можно отметить, что регионарная внутриаартери-

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ

альная химиотерапия, без перевязки наружной сонной артерии, также эффективно позволяет добиваться максимального регресса опухолевого процесса в зонах регионарного метастазирования.

Пути реализации принципов онкологического радикализма в хирургическом лечении острой кишечной непроходимости опухолевого генеза

Д.А. Суров, А.А. Захаренко, О.В. Бабков, А.А. Кошевой, А.А. Трушин, В.С. Тягун, О.А. Тен, И.А. Палтышев, Ю.Н. Трифанов, М.А. Чернышов

ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», отделение онкологии, Санкт-Петербург, Россия.

Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, кафедра военно-морской и госпитальной хирургии, г. Санкт-Петербург, Россия

Введение. Обтурационная непроходимость — наиболее частое (50-70%) осложнение рака толстой кишки. Сложная интраоперационная ситуация и необходимость решения приоритетной задачи по ликвидации жизнеугрожающего осложнения отодвигают на второй план онкологические аспекты оперативного вмешательства. В целях повышения радикализма неотложных оперативных вмешательств у больных данной категории методика тотальной мезоколонэктомии и расширенной лимфодиссекции в медиально-латеральном направлении была адаптирована к условиям экстренной хирургии.

Цель. Оценить возможность выполнения, эффективность и ближайшие результаты тотальной мезоколонэктомии и расширенной лимфодиссекции у больных раком толстой кишки, осложненным непроходимостью.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный сравнительный анализ непосредственных результатов лечения 41 больного (28 мужчин и 13 женщин), оперированных в клинике неотложной онкологии НИИ СП им. И.И. Джанелидзе в период с декабря 2010 по апрель 2013 г. Средний возраст больных составил $65,1 \pm 3,9$ лет. Критериями включения в проспективно сформированную основную группу больных являлись: наличие декомпенсированных нарушений толстокишечной проходимости и выполнение тотальной мезоколонэктомии с D3-лимфодиссекцией в медиально-латеральном направлении и соблюдением принципа «no-touch technique». Из исследования были исключены пациенты с явлениями прогрессирующей полиорганной недостаточности и наличием отдаленных метастазов. Стадирование основного заболевания осуществлялось в соответствии с классификацией Duke's. Разрушительный этап операции выполнялся после обязательной интраоперационной декомпрессии и санации толстой кишки. Контрольную группу составил 41 больной, оперированный в период с 2007 по 2010 год по общепринятой методике.

Результаты. Правосторонняя гемиколэктомия у больных основной (контрольной) группы выполнена у 12 (12) пациентов, левосторонняя гемиколэктомия у 11 (11) пациентов, резекция сигмовидной кишки у 18 (18) пациентов, соответственно. Ретроспективный анализ выявил 13 пациентов с опухолью в стадии Duke's B и 29 больных

в стадии Duke's C. Средняя продолжительность послеоперационного периода при левом фланге в основной (контрольной) группе составила, соответственно, $12,1 \pm 1,3$ ($13,7 \pm 1,1$) дней, при правом фланге $12,3 \pm 1,4$ ($14,5 \pm 1,2$) дней. Среднее количество удаленных лимфатических узлов в основной (контрольной) группе у больных левосторонней ОТКН составило $22,8 \pm 7,7$ ($6,7 \pm 3,2$) лимфоузлов, при длине сосудистой ножки $120,2 \pm 6,1$ ($80,5 \pm 10,5$), при правосторонней ОТКН $23,9 \pm 6,2$ ($7,5 \pm 2,4$) лимфоузлов, длина сосудистой ножки $123,2 \pm 6,1$ ($81,2 \pm 8,3$) см. Осложнения в основной группе развились у 9 больных (21,9%), в контрольной у 8 (19,5%) больных. В послеоперационном периоде в основной группе скончалось 2 больных (4,8%), в контрольной 3 (7,3%) больных.

