



МЕЖДУНАРОДНЫЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ ПО ОНКОЛОГИИ

ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Том 8 #3 • 2018

СПЕЦВЫПУСК

МАТЕРИАЛЫ XXII РОССИЙСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО КОНГРЕССА

13–15 ноября 2018
Москва

Глубокоуважаемый коллега

BIOSCAD приглашает Вас посетить симпозиумы Компании в рамках XXII Российского онкологического конгресса
13-15 ноября | Крокус Экспо | Москва

13.11 | 13:00 - 14:00 | Конгресс зал

Иммунотерапия меланомы*:

- Мировой опыт и последние новости.
- О чем говорят первые результаты российского исследования MIRACULUM?***

13.11 | 17:00 - 19:00 | Зал №3

Клинические рекомендации как стандарты терапии:

- Как обеспечить пациентов инновационной терапией в новых реалиях?

Discussio mater veritas est**

13-14 ноября на стенде Компании пройдет мультидисциплинарный лекторий, посвященный наиболее актуальным вопросам онкологии: иммуноонкологии, рака органов женской репродуктивной системы, колоректального рака, рака желудка и сопроводительной терапии.

Регистрация и подробности на сайте roc2018.biocad.ru

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

Официальный печатный орган
Российского общества
клинической онкологии

УЧРЕДИТЕЛЬ И ИЗДАТЕЛЬ

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

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР

М.Ю. Бяхов, д.м.н., проф.,
ФУВ ГБУЗ МО МОНИКИ
им. М.Ф. Владимирского,
Москва, Россия

НАУЧНЫЙ РЕДАКТОР

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

РЕДАКЦИЯ ЖУРНАЛА

Е.И. Ревзин
О.К. Руснак
Е.В. Бушмелева
В.М. Бяхова

Адрес для корреспонденции:
119021, Москва, а/я 1
тел. +7 499 686 02 37

E-mail: info@oncoprogress.ru

www.malignanttumours.org

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

СВИДЕТЕЛЬСТВО

ПИ № ФС77-57379 от 24.03.2014 г.

Распространяется среди членов
Российского общества клинической
онкологии бесплатно

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

Выходит 4 раза в год
Формат 60x84/8
Тираж 4500 экз.

© Фонд «Онкопрогресс»

При перепечатке материалов
цитирование журнала обязательно



Злокачественные опухоли

Tom
Vol. 8 № 3 s 1 /2018

DOI: 10.18027/2224-5057

РЕДАКЦИОННЫЙ СОВЕТ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ВЕДУЩИЕ РАЗДЕЛОВ

Поддерживающая терапия в онкологии

А.В. Снеговой, к.м.н.

И.Б. Кононенко, к.м.н.

В.Б. Ларионова, д.м.н.

Инновационная малоинвазивная колопроктология

А.О. Атрощенко, к.м.н.

М.А. Данилов, к.м.н.

С.В. Поздняков

Клиническая маммология

В.Г. Иванов, к.м.н.

С.П. Морозов, д.м.н.,
профессор

А.Б. Абдураимов, д.м.н.

О.О. Мануйлова

Как написать научную статью

Н.В. Жуков, к.м.н.

А.А. Хисамов

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

The official organ of the Russian
Society of Clinical Oncology

FOUNDER AND PUBLISHER

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

EDITOR-IN-CHIEF

M.Y. Byakhov, MD, PhD, DSc, Prof.,
M.F. Vladimirovsky Moscow Regional
Research and Clinical Institute
(MONIKI), Moscow, Russia

ASSISTANT EDITOR

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

EDITORIAL BOARD

E.I. Revzin
O.K. Rusnak
E.V. Bushmeleva
V.M. Byakhova

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

E-mail: info@oncoprogres.ru

www.malignanttumours.org

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

CERTIFICATE PI NUMBER

FS77-57379 FROM 24.03.2014

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

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

The journal is published
four times a year

Format 60x84/8
Circulation 4500 copies

© Onkoprogres Foundation

Please refer to the journal when quoting



Malignant Tumours

Tom 8 № 3 s 1 / 2018

DOI: 10.18027/2224-5057

EDITORIAL BOARD

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

SECTION CONTRIBUTORS

Supportive therapy in oncology

A.V. Snegovoj, MD, PhD

I.B. Kononenko, MD, PhD

Innovative minimally invasive coloproctology

A.O. Atroshchenko, MD, PhD

M.A. Danilov, MD, PhD

Clinical mammology

V.G. Ivanov, MD, PhD

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

How to write a scientific article

N.V. Zhukov, MD, PhD

A.A. Khisamov

V.B. Larionova, MD, PhD, DSc

S.V. Pozdnjakov

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

УВАЖАЕМЫЕ КОЛЛЕГИ !

Представляем вам номер журнала «Злокачественные опухоли», который является сборником обзорных статей, публикаций, устных докладов и постеров по темам докладов участников **XXII** Российского онкологического конгресса
Москва, 13–15 ноября 2018 г.

Материалы публикуются без рецензирования, в авторской редакции.

За научную новизну и актуальность представленных материалов редакция ответственности не несет

СОДЕРЖАНИЕ

ДИАГНОСТИКА И ЛЕЧЕНИЕ ОПУХОЛЕЙ. ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- | | |
|----|---|
| 5 | ЭПИДЕМИЯ «НЕСТЕРОИДНОЙ ТРИАДЫ» (ОЖИРЕНИЕ, ДИАБЕТ, МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ) И РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Л.М. Берштейн |
| 9 | ПСИХОЛОГИЧЕСКОЕ СОПРОВОЖДЕНИЕ ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ С НАРУШЕНИЕМ РЕЧИ В ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОМ ПЕРИОДЕ
Г.А. Ткаченко |
| 12 | РАННЯЯ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННАЯ РЕАБИЛИТАЦИЯ И ЕЕ ОТДАЛЕННЫЕ ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ У ПАЦИЕНТОВ С ОПУХОЛЯМИ АКСИАЛЬНОГО СКЕЛЕТА
А.М. Степанова, А.М. Мерзлякова, М.М. Хуламханова |
| 17 | СОВРЕМЕННАЯ ОДНОМОМЕНТАННАЯ РЕКОНСТРУКЦИЯ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ИМПЛАНТАТАМИ. ВЛИЯНИЕ НОВЫХ ТЕХНИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ И АДЬЮВАНТНОЙ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ НА РЕЗУЛЬТАТЫ
С.Е. Малыгин, Е.Л. Кириллова |
| 22 | МЕСТО И ВРЕМЯ ЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПОСЛЕ РЕКОНСТРУКТИВНЫХ ОПЕРАЦИЙ
П.В. Криворотько, К.Ю. Зернов, Г.А. Дашян, С.Н. Новиков, Е.К. Жильцова, А.В. Комяхов, Т.Т. Табагуа, С.С. Ерещенко, А.С. Емельянов, Р.С. Песоцкий, Л.П. Гиголаева, С.В. Канаев, В.Ф. Семиглазов |
| 29 | ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННЫМ BRCA-АССОЦИИРОВАННЫМ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Л.П. Гиголаева, А.А. Бессонов, П.В. Криворотько, Г.А. Дашян, Ш.М. Хаджиматова, Е.К. Жильцова, А.В. Комяхов, Т.Т. Табагуа, С.С. Ерещенко, А.С. Емельянов, Р.С. Песоцкий, А.В. Комяхов, К.С. Николаев, Е.С. Труфанова, А.П. Соколенко, Е.Н. Имянитов, В.Ф. Семиглазов |
| 37 | ВОЗМОЖНОСТИ ЭНДОСКОПИИ В ЛЕЧЕНИИ НЕСОСТОЯТЕЛЬНОСТЕЙ ПИЩЕВОДНЫХ АНАСТОМОЗОВ
А.С. Водолеев, С.С. Пирогов, И.Б. Перфильев, Н.Н. Погорелов, Е.С. Карпова, Д.Г. Сухин, А.М. Князев |