Выводы. Мобилизация толстой кишки в медиально-латеральном направлении, расширенная лимфодиссекция и тотальная мезоколонэктомия является безопасным и эффективным методом повышения радикализма экстренных оперативных вмешательств у больных острой толстокишечной непроходимостью опухолевого генеза.

Алгоритмы оказания экстренной медицинской помощи онкоколопроктологическим больным с карциноматозной кишечной непроходимостью и напряжённым асцитом

О.А. Тен, А.А. Захаренко, О.В. Бабков, Д.А. Суров, Б.Г. Безмозгин, А.А. Трушин,

ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И.И. Джанелидзе», отделение колопроктологии, Санкт-Петербург, Россия.

Введение. Карциноматоз брюшины является частым вариантом прогрессирования КРР и сопровождается двумя наиболее частыми осложнениями — карциноматозной кишечной непроходимостью, которая является причиной летальных исходов большого числа пациентов с КРР, и напряжённым асцитом. В нашем исследовании доля таких больных составила почти 15%.

Задача исследования. В рамках предложенного алгоритма была разработана патогенетически обоснованная комплексная консервативная терапия карциноматозной кишечной непроходимости (ККН), обязательным компонентом которой являются глюкокортикостероиды, нестероидные противовоспалительные средства и современные антисекреторные препараты, которая позволила разрешить консервативно 56% случаев ККН, тогда как общепринятая тактика позволила это сделать только в 27,2% ($p < 0,05$). Уровень послеоперационных осложнений в контрольной и основной группах составил 68,8% и 54,6%, а послеоперационной летальности 45,5% и 24% соответственно ($p < 0,05$).

Материалы и методы. В основе ЛДА по лечению напряжённого асцита лежит определение степени абдоминальной гипертензии. При отсутствии признаков полиорганной недостаточности и 1-2 степени внутрибрюшной гипертензии возможно амбулаторное лечение больных. Решение о необходимости эвакуации жидкости принимается по выраженности клинической картины. Выявление 3-4 степени абдоминальной гипертензии без признаков органических дисфункций является показанием к госпитализации и экстренной (в течение 2 часов) эвакуации ас-

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ

цита. Признаки органных дисфункций при повышенном внутрибрюшном давлении, при исключении других причин (острая сердечно-сосудистая недостаточность, желудочно-кишечное кровотечение и др.), позволяют заподозрить развитие синдрома абдоминальной гипертензии. Больных этой группы показано госпитализировать в отделение реанимации с проведением комплекса лечебных мероприятий. Наиболее подходящим методом для эвакуации асцита, на наш взгляд, является пункция и катетеризация брюшной полости по Сельдингеру наборами для постановки центральных вен. Жидкость необходимо эвакуировать медленно, при тяжёлом состоянии больного — в несколько этапов.

Результаты. Основу медикаментозной терапии должны составлять коллоидные растворы, позволяющие удерживать внутрисосудистую жидкость и предотвратить её реаккумуляцию. Наибольшую эффективность показали растворы на основе гидроксиэтиленкрахмала (6-ГЭК, стабизол, рефортан). Монотерапия кристаллоидными растворами приводит к увеличению скорости накопления асцитической жидкости.

Выводы. Предлагаемая тактика проста и доступна к исполнению стационарами любого уровня. Она значительно повышает качество жизни больных с напряжённым карциноматозным асцитом и позволяет снизить госпитальные осложнения и летальность почти в 2 раза. Уровень послеоперационных осложнений в контрольной и основной группах составил 76% и 12%, а послеоперационной летальности 20% и 11,1% соответственно ($p < 0,05$).

Алгоритм оказания экстренной медицинской помощи больным с колоректальным раком, осложнённым острой кишечной непроходимостью

О. В. Бабков, А. А. Захаренко, Д. А. Суров, Б. Г. Безмозгин, А. А. Трушин, О. А. Тен

ГБУ «Санкт-Петербургский НИИ скорой помощи им. И. И. Джанелидзе», Санкт-Петербург, отделение колопроктологии, Россия.

Введение. Наиболее частым осложнением злокачественных опухолей левой половины толстой кишки является острая кишечная непроходимость (ОКН), которая в настоящем исследовании развилась у 39% больных.