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

- | | |
|----|---|
| 42 | ПОВТОРНЫЕ ЦИТОРЕДУКТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА ПРИ РАКЕ ЯИЧНИКОВ
В.М. Нечушкина, К.Ю. Морхов, А.С. Тюляндина, Л.О. Николаенко, Р.К. Танделов, А.А. Румянцев, З.Т. Абдурагимов, А.А. Гаджиев, В.В. Кузнецов, М.И. Нечушкин, И.А. Файнштейн, С.А. Тюлядин |
| 47 | РАСЧЕТ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ДИАГНОЗОМ ТРИЖДЫ НЕГАТИВНЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
А.Е. Орлов, С.В. Козлов, В.Н. Савельев, М.В. Ткачев, А.П. Борисов |
| 50 | НАУКОМЕТРИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ ДОКАЗАТЕЛЬНЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ ФИЗИЧЕСКИХ ФАКТОРОВ РЕАБИЛИТАЦИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
Б.С. Каспаров, Т.Ю. Семиглазова, Д.В. Ковлен, Г.Н. Пономаренко, В.А. Ключе, А.А. Крутов, М.А. Зернова, К.О. Кондратьева, Б.М. Адхамов, В.В. Семиглазов, А.М. Беляев |

ОБЗОРЫ И АНАЛИТИКА

- 56 МИКРОБИОМ И РАК: ЕСТЬ ЛИ СВЯЗЬ? ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ
Н. С. Багирова, И. Н. Петухова, Н. В. Дмитриева, З. В. Григорьевская
- 70 ВОПРОСЫ РЕПРОДУКЦИИ И BRCA-АССОЦИИРОВАННЫЙ РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ (ОБЗОР)
А. А. Пароконная
- 76 ОБЗОР НОВЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ, СПОСОБНЫХ ИЗМЕНИТЬ КЛИНИЧЕСКУЮ ПРАКТИКУ ПРИ РАКЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
И. А. Покатаев

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ В ОНКОЛОГИИ

- 82 ТРУДНОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ВЕРИФИКАЦИИ ЗАБРЮШИННЫХ ОПУХОЛЕЙ
Н. А. Козлов
- 90 МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ BRCA1-АССОЦИИРОВАННЫХ ОПУХОЛЕЙ
А. О. Иванцов, Р. А. Насыров, Е. Н. Имянитов, А. П. Соколенко
- 96 ВЗГЛЯД КЛИНИЧЕСКОГО ОНКОЛОГА. КАК ПОВЛИЯЕТ МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ОПУХОЛЕЙ ТОЛСТОЙ КИШКИ, МОЧЕПОЛОВОЙ СИСТЕМЫ НА ТАКТИКУ ЛЕЧЕНИЯ?
М. Ю. Федянин
- 107 ТАРГЕТНОЕ СЕКВЕНИРОВАНИЕ НОВОГО ПОКОЛЕНИЯ ГЕНОВ ДЛЯ ВЫЯВЛЕНИЯ РЕДКИХ МУТАЦИЙ ПРИ НАСЛЕДСТВЕННОМ РАКЕ МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ
М. Г. Гордиев, Д. Д. Сакаева, В. В. Петкау, Р. Ф. Еникеев, О. И. Бровкина, Л. Х. Шигапова, М. О. Дружков, Е. И. Шагимарданова, Д. С. Ходырев, О. А. Гусев, А. Г. Никитин, Р. Р. Фаисханова, А. Ф. Насретдинов, Ю. К. Моляка, Е. Г. Овчинникова, И. С. Шумская

ДИСКУССИОННЫЙ КЛУБ

- 110 ТРОМБОЗ У ОНКОЛОГИЧЕСКОГО БОЛЬНОГО И РАК У ПАЦИЕНТА С ТРОМБОЗОМ: КАК БЫТЬ?
О. В. Сомонова, А. Л. Елизарова, Н. Н. Борисенко, У. А. Корнюшенко
- 115 ТЕЗИСЫ УСТНЫХ ДОКЛАДОВ
- 234 ТЕЗИСЫ ПОСТЕРНЫХ ДОКЛАДОВ И ПРИНЯТЫЕ К ПУБЛИКАЦИИ

КОМИТЕТ ПО РЕЦЕНЗИРОВАНИЮ СТАТЕЙ И ТЕЗИСОВ XXII РОССИЙСКОГО ОНКОЛОГИЧЕСКОГО КОНГРЕССА:

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

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

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

**А. А. Румянцев
М. Б. Стенина,
А. С. Тюляндина**

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

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-5-8

Цитирование: Берштейн Л. М. Эпидемия «нестероидной триады» (ожирение, диабет, метаболический синдром) и рак молочной железы // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:5-8

Эпидемия «нестероидной триады» (ожирение, диабет, метаболический синдром) и рак молочной железы

Л. М. Берштейн

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия
Для корреспонденции: levmb@endocrin.spb.ru

Резюме: Рак молочной железы по целому ряду причин представляется одним из наиболее важных в медицинском и социальном отношении разделов онкологии. Особенности гормональной регуляции маммарного эпителия на разных этапах жизни женщины привлекали и привлекают к себе внимание на протяжении многих десятилетий. В течение немалого числа лет интерес исследователей и клиницистов концентрировался в этой области на стероидном компоненте, прежде всего на эстрогенах, а затем и на прогестинах, что было оправдано и продолжает сохранять несомненную значимость. Тем не менее закономерным образом акценты все в большей степени – не принижая и тем более не отрицая роль стероидного сигналинга и ассоциированных с ним многочисленных событий – вынужденно смещаются в сторону признания важности нестероидной составляющей, которая может быть при желании обозначена как метаболическая, но не ограничивается этим понятием. Оправданность отмеченного сдвига определяется различными факторами, в том числе фундаментального характера, возвращающими на новом витке к проблемам сравнительной биохимии и энергетики нормальных и опухолевых клеток. Однако «вторая сторона медали» (если говорить только о двух из них) не менее важна и значительно более наглядна. Мало кто не согласится с тем, что за последние полвека, и в особенности с начала нынешнего столетия, наблюдается эпидемия (а то и пандемия) состояний, к числу которых причисляются сахарный диабет (прежде всего, 2-го типа), ожирение и так или иначе ассоциированный с ними метаболический синдром, проявляющийся в первую очередь инсулинорезистентностью и снижением толерантности к глюкозе. Задача настоящей публикации состоит в том, чтобы попытаться рассмотреть (сознательно концентрируясь на роли ожирения и жировой ткани), как подобная реальность может отражаться на некоторых особенностях рака молочной железы в эпидемиологическом и клиническом плане и что может и должно делаться для выправления (или, по крайней мере, смягчения) складывающейся ситуации.

Ключевые слова: рак молочной железы, пре- и постменопаузальный, ожирение, диабет, метаболический синдром, связь с риском возникновения и течения опухолевого процесса, ответом на противоопухолевую терапию, меры воздействия

Около 10 лет тому назад нам приходилось отмечать, что одновременное наступление эры трех «вспышек» патологических процессов: неинфекционной (прежде всего, ожирения, сахарного диабета 2-го типа, атеросклероза), инфекционно-вирусной (СПИДа, возвращения туберкулеза и т.д.) и социальной (курения, алкоголизма, наркомании и др.) ставит их возникновение и оценку в центр той платформы, где смыкаются и пересекаются интересы различных разделов внутренней медицины, эпидемиологии и статистики заболеваний современного человека, не исключая, конечно, и новообразования гормонозависимых тканей [1].