Материалы и методы. При поступлении больного с ОКН с признаками органных дисфункций и/или перитонита (1 группа) показано обследование и предоперационная подготовка в условиях отделения реанимации и интенсивной терапии с последующей экстренной операцией (не позднее 2 часов после госпитализации). Пациентам с диагностированной декомпенсированной формой ОКН (2 группа) показана кратковременная предоперационная подготовка и срочная операция — не позднее 6 часов после госпитализации. Определяющим звеном дооперационной диагностики степени ОКН является экстренная фиброколоноскопия. При суб- или компенсированном характере ОКН (3 группа) показана консервативная терапия, дооперационное обследование и отсроченная или плановая операция, по возможности в специализированном лечебном учреждении. Применительно к вопросам тактики хирургического лечения обозначенных

групп больных показано выполнение следующих оперативных пособий.

1 группа: Выполняется симптоматическая операция (наложение двустольного противоестественного заднего прохода или обходного илиотрансверзоанастомоза) с обязательной интраоперационной декомпрессией и санацией тонкой и толстой кишки.

2 группа: Выполняется интраоперационная декомпрессия и санация тонкой и толстой кишки и радикальная резекция толстой кишки. При опухолях прямой кишки выполняется симптоматическая операция — выведение двустольного противоестественного заднего прохода (сигмостомия, трансверзостомия).

3 группа: Выполняются одноэтапные оперативные вмешательства в объёме радикальных резекций в комбинациях с расширенными лимфодиссекциями при наличии показаний.

В зависимости от применения разработанных лечебно-диагностических алгоритмов (ЛДА) образовалось 2 группы больных: контрольная — 106 пациентов, которым не применялись разработанные ЛДА, и основная — 104 пациента, лечение которых осуществлялось по разработанным ЛДА.

Результаты. Благодаря разработанной хирургической тактике удалось увеличить долю радикальных вмешательств с 43,4% до 62,5% ($p < 0,05$) и снизить количество симптоматических операций с 32,1% до 22,1% ($p < 0,05$). Число одноэтапных радикальных вмешательств возросло с 26,4% до 38,5% ($p < 0,05$).

Выводы. Несмотря на увеличение хирургической активности предложенные ЛДР позволили снизить уровень послеоперационных осложнений с 28,3% до 18,3% ($p < 0,05$), а послеоперационную летальность с 20,8% до 12,5% ($p < 0,05$). В основной группе больных уровень общей 2-летней выживаемости достоверно выше ($p < 0,05$), чем в контрольной (75,4% и 64,2%), что говорит об актуальности соблюдения принципов онкологического радикализма в неотложной хирургии.

Реконструктивно — восстановительные операции после обструктивных резекций прямой кишки

Сатыбалдиев Т. Д., Макаров И. В., Косякин В. А., Поворознюк М. Б.

Самарский государственный медицинский университет
Кафедра хирургических болезней N1

НУЗ Дорожная клиническая больница на ст. Самара

Введение. В России стандартизированный показатель больных раком прямой кишки в 2009 году составил 10,9‰ (Давыдов М. И., Аксель Е. М. 2011). Оперативное лечение рака прямой кишки не простая задача в онкологической практике; имеющиеся технические трудности при выполнении манипуляций в глубине малого таза, и возникающие в связи с этим послеоперационные осложнения, могут приводить к неудовлетворительным результатам, когда операция заканчивается по тем или иным причинам обструктивной резекцией прямой кишки.

Цель работы. Оценить возможность выполнения реконструктивно восстановительных операций у пациентов перенесших обструктивную резекцию прямой кишки с ис-

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ

пользованием инвагинационной техники формирования анастомоза.