Здесь речь об этом пойдет применительно к раку молочной железы (РМЖ) и в отношении (причем с ограничениями) только первой из этих «вспышек», которую с полным основанием все чаще относят к числу эпидемий, несмотря на возможную вариабельность сведений в зависимости от заболевания/состояния и региона/страны. По недавно

представленным данным, заболеваемость раком молочной железы в Санкт-Петербурге (стандартизованный показатель), оставаясь одной из лидирующих, возросла с 2010 к 2015 г. на 8,8% [2] и возрастет на 11,3% от 2010 к 2020 г., по североамериканским сведениям [3]. Надежная статистика метаболического синдрома (в силу понятных обстоятельств связанных с необходимостью лабораторного обследования больших по объему популяций) отсутствует, однако учет заболеваемости сахарным диабетом и ожирением ведется и специальными организациями, и (особенно при диабете) на государственном уровне. В частности, по данным International Diabetes Federation (IDF), общее число взрослых больных сахарным диабетом составляло в 2017 г. 425 млн человек, а к 2045 г. – по прогнозам – эта цифра может вырасти до 629 млн [4]. В Российской Федерации число больных сахарным диабетом 2-го типа (СД2), по сведениям, опубликованным в середине 2018 г., составило 4,15 млн, увеличившись за 5 лет на 13,0%. При этом

среди причин смерти при СД2 онкопатология стабильно занимает второе место после сердечно-сосудистых заболеваний [5].

Характерным для СД2 является тот факт, что 8–9 больных из каждых 10 имеют при этом заболевании избыточную массу тела. Распространенность ожирения у подростков и взрослых растет быстрыми темпами, прогнозы в этом отношении весьма неутешительны, тем более что увеличение доли лиц с избыточной массой тела со временем «тянет» за собой накопление контингентов с признаками СД2 и метаболического синдрома [6]. Какова роль этих событий конкретно в отношении заболеваемости РМЖ, сказать можно лишь предположительно, но определенный параллелизм в данных медицинской статистики говорит в пользу того, что последствия могут быть достаточно серьезными.

В этом отношении заслуживают быть отмеченными несколько моментов, свидетельствующих о своеобразии связей как диабета (см. [7,8]), так и в первую очередь ожирения с риском развития РМЖ. Достаточно давно известно, что при высоком индексе массы тела у женщин в репродуктивном периоде опасность возникновения маммарных карцином заметно ниже, чем при тех же конституциональных особенностях в менопаузе, что подтверждается и недавними наблюдениями, все больше концентрирующимися на обсуждении возможных механизмов подобных различий [9, 10].

Не менее важным является тот факт, что ожирение как фактор риска по-разному связано с отдельными молекулярно-биологическими типами РМЖ [11, 12], среди которых в этом отношении выделяется (хотя и с указанием на некоторую противоречивость данных) и трижды негативный вариант опухоли [12]. Среди модифицирующих факторов следует отметить, что и само ожирение отличается гетерогенностью, что позволяет, в частности, выделять как «стандартное» (сочетающееся с признаками инсулинорезистентности) и так называемое «метаболически здоровое» ожирение [13, 14], и оценивать с этих позиций особенности риска возникновения рака молочной железы в пре- и постменопаузальном периоде [15].

В качестве существенного элемента обсуждаемой проблемы, помимо оценки риска развития заболевания, регулярно поднимается вопрос о том, влияют ли ожирение и самостоятельные или ассоциированные с ним метаболические нарушения на течение (исходы) РМЖ, включая ответ на противоопухолевую терапию. К настоящему времени складывается представление, что при избыточной массе тела, зафиксированной в момент диагноза, общая и опухоль-специфическая выживаемость более низки (по сравнению с женщинами с нормальной массой) и в репродуктивном, и в постменопаузальном возрасте, что заставляет задумываться о том, в чем причина отличия этих сведений от тех, которые выявляются при оценке риска развития заболевания [16]. Возможно, здесь следует

учитывать такие факторы, как подтип опухоли [17] и генетический компонент (включая носительство мутаций BRCA1/2) [18], но, конечно, и модификацию эффекта проводимого специфического лечения, подтверждаемую малым числом наблюдений.

В частности, представлены данные о том, что прибавка массы тела может ухудшать результаты как адъювантной [19], так и неoadъювантной химиотерапии РМЖ [20], хотя, как показано во втором случае, использование доз эпирубина, циклофосамида и доцетаксела, пересчитанных на массу тела (full uncapped doses), повышало у больных с ожирением частоту полного морфологического ответа и увеличивало длительность свободного от прогрессирования интервала [21], что ныне активно обсуждается, в том числе с позиций ассоциированной с лечением токсичности. Сведения об эффективности химиотерапии у больных РМЖ, страдающих диабетом, достаточно редки и нуждаются в накоплении. Внимания заслуживает и дополнительная оценка роли ожирения при комбинировании химио- и эндокринной терапии с овариальной супрессией [22].

Обсуждая перечисленные и сопряженные с ними аспекты проблемы, невозможно пройти мимо вопроса о механизмах, благодаря которым может реализоваться влияние «нестероидной триады», в частности ожирения, на возникновение и прогрессирование рака молочной железы. Посредники в реализации такого влияния могут быть системными (включая – помимо эффектов инсулина, инсулиноподобного фактора роста 1, глюкозы, свободных жирных кислот, липидов, адипокинов и т.д. – угнетение клеточного иммунитета как компонента описанной проф. В.М. Дильманом метаболической иммунодепрессии [23]) и локальными.

Среди локальных, или местных, наряду с секреторными факторами и клетками, заселяющими маммарный эпителий и ткань самой опухоли (если она уже образовалась), большое внимание при РМЖ уделялось и все больше уделяется жировой ткани, т.е. маммарному жиру. Последний продуцирует и гормоноподобные факторы, и субстанции с прогенотоксическим (ДНК-повреждающим) действием, формируя основу для развития – по принципу эндокринно-генотоксических переключений – феномена адипогенотоксикоза (превалирования генотоксических свойств над гормональными) [24]. Изучая секрецию культурами маммарной жировой ткани больных РМЖ лептина, адипонектина, интерлейкина-6 и фактора некроза опухоли, экспрессию в маммарном жире ароматазы (эстрогенсинтазы) и катализатора образования ДНК-повреждающих эстрогенных дериватов (4-гидроксиллазы эстрадиола), а также исследуя выраженность макрофагальной инфильтрации (по CD68) жировой ткани и накопления в культуральной среде 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина (8-OH-dG) и маркеров перекисного окисления липидов, удалось показать, что соотношение гормональных и прогеноток-

сических особенностей определяется как локальными (топография участка жировой ткани, доля жира в молочной железе), так и системными (нарушенная толерантность к глюкозе) и внешними (курение) факторами. При этом сдвиг в сторону преобладания прогенотоксических свойств маммарного жира (адипогенотоксикоза) сочетался с менее благоприятными характеристиками опухолевого процесса в молочной железе без явной зависимости от возраста пациенток [24, 25]. Другие исследователи, используя иную терминологию (а именно «жировое воспаление»/adipose inflammation), показали, что активируемая при избыточной массе тела в маммарном жире ось «ожирение – воспаление – повышение активности ароматазы» является фактором риска развития рецепторпозитивного РМЖ и основой для поиска доступных анализу маркеров этих изменений, включая экспрессию генов, контролирующих пролиферацию в эпителиальных клетках молочной железы [10, 26]. При этом следует учитывать, что процессы типа «жирового воспаления»/адипогенотоксикоза могут происходить и в иных, помимо маммарного, жировых депо (например, в висцеральном жире), дополнительно содействуя развитию инсулинорезистентности [27] и иных гормонально-метаболических нарушений, создающих условия для опухолевого роста [1, 23, 24].

В заключение с учетом сказанного выше можно прийти к выводу, что неблагоприятные последствия эпидемии «нестероидной триады», рассмотренные здесь, преимущественно, на примере ожирения и нередко по своей выраженности в процентном выражении превосходящие некоторые позитивные результаты консервативной терапии, обоснованно привлекали и привлекают внимание в качестве объекта для воздействий, потенциально способных уменьшить степень риска возникновения РМЖ и улучшить прогноз заболевания по крайней мере у определенного контингента больных. Такие воздействия могут включать определенные варианты весоредуцирующей терапии (начиная от изменения диеты и повышения физической активности [28] вплоть до бариатрической/метаболической хирургии, по современным взглядам, существенно снижающей риски развития РМЖ [29]), применение многопрофильных препаратов типа бигуанида метформина (см. [30, 31]) и некоторых других антидиабетических и иных фармакологических средств (например, статинов), а также начинающих более активно разрабатываться подходов как к подавлению сигнальных путей, ассоциированных с развитием и стабилизацией ожирения, так и к управлению жировой тканью, в том числе в отношении предотвращения метаболизма и инактивации в ней некоторых противоопухолевых препаратов [32].

Литература • References

1. Берштейн Л. М. Рак гормонозависимых тканей в системе основных неинфекционных заболеваний человека. Санкт-Петербург: Эскулап. 2009, 180 с. (Berstein L. M. Cancer of hormone-dependent tissues in the frame of main non-communicable diseases. St/Petersburg: Aesculap. 2009. 180 p.).
2. Беляев А. М., Манихас Г. М., Мерабишвили В. М. (ред). Злокачественные новообразования в Санкт-Петербурге и других административных территориях Северо-Западного федерального округа России (заболеваемость, смертность, контингенты, выживаемость больных). Санкт-Петербург: Ассоциация онкологов Северо-Запада. 2016, с. 29. [Belyaev A. M., Manikhas G. M., Merabishvili V. M. /eds/. Malignant tumors in St. Petersburg and other administrative territories of the North-West Federal district of Russia: morbidity, mortality, prevalence rate, survival. Saint-Petersburg. 2016, p. 29].
3. Rahib L, Smith BD, Aizenberg R et al. Projecting cancer incidence and deaths to 2030: the unexpected burden of thyroid, liver, and pancreas cancers in the United States. *Cancer Res.* 2014. Vol. 74. P. 2913–2921.
4. IDF Diabetes Atlas. Eighth Edition. 2017 (Key messages & Resources). <http://www.diabetesatlas.org> (вход совершен 29.08.2018).
5. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К. и др. Сахарный диабет в Российской Федерации: распространенность, заболеваемость, смертность, параметры углеводного обмена и структура сахароснижающей терапии по данным федерального регистра сахарного диабета, статус 2017 г. *Сахарный диабет.* 2018. Т. 21. С. 144–159. [Dedov II, Shestakova MV, Vikulova OK, Zheleznyakova AA, Isakov MA. Diabetes mellitus in Russian Federation: prevalence, morbidity, mortality, parameters of glycaemic control and structure of hypoglycaemic therapy according to the Federal Diabetes Register, status 2017. *Diabetes Mellitus.* 2018. Vol. 21. P. 144–159].
6. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017. Vol. 390. P. 2627–2642.
7. Salinas-Martinez AM, Flores-Cortes LI, Cardona-Chavarria JM et al. Prediabetes, diabetes, and risk of breast cancer: a case-control study. *Arch Med Res.* 2014. Vol. 45. P. 432–438.
8. Коваленко И. М., Берштейн Л. М. Сравнительные гормон-ассоциированные и клинико-морфологические особенности рака молочной железы и эндометрия у больных, страдающих и не страдающих диабетом. *Вопросы онкологии.* 2017. Т. 63.

- C. 752–757. [Kovalenko I.M., Berstein L.M. Comparative hormone-associated and clinical-morphological features of breast and endometrial cancer in patients with and without diabetes. *Vopr. Onkol.* 2017. Vol. 63. P. 752–757].
9. Goodwin PJ. Obesity and breast cancer – what's new? *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2017. Vol. 12. P. 35–43.
 10. Zhao H, Wang J, Fang D et al. Adiposity Results in Metabolic and Inflammation Differences in Premenopausal and Postmenopausal Women Consistent with the Difference in Breast Cancer Risk. *Horm Cancer.* 2018. Vol. 9. P. 229–239.
 11. Gershuni V, Li YR, Williams AD et al. Breast cancer subtype distribution is different in normal weight, overweight, and obese women. *Breast Cancer Res Treat.* 2017. Vol. 163. P. 375–381.
 12. Brouckaert O, Van Asten K, Laenen A et al. Body mass index, age at breast cancer diagnosis, and breast cancer subtype: a cross-sectional study. *Breast Cancer Res Treat.* 2018. Vol. 168. P. 189–196.
 13. Primeau V, Coderre L, Karelis AD et al. Characterizing the profile of obese patients who are metabolically healthy. *Int J Obes (Lond).* 2011. Vol. 35. P. 971–981.
 14. Berstein LM, Poroshina TE, Turkevich EA et al. Features of endometrial cancer in patients with 'metabolically healthy' versus 'standard' obesity: the decreasing frequency of metabolically healthy obesity. *Future Sci OA.* 2015. Vol. 1(4). P. FS068.
 15. Park YM, White AJ, Nichols HB et al. The association between metabolic health, obesity phenotype and the risk of breast cancer. *Int J Cancer.* 2017. Vol. 140. P. 2657–2666.
 16. Chan DS, Vieira AR, Aune D et al. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol.* 2014. Vol. 25. P. 1901–1914.
 17. Cho WK, Choi DH, Park W. et al. Effect of Body Mass Index on Survival in Breast Cancer Patients According to Subtype, Metabolic Syndrome, and Treatment. *Clin Breast Cancer.* 2018 Apr 19. pii: S1526–8209(17)30765–6. doi: 10.1016/j.clbc.2018.04.010. [Epub ahead of print].
 18. Guinan EM, Hussey J, McGarrigle SA. A prospective investigation of predictive and modifiable risk factors for breast cancer in unaffected BRCA1 and BRCA2 gene carriers. *BMC Cancer.* 2013 Vol. 13:138. doi: 10.1186/1471-2407-13-138.
 19. Mayer EL. Early and late long-term effects of adjuvant chemotherapy. *Am Soc Clin Oncol Educ Book.* 2013. P. 9–14.
 20. Kogawa T, Fujii T, Fouad TM et al. Impact of change in body mass index during neoadjuvant chemotherapy and survival among breast cancer subtypes. *Breast Cancer Res Treat.* 2018. Jun 18. doi: 10.1007/s10549-018-4853-4. [Epub ahead of print].
 21. Farr A, Stolz M, Baumann L et al. The effect of obesity on pathological complete response and survival in breast cancer patients receiving uncapped doses of neoadjuvant anthracycline-taxane-based chemotherapy. *Breast.* 2017. Vol. 33. P. 153–158.
 22. Sendur MA, Aksoy S, Akoncy MB. et al. Role of obesity on the efficacy of exemestane plus ovarian suppression in hormone receptor-positive premenopausal breast cancer. *Future Oncol.* 2015. Vol. 11. P. 905–907.
 23. Dilman VM. Metabolic immunodepression which increases the risk of cancer. *Lancet.* 1977; Vol. 2(8050). P. 1207–1209.
 24. Berstein LM, Kovalevskij AY, Poroshina TE et al. Signs of proinflammatory/genotoxic switch (adipogenotoxicosis) in mammary fat of breast cancer patients: role of menopausal status, estrogens and hyperglycemia. *Int J Cancer.* 2007. Vol. 121. P. 514–519.
 25. Берштейн ЛМ, Ковалевский АЮ, Порошина ТЕ и др. Прогенотоксический сдвиг в маммарном жире (адипогенотоксикоз): связь с клиническими и биологическими особенностями рака молочной железы. *Вопр. онкол.* 2008. Т. 54 (3). С. 294–302 [Bershtein LM, Kovalevskii AY, Poroshina TE et al. Progenotoxic shift in mammary adipose tissue (adipogenotoxicosis): association with clinical and biological characteristics of breast cancer. *Vopr Onkol.* 2008. Vol. 54. P. 294–302].
 26. Howe LR, Subbaramaiah K, Hudis CA, Dannenberg AJ. Molecular pathways: adipose inflammation as a mediator of obesity-associated cancer. *Clin Cancer Res.* 2013. Vol. 19. P. 6074–6083.
 27. Lee BC, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochim Biophys Acta.* 2014. Vol. 1842. P. 446–462.
 28. Lohmann AE, Pimentel I, Goodwin PJ. Novel Insights Into the Impact of Lifestyle-Based Weight Loss and Metformin on Obesity-Associated Biomarkers in Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2018 May 18. doi: 10.1093/jnci/djy080. [Epub ahead of print].
 29. Mackenzie H, Markar SR, Askari A. Obesity surgery and risk of cancer. *Br J Surg.* 2018 Jul 13. doi: 10.1002/bjs.10914. [Epub ahead of print].
 30. Bodmer M, Meier C, Krahenbuhl S et al. Long-term metformin use is associated with decreased risk of breast cancer. *Diabetes Care.* 2010. Vol. 33. P. 1304–1308.
 31. Berstein LM. Modern approach to metabolic rehabilitation of cancer patients: biguanides (phenformin and metformin) and beyond. *Future Oncol.* 2010. Vol. 6. P. 1313–1323.
 32. Sheng X, Parmentier JH, Tucci J et al. Adipocytes sequester and metabolize the chemotherapeutic daunorubicin. *Mol Cancer Res.* 2017. Vol. 15. P. 1704–1713.