Материал и методы исследования. За период с 2010 по 2013 г. оперировано 6 пациентов со сроками от 6 до 11 месяцев с момента выполнения обструктивной резекции прямой кишки по поводу рака среднеампулярного отдела. Из них было 5 мужчин и 1 женщина в возрасте от 52 до 64 лет. При комплексном обследовании пациентов данных за прогрессирование опухолевого процесса не выявили. Длина культи прямой кишки по данным жесткой ректоскопии составляла от 6 до 8 см. В течение 2-3 недель по принятой в клинике методике выполнялась подготовка прямой кишки. Всем пациентам после мобилизации культи прямой кишки из лапоротомного доступа формировали инвагинационные колоректальные анастомозы по предложенной нами методике «конец толстой кишки в бок культи прямой» однорядными узловыми швами. За линию анастомоза с целью декомпрессии устанавливалась полихлорвиниловая трубка.

Результаты. Несостоятельности швов анастомоза и гнойно-септических осложнений у оперированных по данной методике больных не наблюдали. Сенсорная, накопительная функции прямой кишки и функция анального держания восстанавливалась через 6-8 месяцев.

Выводы. Методика формирования инвагинационного колоректального анастомоза технически проста в выполнении, обладает хорошими функциональными результатами и может быть альтернативой формирования анастомоза аппаратным способом.

Использование пережатия гепатодуоденальной связки и криодеструкции при резекциях метастазов печени

Э. Г. Гайдаров, Ю. В. Думанский, Р. В. Ищенко
Донецкий областной противоопухолевый центр,
Донецкий национальный медицинский университет им.
М. Горького, Украина

Задача исследования. Разработать методы снижения интраоперационной кровопотери и повышения абластичности при резекциях метастазов печени.

Материал и методы. Разработана и внедрена в клиническую практику методика ступенчатого пережатия гепатодуоденальной связки с помощью специального зажима для снижения количества осложнений, связанных с гидродинамическим «ударом». Данная методика использована для лечения 19 больных, леченных по поводу метастатического поражения при колоректальном раке, и предварительно апробирована в эксперименте на 9 беспородных интактных собаках. Пережатие осуществляли на 2-4 мм с оценкой капиллярного кровотока, при условии, что парциальное давление кислорода во время одного этапа редукции кровотока не падало ниже 20%. Интервал между этапами редукции кровотока составлял не менее 1,5-2 минут. Полное перекрытие гепатодуоденальной связки осуществляли в 5-6 этапов, что занимало от 7 до 15 минут. Криодеструкцию метастазов выполняли при температуре —185°C, давлении в аппарате 2,5 атм и стандартных аппликаторов диаметром 3-5 см. Размеры удаляемых очагов варьировали от 1 до 5 см. Температура аппликатора снижалась в течение 2-2,5 минут, время криогенного воздей-

ствия колебалось от 3 до 15 мин с последующим отогревом зоны замораживания около 2 минут и повторным циклом криодеструкции, после чего производили анатомическую резекцию сегментов печени, подлежащих удалению.

Результаты. Средний период ремиссии 19 пациентов, после проведения комплексного паллиативного лечения по описанной методике составил — 1,3 года (15,6 месяцев), средняя продолжительность жизни составила 1,47+0,17 года (17,64 месяцев). При этом одногодичная выживаемость составила 60,7+4,27%, трехлетняя выживаемость — 17,3+2,1%, пятилетняя — 12,5+2,3% соответственно, что значительно превосходит статистические данные отечественных и зарубежных авторов у данной категории больных.

Выводы. Предложенная последовательность хирургических манипуляций незначительно удлинит продолжительность оперативных вмешательств, снижает кровопотерю, повышает абластичность, улучшает функциональные резервы оставшейся ткани печени, увеличивает продолжительность и качество жизни пациентов.

Классификационные характеристики Местно-распространенных опухолей малого таза

И. П. Костюк

Военно-медицинская академия, Санкт-Петербург

Введение. В настоящем исследовании проанализированы результаты лечения 311 больных с местно-распространенными злокачественными новообразованиями дистальных отделов толстой кишки (n=163) и внутренних женских гениталий (n=148).

Материал и методы. К местно-распространенным опухолям малого таза мы относили злокачественные новообразования, исходящие из органов малого таза, распространяющиеся на соседние со своим первоисточником структуры удаление которых требует резекции вовлеченных структур (т. е. выполнения комбинированной операции).

Результаты. Для стандартизации лечебной тактики в отношении данной категории пациентов разработана хирургическая классификация местно-распространенных злокачественных новообразований тазовой локализации, в которой выделено 4 типа опухолей:

1 — опухоли, распространяющиеся на соседние структуры на небольшом участке, удаление которых может быть ограничено плоскостной, сегментарной или атипичной резекцией вовлеченных органов;

2 — опухоли, распространяющиеся на соседние структуры с формированием инфильтратов, представляющих собой неразделимые конгломераты органов: 2а — передний (мочевой пузырь, матка с придатками); 2б — задний (матка с придатками, дистальные отделы толстой кишки); 2в — тотальный (мочевой пузырь, матка с придатками, дистальные отделы толстой кишки).

3 — опухоли, распространяющиеся на соседние органы с формированием «злокачественных» свищей: 3а — мочепузырно-влагалищного; 3б — мочепузырно-кишечного; 3в — влагалищно-кишечного; 3г — комбинированного.

4 — опухоли, распространяющиеся на мышечно-апоневротические (4а) и (или) костные структуры таза (4б), а также магистральные сосуды (4в).

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ

Методология резекционного этапа операций имела различия, в зависимости от классификационных признаков МРОМТ и вторичного поражения МП. При 1 типе МРО с поражением МП операцию начинали с его мобилизации и вскрытия, для оценки степени вовлечения в опухолевый процесс и определения необходимого объема резекции. При 2 и 3 типах МРО операцию начинали с диссекции клетчатки с лимфатическими путями от периферии к опухолевому очагу со скелитизацией костных, мышечных и сосудисто-нервных структур. При 4 типе МРО удаление опухоли в зоне инфильтрации кости или сосудов всегда стремились сделать завершающим элементом резекционного этапа.

Вывод. Такой подход наиболее безопасен и позволяет лучшим образом реализовать онкологические принципы оперирования.

Изолированная гипертермическая химиотерапевтическая перфузия конечностей: результаты ронц им. Н.Н. Блохина РАМН

Харатишвили Т.К., Мартынов Д.В., Буйденко Ю.В., Наркевич Б.Я., Феденко А.А., Алиев М.Д.

РФ, г. Москва, ФГБУ Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина РАМН

Цель: результаты применения методики изолированной гипертермической химиотерапевтической перфузии конечностей в РОНЦ РАМН.

Материалы и методы: Изолированная регионарная химиотерапевтическая перфузия, по данным российских и зарубежных исследований, является эффективным методом при лечении местно-распространенных форм меланомы и сарком мягких тканей. На лечении в РОНЦ РАМН в 2010-2013 гг. находилось 32 пациента. Было выполнено 32 перфузии. Распределение по полу было таковым: женщины — 25 (78%), мужчины — 7 (22%). Средний возраст $49 \pm 16,3$ лет, диапазон от 21 до 79 лет. Перфузия нижней конечности выполнена у 30 пациентов, верхней конечности — у 2 пациентов. Распределение по гистологическому типу опухоли: меланома — 23 случая (стадии 3В, 3С, 4), саркомы мягких тканей — 9 случаев. Контроль утечки химиопрепарата из изолированной конечности в систему общей гемодинамики проводили методом динамической радиометрии с ^{99m}Tc -эритроцитами (мечение *in vivo*). Перфузия выполнялась при умеренной гипертермии.

Результаты: Медиана наблюдения за пациентами — 18 мес (от 1 до 45 мес). Общий ответ на лечение у пациентов с меланомой зарегистрирован у 20 (86,9%) пациентов, полный ответ — у 6 (26%), частичный ответ — у 14 (60,9%), стабилизация процесса — у 3 пациентов. Общий ответ на лечение у пациентов с саркомой мягких тканей зарегистрирован у 7 (77,8%) пациентов, полный ответ — у 2 (22,2%), частичный ответ — у 5 (55,5%), стабилизация процесса — у 2 пациентов. Конечность удалось сохранить у 31 пациента из общей группы из 32 больных. При проведении изолированной регионарной химиотерапевтической перфузии конечности 32 больным с использованием вышеуказанной методики отмечался четкий контроль уровня сброса, который во время операции не превышал 7% (в среднем 1-2%). Степень локаль-

ной токсичности по Wieberdink не превышала 2 уровень. Ни у одного из пациентов не было выраженной системной токсичности.