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-9-11

Цитирование: Ткаченко Г. А. Психологическое сопровождение онкологических больных с нарушением речи в послеоперационном периоде // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:9–11

Психологическое сопровождение онкологических больных с нарушением речи в послеоперационном периоде

Г. А. Ткаченко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия
Для корреспонденции: mitg71@mail.ru

Резюме: Лечение злокачественных опухолей орофарингеальной зоны часто сопровождается нарушением речи, что приводит к коммуникативной изоляции человека, снижению качества жизни. Правильно разработанная программа медико-психологической реабилитации улучшает качество их жизни. Важное значение для оказания качественной психологической помощи имеет правильный подбор методов психотерапии.

Ключевые слова: психологическое сопровождение, злокачественные опухоли, нарушения речи, качество жизни

Благодаря совершенствованию системного и локального лечения злокачественных опухолей орофарингеальной зоны выживаемость данной категории больных существенно увеличилась. Однако качество их жизни значительно ухудшается, так как распространенность опухолевого процесса часто ограничивает возможности использования органосохраняющих операций и в лечении этой патологии используются хирургические вмешательства, вследствие которых нарушаются дыхание, фонация, жевание и глотание и, что имеет немалое значение, речь.

Речь, являясь высшей функцией человека, тесно связана с мышлением, памятью, чувствами. Нарушение речи может приводить к коммуникативной изоляции человека, и, как следствие, к соматизации, тревожно-депрессивному состоянию, развитию посттравматического стресса в отдаленном периоде [1, 2].

Качество жизни стоит на втором месте по важности после общей выживаемости и является более важным, чем ответ на терапию, поэтому остро встает вопрос его улучшения с помощью реабилитационных программ, направленных на максимальное восстановление физического, психического здоровья, трудоспособности, социального статуса. Причем такие пациенты особо нуждаются именно в правильно разработанной программе медико-психологической реабилитации.

Психологическая реабилитация направлена на принятие пациентом болезни, адаптации к ней и выработке соответствующих моделей поведения [3, 4]. Для того чтобы помощь осуществлялась эффективно, необходимо знать специфику психических состояний и закономерности их протекания. Основное значение при оказании психологической помощи больным, перенесшим противоопу-

холевое лечение, имеет правильный подбор необходимых методов коррекции. Именно это во многом и определяет эффективность лечебно-оздоровительных, реабилитационных и психокоррекционных мероприятий.

Больные, оперированные по поводу опухоли орофарингеальной зоны, имеют свою специфику: длительный период нарушена или полностью отсутствует речь, затруднен процесс жевания и глотания, вплоть до кормления через зонд. Задача психолога заключается в необходимости подобрать такие методы работы, чтобы предоставить возможность выразить себя пациентам.

По мнению Williams C., Patterson J. M. et al., когнитивно-поведенческая психотерапия улучшает качество жизни больных, получающих лечение по поводу злокачественных опухолей головы и шеи [5, 6].

Из всех методов, которые рекомендуются исследователями в работе с онкологическими больными, мы выбрали методы когнитивной терапии и арт-терапии.

Основная цель когнитивной терапии – изменение дезадаптивных убеждений относительно болезни, лечения, коррекция когнитивных ошибок, изменение дисфункционального поведения во время лечения.

Эффективность применения искусства заключается в том, что этот метод позволяет оптимизировать эмоциональную сферу, исследовать и выражать эмоции и чувства на символическом уровне [7].

Когнитивная терапия проводится два раза в неделю на протяжении всего периода восстановления после операции. Главная задача терапии – научить пациента овладеть следующими операциями:

- отслеживать свои негативные автоматические мысли;
- выявлять и изменять дезорганизующие убеждения, ведущие к искажению жизненного опыта.

Для обучения больных мы используем простые и доступные для данной категории больных методики [8]:

- записывание мыслей – психолог просит пациента записывать свои мысли на бумаге: какие мысли у него возникают в голове в течение дня, когда он пытается сделать нужное действие (или не делать ненужное действие). Анализ и осознание «плохой» мысли, ее автоматичность и самопроизвольность, осознание того, что «плохая» мысль вызывает страдание, страх или разочарование;
- дневник мыслей: более глубокое и длительное наблюдение за мыслями и их анализ;
- методика прекращения: команда себе «прекратить!» или «стоп!» – негативный образ мышления или воображения останавливается;
- метафоры, притчи, стихи: психолог использует такие примеры, чтобы объяснение было более понятным;
- позитивное воображение: положительный образ заменяет отрицательный и оказывает релаксирующее действие. Можно использовать дополнительно музыкотерапию;
- смена ролей: попросить больного представить, что он пытается утешить друга, оказавшегося в подобной ситуации;
- переоценка жизненных ценностей: психолог может помочь пациенту взвесить цену достижения цели (выздоровление) и цену проблемы (сложность лечения и его последствий) и решить, стоит ли бороться дальше или отказаться от достижения этой цели;
- план действий на будущее: совместная разработка для пациента реалистического «плана действий» на ближайшее будущее с конкретными условиями, действиями и сроками выполнения, запись плана на бумагу. Рекомендуется подключить членов семьи, родственников, особенно эффективно для пациентов молодого возраста.

Возможности психологической помощи при работе с данной категорией пациентов значительно увеличиваются при сочетании различных терапевтических методов, и мы дополнили когнитивную терапию арт-терапевтическими техниками.

Сочетание двух методов усиливают действие друг друга. Часто больные не только записывали свои мысли, но и рисовали их в виде образов, меняли одни образы на другие, более позитивные.

В процессе арт-терапии изменяется отношение человека к собственному травматическому опыту, переживаниям, а достигнутый психотерапевтический эффект выражается в упорядочивании психосоматических процессов. Объективность этих данных подтверждается психофизиологическими исследованиями [9].

Метод арт-терапии основывается на предположении, что человек может отражать свой внутренний мир в визуальных образах, что помогает пациенту избавиться от многих подсознательных негативных процессов, таких как страх, тревога, чувство напряжения, неприятные переживания, даже боль.

Из общего числа средств арт-терапии, рекомендованных в онкологии, нами чаще используется работа с рисунком, так как этот вид искусства является наиболее безопасным способом снятия напряжения: внутренние переживания человеку порой легче выразить с помощью зрительных образов, а не просто в разговоре с психологом. Как показывает наш практический опыт, наиболее эффективны следующие методики индивидуальной работы с рисунком: «здоровье» и «болезнь», «автопортрет», «настроение», «дерево жизни».

Каждому пациенту проводится три индивидуальных занятий по арт-терапии продолжительностью занятия 1–1,5 часа. Во время занятия в центре внимания психолога оказывается не само произведение, а личность его автора: его интерес к работе, предположения или комментарии, его эмоции.

Психологическая помощь больным в процессе лечения включает работу с родственниками, которые также находятся в состоянии стресса. Внутренний конфликт между собственным страхом и необходимостью поддерживать больного, а нередко выступать посредниками при общении больного с врачами – все это приводит к коммуникативным проблемам, нарушению сна, аппетита. В работе с родственниками использовали все методы, которые эффективны для коррекции выше описанных проблем.

Таким образом, сочетание когнитивной терапии и арт-терапии может быть рекомендовано для психологической помощи пациентам с послеоперационными нарушениями речи.

Литература • References

1. Li L, Wang BQ, Gao TH, Tian J. Assessment of psychological status of inpatients with head and neck cancer before surgery // *Zhonghua Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*. 2018; 53(1):21–26. doi: 10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2018.01.005.
2. Moschopoulou E, Hutchison I, Bhui K, Korszun A. Post-traumatic stress in head and neck cancer survivors and their partners // *Support Care Cancer*. 2018; 26(9):3003–3011. doi: 10.1007/s00520-018-4146-9.
3. Семиглазова Т. Ю., Карицкий А. П., Чулкова В. А., Вагайцева М. В. Качество жизни с точки зрения врача и пациента. Материалы XIX Российского онкологического конгресса, М., 2015.
4. Moschen R, Riedl D. Psychooncological Treatment of Patients with Head and Neck Cancer // *Laryngorhinootologie*. 2017; 96(5):319–331. doi: 10.1055/s-0043-102814.

5. Patterson JM, Fay M, Exley C, McColl E, Breckons M, Deary V. Feasibility and acceptability of combining cognitive behavioural therapy techniques with swallowing therapy in head and neck cancer dysphagia // BMC Cancer. 2018 Jan 2; 18(1):1. doi: 10.1186/s12885-017-3892-2.
6. Williams C. Psychosocial Distress and Distress Screening in Multidisciplinary Head and Neck Cancer Treatment // Otolaryngol Clin North Am. 2017; 50(4):807–823. doi: 10.1016/j.otc.2017.04.002.
7. Копытин А.И. Теория и практика арт-терапии / А. Копытин. – Санкт-Петербург: Питер, 2002. – 36 с.
8. Бек Дж. С. Когнитивная терапия: полное руководство. – М.: «Вильямс», 2006. – 400 с.
9. Лебедева Л.Д. Практика арт-терапии: подходы, диагностика, система обучения / Л.Д. Лебедева. – М., 2008. – 256 с.

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-12-16

Цитирование: Степанова А. М., Мерзлякова А. М., Хуламханова М. М. Ранняя послеоперационная реабилитация и ее отдаленные функциональные результаты у пациентов с опухолями аксиального скелета // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:12–16

Ранняя послеоперационная реабилитация и ее отдаленные функциональные результаты у пациентов с опухолями аксиального скелета

А. М. Степанова, А. М. Мерзлякова, М. М. Хуламханова

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Резюме: В настоящее время нет единого мнения о выборе тактики восстановительного лечения после операций на позвоночнике и крестце в онковертебрологии. Существуют отдельные протоколы по реабилитации, опубликованные крупными онкоортопедическими клиниками. В Российской Федерации таких работ в настоящее время нет. Проведен анализ функциональных результатов ранней послеоперационной реабилитации пациентов с поражением позвоночника и крестца, разработанной на основе международных рекомендаций. Полученные данные достоверно свидетельствуют об улучшении качества жизни, мобильности у пациентов, получивших комплексную реабилитацию, по сравнению с группой контроля, которой восстановительное лечение не проводилось. Проведение комплексной реабилитации значительно улучшают функциональные результаты хирургического лечения и качества жизни больных с опухолями позвоночника и крестца.

Ключевые слова: реабилитация, функциональные результаты, метастазы в позвоночник, онкология

Метастатическое поражение костной системы занимает третье место по частоте после метастазов в легкие и печень. В структуре самой костной патологии метастатические опухоли встречаются в 35–40 раз чаще, чем первичные. По частоте поражения отделов костной системы на первом месте (70%) стоит поражение позвоночника и костей таза, на втором месте – поражение длинных трубчатых костей, которое составляет 30%. В длинных трубчатых костях чаще вторичный процесс локализуется в проксимальном отделе бедренной кости – до 28%, в верхней конечности и плечевом суставе – у 10–15% пациентов [1].

В настоящее время успехи в современном лекарственном лечении онкологических больных позволили значительно увеличить продолжительность жизни. Это обуславливает необходимость проведения полноценной комплексной реабилитации для этой категории пациентов. Если лечение при метастатическом поражении позвоночника направлено на устранение патологического механизма и восстановление целостности позвоночника, то реабилитация – на восстановление утраченных функций пациента, а также возвращение подвижности и способности к самообслуживанию, восстановление, улучшение функции органов и организма в целом.

Сравнивая сочетание хирургического лечения с реабилитацией и просто операцию в онковертебрологии, было показано, что проведение восстановительного лечения достоверно улучшает качество жизни и жизненную активность за счет уменьшения болевого синдрома ($p < 0,001$),

дозы анальгетиков ($p < 0,001$), депрессии ($p < 0,003$), повышения тонуса мышц ($p < 0,001$) [2]. Также, по данным American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), пре-реабилитация перед хирургическим лечением и ранняя послеоперационная реабилитация снижает риск послеоперационных осложнений, длительность госпитализации и тем самым стоимость лечения [3].

В настоящее время нет единого подхода к реабилитации пациентов в онковертебрологии. Существуют отдельные рекомендации крупных онкоортопедических клиник, где объем и сроки начала восстановительного лечения в раннем послеоперационном периоде отличаются в зависимости от уровня операции: C1–Th2, Th3–Th9, Th10–L5, S1–S5 [2, 4–7]. В Российской Федерации давно разработаны протоколы реабилитации пациентов после операций на позвоночнике при дегенеративно-дистрофических заболеваниях, травмах позвоночника, однако оценка эффективности реабилитации в онковертебрологии не проводилась, рекомендаций нет, что обосновывает актуальность нашей работы.

Материалы и методы

В исследование были включены 289 пациентов, получивших декомпрессивные, декомпрессивно-стабилизирующие операции на позвоночнике и крестце. Средний возраст составил 52 года (от 18 до 74 лет).