Вывод: При использовании изолированной химиотерапевтической перфузии достигается высокая эффективность лечения (до 84,4% общих ответов). Практически у всех пациентов удалось сохранить конечность. Выполнение высокодозной регионарной химиотерапии возможно без значительных местных и системных побочных эффектов.

Имплантируемые венозные порт-системы — профилактика инфекционных осложнений у детей с саркомами костей после эндопротезирования конечностей

А.З. Дзампаев, М.Ю. Рыков, Е.В. Гюкова, О.А. Кириллова, В.Г. Поляков

НИИ детской онкологии и гематологии ФГУБ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Россия

Задачи исследования: Создание безопасного и комфортного венозного доступа, с минимальным риском инфекционных и тромботических осложнений, что особенно важно у пациентов с эндопротезами конечностей.

Материалы и методы: С 2008 по 2013 гг. мы наблюдали 175 детей с костными саркомами конечностей в возрасте от 3 до 17 лет. Из них органосохраняющие операции (эндопротезирование конечностей) были выполнены у 167 пациентов (95,4%): в 2008 г. — 24 пациентам, в 2009 г. — 34, в 2010 г. — 28, в 2011 г. — 44, в 2012 г. — 37. Наименьший возраст пациента, которому была выполнена операция по эндопротезированию коленного сустава — 3,5 года, плечевого сустава — 4 года. Венозные порты применяются нами с 2010 г. и были имплантированы у 80 (45,2%) больных с костными саркомами конечностей: в 2010 г. они были имплантированы 5 (17,8%) пациентам, в 2011 г. — 39 (88,6%), в 2012-36 (97,2%). Подключичные катетеры были установлены у 96 (54,8%) пациентов.

Результаты: Инфекционные осложнения развились у 18 больных с эндопротезами конечностей (10,8%). Количество инфицированных эндопротезов составило 3 (12,5%) в 2008 г., 5 (14,7%) — в 2009 г., 3 (10,7%) — в 2010 г., 4 (9,0%) — в 2011 г. и 3 (8,1%) — в 2012 г. Двухэтапное реэндопротезирование было выполнено у 11 (61,1%) пациентов, консервативное лечение (антибактериальная терапия) позволило сохранить эндопротезы у 7 пациентов (38,8%). При этом ранние — развившиеся в сроки до 3-х месяцев с момента операции — инфекционные осложнения отмечались у 64,3% пациентов, отсроченные — развившиеся в сроки от 3-х мес. до 2 лет — у 24,1% и поздние — развившиеся в сроки свыше 2-х лет — у 11,6%. Катетер-ассоциированные инфекции кровотока развились у 28 (29,1%) больных с подключичными катетерами, тогда как у больных с имплантированными венозными портами таковых отмечено не было.

Заключение: Применение имплантируемых венозных порт-систем у детей с костными опухолями позволило снизить инфекционные осложнения после эндопротезирования конечностей и улучшить качество жизни пациентов. Кроме того, их применение значительно дешевле

ХИРУРГИЧЕСКИЕ ТЕХНОЛОГИИ И ИНТЕРВЕНЦИОННАЯ РАДИОЛОГИЯ

по сравнению с использованием подключичных катетеров, учитывая стоимость лечения осложнений, наиболее тяжелые из которых — катетер-ассоциированные инфекции и резекторотезирование.

Хирургическое лечение местнораспространенных нейробластом торако-абдоминальной локализации у детей

Андреев Е. С., Сухов М. Н., Качанов Д. Ю., Варфоломеева С. Р., Рачков В. Е.