Пациенты были разделены на две группы: получающие раннюю послеоперационную комплексную реабилитацию (n-169 (группа исследования)) и группу контроля (реабилитация не проводилась (n-120)). Группы были сопоставимы по неврологическому статусу и интенсивности болевого синдрома на момент начала реабилитации.

Пациенты группы исследования были поделены на подгруппы согласно международным рекомендациям: операция того или иного объема на уровнях C1–Th2 (n-35), Th3–Th9 (n-56), на уровнях Th10–L5 (n-57) и 21 пациент – S1–S5 (5 – тотальная сакрэктомия).

На предоперационном этапе пациентам с опухолями крестца проводилась диагностика функции тазовых органов (профилометрия, сфинктерометрия, электромиография), что позволяло предположить наличие нарушения функции тазовых органов в послеоперационном периоде.

Перед началом восстановительного лечения, после операции, пациентам группы исследования также проводилась диагностика постуральных и двигательных нарушений, что позволяло разработать индивидуальный подход в двигательной реабилитации.

Условиями начала ранней послеоперационной реабилитации были УЗИ вен нижних конечностей и исключения тромбоза, стабильность позвоночника, которая оценивалась по шкале SINS (Spine Instability Neoplastic Score) [8], и консилиум с участием оперирующего хирурга.

Уровень хирургического лечения влиял на сроки и особенности вертикализации (в среднем третьи сутки после операции), методику ортезирования в послеоперационном периоде, объем ЛФК. При невозможности ранней вертикализации, наличии неврологического дефицита, пациенты вертикализировались при помощи вертикализатора, подключались кроватные тренажеры. Всем пациентам при отсутствии тромбоза вен нижних конечностей с третьих суток назначался массаж нижних конечностей № 10, электротерапия № 10. В случае применения пластического компонента, перемещения лоскутов при операциях на крестце, объем реабилитации дополнялся с пятых суток после операции низкоинтенсивной лазеротерапией (НИЛИ) № 10 и низкочастотной магнитотерапией (НЧМТ) № 10 с третьих суток после операции.

В ходе работы оценивалась частота развития нарушений функции тазовых органов при операциях на крестце. Многие авторы отмечают значительное влияние частоты развития подобных осложнений в зависимости от уровня резекции. Так, Moran D et al. [9] опубликовали исследование, куда были включены 73 пациента с резекцией крестца. Оценка проводилась через 12 месяцев после операции. После резекции крестца на уровне S1 и тотальной сакрэктомии у всех пациентов отмечалось нарушение функции мочеиспускания, лишь у 14,3% функция дефекации была сохранена. При резекции на уровне S2–3 через 12 месяцев функция мочеиспускания была сохранена у 62,5%, дефекации – у 71,4% больных. При резекции крестца на уровне

не S4 позвонка у 91,7% пациентов было сохранено и мочеиспускание, и дефекация. При этом на тип нарушений также влияет уровень резекции. Так, при резекции крестца на уровне S1–S2 развивается центральный тип поражения в виде задержки мочи и стула, императивных позывов на мочеиспускание, периодического недержания мочи. При более низких резекциях (S3–S5) – периферический тип, характеризующийся недержанием мочи и кала, парадоксальной ишурией [10]. Phukan R. et al. также показали, что при резекциях крестца на уровне S2 проведение диагностики нарушений функции тазовых органов на предоперационном этапе позволяет с вероятностью 86,4% предсказать наличие их изменений в послеоперационном периоде [10].

В ходе работы оценивалась динамика болевого синдрома (шкала VAS, Watkins), общее состояние и качество жизни (шкалы Карновского, ECOG), ограничения жизнедеятельности (модифицированная шкала Рэнкин (The Modified Rankin Scale)), активности повседневной жизни (шкала Ривермид).

Шкалы Рэнкина и Ривермид были разработаны в 1980-х гг. для оценки функциональных исходов больных, перенесших инсульт. В последнее время они были модифицированы и стали универсальными, оценка по данным шкалам проводится независимо от причины инвалидности и нарушения здоровья [11]. Данные шкалы не только позволяют объективизировать динамику симптомов и функциональных нарушений, но и оценить эффективность реабилитационных мероприятий, а также необходимость в использовании вспомогательных приспособлений [12].

Оценка по данным шкалам проводилась до начала курса реабилитации, после его окончания (10 дней или на момент выписки), и через 3 месяца после операции. Результаты сравнивались с контрольной группой.

Оценка функции тазовых органов для пациентов с опухолями крестца после хирургического лечения проводилась через 3 месяца после операции. При наличии нарушений в качестве терапии первой линии применялись следующие методы [13]: диетотерапия; медикаментозное лечение, позволяющее нормализовать микрофлору кишечника, уменьшить газообразование, замедлить перистальтику, повысить тонус анальных сфинктеров и снизить частоту позывов к дефекации при недержании [14]; высокие очищающие клизмы, позволяющие снизить частоту дефекации в 40–75% случаев у пациентов с недержанием и очистить кишку при задержке стула [15]. Помимо них в реабилитации больных с подобными нарушениями в международной практике применяются процедуры, направленные на улучшение работы поперечно-полосатой мускулатуры мышц тазового дна и наружного сфинктера прямой кишки, а также методы, воздействующие на нервы и нервно-мышечные окончания, обеспечивающие работу прямой кишки и ее сфинктеров, мочевого пузыря, мышц промежности и наружные половые органы. При вы-