Федеральный научно-клинический центр детской гематологии, онкологии и иммунологии им. Дмитрия Рогачева
Министерства здравоохранения России, Москва.

Задачи исследования: хирургическое лечение нейробластом, самых частых солидных опухолей детского возраста, крайне сложно и требует комплексного анализа оценки хирургических рисков перед инициальным оперативным вмешательством, структурного анализа результатов и оптимизации этапного хирургического лечения с целью предупреждения послеоперационных осложнений.

Материалы и методы: за период с января 2012 по август 2013 гг., радикальное хирургическое лечение в объеме удаления или резекций нейробластом получили 85 пациентов с гистологически подтвержденным диагнозом в возрасте от 1 месяца до 20 лет; стадией I — 22 больных (25,9%), стадией II — 12 пациентов (14,1%), стадией III — 12 (14,1%), стадией IV — 37 детей (43,5%), стадией IVS — 2 ребенка (2,4%), которым проводилось лечение по протоколу NB2004. После комплексного обследования

(клинико-лабораторные показатели, радионуклидные исследования, лучевая диагностика, исследование миелиграммы, морфологический и иммуногистохимический анализ, молекулярно-генетические исследования), на 1 этапе лечения у всех детей в зависимости от наличия хирургических рисков выполнялось оперативное вмешательство в объеме максимально радикального удаления, либо биопсия опухоли. После проведения гистологического исследования, устанавливалась стадия по INSS и INRGSS, группа риска, на основании которых проводилась полихимиотерапия (ПХТ). При наличии хирургических рисков с целью редукции опухоли пациенты получали 4-6 блоков ПХТ.

Результаты: макроскопически полное удаление опухоли выполнено у 50 пациентов (58,9%), удаление более 95% у 24 больных (28,1%), удаление более 50% опухоли выполнено у 10 детей (11,8%), в объеме менее 50% у 1 пациента (1,2%). Эндохирургически туморэктомия выполнена у 16 пациентов: лапароскопических туморадреналэктоми — 14, торакоскопических туморэктомий — 2. Послеоперационные осложнения диагностированы у 19 больных (22,4%) включая 2 летальных исхода (2,4%).

Выводы: хирургическое лечение местнораспространенных нейробластом крайне сложно и должно быть ориентировано в сторону радикального удаления опухоли. В то же время необходимо избегать оргауноносящих и высокотравматичных операций. Определение хирургических рисков способствует планированию объема оперативного вмешательства при инициальной операции и снижает риск развития послеоперационных осложнений.

Журнал ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Русскоязычное издание журнала

The Journal
MALIGNANT TUMOURS

ИНФОРМАЦИЯ ДЛЯ АВТОРОВ СТАТЕЙ

Журнал «Злокачественные опухоли», является официальным печатным органом Профессионального общества онкологов-химиотерапевтов (РФ) и заинтересован в предоставлении наиболее современной научной информации членам Общества и всем специалистам, работающим в области лечения злокачественных опухолей.

Редакция ведет работу по включению журнала в список изданий, одобренных ВАК, и в список цитирования Medline.

Типы статей: оригинальная статья (эпидемиологические, фундаментальные и клинические исследования), обзор литературы (лекция), клинический случай.

Все поступающие статьи рецензируются.

Присланные материалы обратно не возвращаются.

Редакция оставляет за собой право на редактирование статей, представленных к публикации.

Плата с авторов, в том числе аспирантов, за публикацию рукописей в журнале «Злокачественные опухоли» не взимается.

Рукопись должна быть представлена в соответствии с принятыми в журнале требованиями. Статьи, не соответствующие данным требованиям, к рассмотрению не принимаются.

Правила представления рукописей к публикации размещены на сайте журнала.

Научные статьи для публикации в журнале «Злокачественные опухоли», оформленные надлежащим образом, следует направлять в адрес редакции:

На русском языке — по электронному адресу: zhukov.nikolay@russco.org

На английском языке — по электронному адресу: editorial@malignanttumors.org