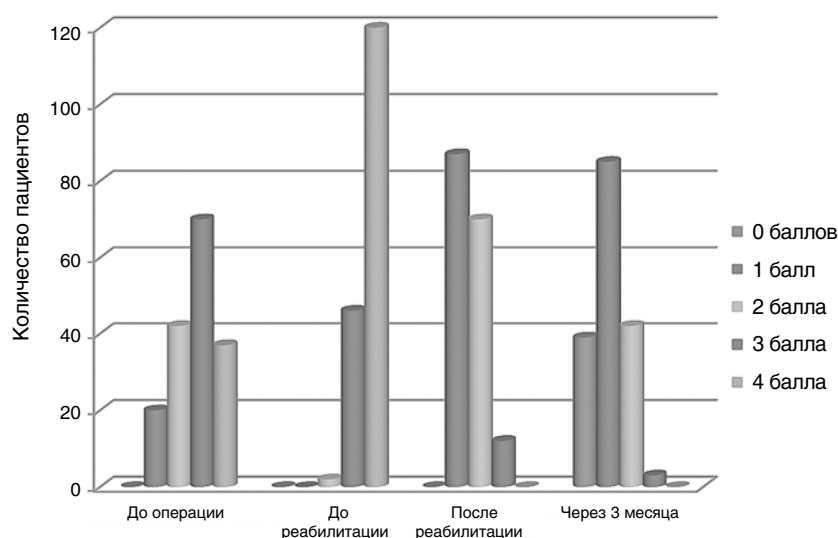


Рисунок 1. Динамика оценки качества жизни по шкале ECOG в группе исследования

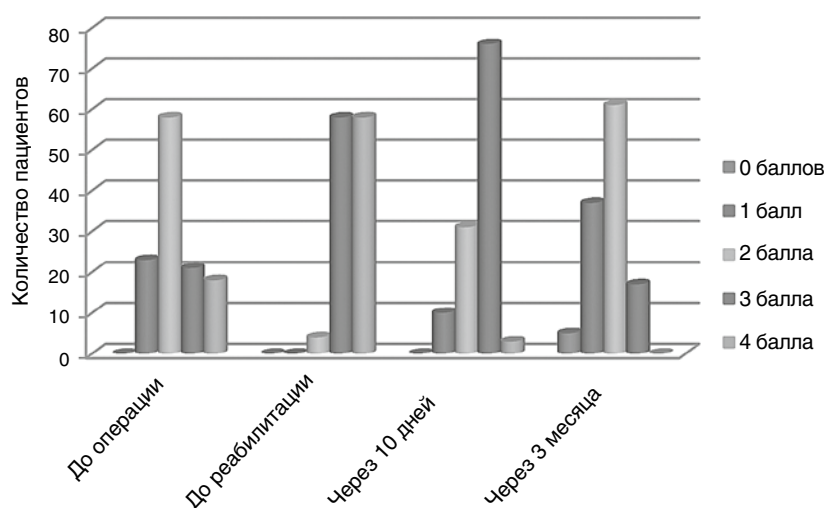


Рисунок 2. Динамика оценки качества жизни по шкале ECOG в группе контроля

явлении нарушений со стороны мышц тазового дна и наружного сфинктера в виде снижения его сократительной способности и выносливости эффективны подходы, направленные на их тренировку: упражнения для мышц тазового дна [16] и Biofeedback-терапия (БОС) [17]. Также в комплексную реабилитацию всегда включаются тиббиальная нейромодуляция [18], низкочастотная магнитотерапия и электростимуляция мочевого пузыря [19]. Такой комплекс начинался через 3 месяца после операции.

Результаты

Средняя интенсивность болевого синдрома до реабилитации в группе исследования составляла 6,8 баллов по шкале VAS, в группе контроля – 6,3. После завершения курса реабилитации в группе исследования она составила 3,5 баллов по шкале VAS и 5,4 баллов в группе контро-

ля. В связи с уменьшением болевого синдрома отмечалась динамика обезболивания.

Положительная динамика была отмечена и в общем состоянии, и качестве жизни: после проведения комплексной реабилитации у пациентов (51,5%) группы исследования был 1 балл по шкале ECOG, у 70 больных (41,4%) – 2 балла, у 12 (7,1%) – 3 балла. Ни у одного пациента в группе исследования после проведения реабилитации не было установлено 4 балла по шкале ECOG. Через 3 месяца после завершения восстановительного лечения у 39 пациентов (23%) был ECOG 0, у 85 (50,2%) – ECOG 1, у 24,9% (n=42) – ECOG 2. Лишь трое больных имели 3 балла по данной шкале (рис. 1).

В группе контроля через 10 дней, то есть на момент выписки, 1 балл по шкале ECOG был отмечен лишь у 10 больных (8,3%), у 25,8% (31 пациент) – 2 балла. У большинства больных (n=76 (63,3%)) – 3 балла по шкале ECOG. Через 3 месяца в группе контроля у 5 пациентов (4,2%) был ECOG 0, у 37 (30,8%) – ECOG 1, у 50,8% (n=61) – ECOG 2, а у 17 больных (14,2%) – ECOG 3 (рис. 2).

При оценке по модифицированной шкале Рэнкина в обеих группах до проведения комплексного восстановительного лечения отмечалось выраженное нарушение жизнедеятель-

ности, пациенты были неспособны справляться со своими физическими потребностями без посторонней помощи (средняя оценка 4,8 балла). После завершения курса реабилитации в группе исследования она составила 2,8 балла, т.е. имело место легкое нарушение жизнедеятельности, пациенты были неспособны выполнять некоторые прежние обязанности, но справлялись с собственными делами без посторонней помощи. В то же время в группе контроля средняя оценка по шкале Рэнкина составила 3,4 балла – умеренное нарушение жизнедеятельности, они нуждались в некоторой помощи. Через 3 месяца средняя оценка в группе исследования составила 1,1 балл (отсутствие существенных нарушений жизнедеятельности, несмотря на наличие некоторых симптомов болезни; пациент способен выполнять все обычные повседневные обязанности), а в группе контроля – 2,3 балла (рис. 3).

Та же динамика была отмечена при оценке по шкале мобильности Ривермид (рис. 4).

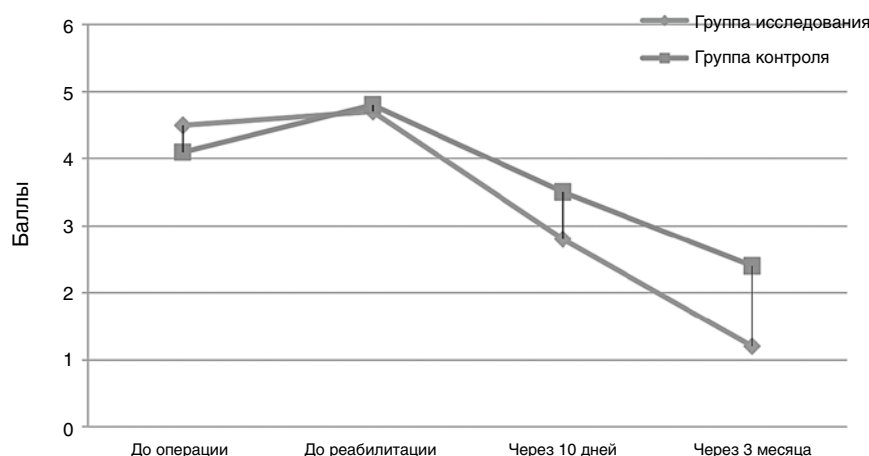


Рисунок 3. Динамика оценки степени инвалидизации по модифицированной шкале Рэнкина

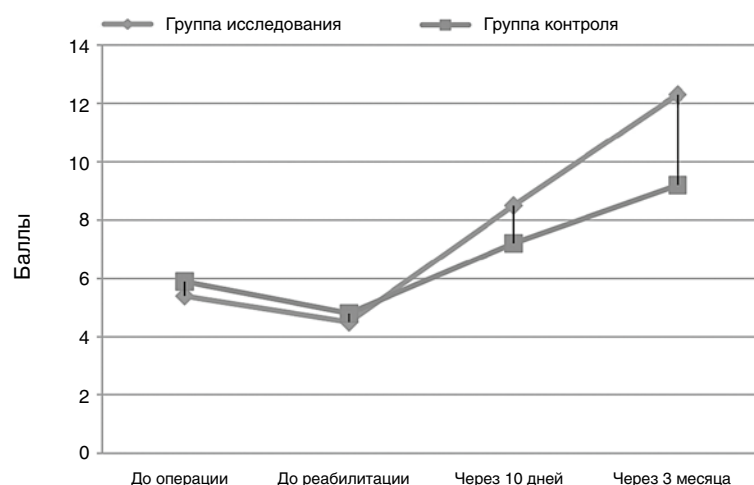


Рисунок 4. Динамика оценки повседневной активности по индексу мобильности Ривермид

При оценке функции тазовых органов отмечалась та же тенденция, что и по международным данным. В нашем исследовании после тотальной сакрэктомии и резекции на уровне S1 в 100% случаях отмечалось нарушение мочеиспускания по типу задержки, у 89,1% — дефекации. При резекции на уровне S2 нарушения мочеиспускания и дефекации по типу задержки были отмечены у 41,3

и 32,6% пациентов соответственно. В случае резекции крестца на уровне S3 позвонка нарушения были по типу недержания (26,7% — мочеиспускания, 14,1% — дефекации). При резекции на уровне S4 лишь у 3,2% больных имелись нарушения мочеиспускания, а у 1,1% — дефекации.

При этом проведение диагностики нарушений функции тазовых органов на предоперационном этапе позволило предсказать их нарушения у пациентов с резекцией крестца на уровнях S2 и ниже у 79,8% больных ($p=0,005$).

Проведение комплекса реабилитационных мероприятий, направленных на лечение нарушений функции тазовых органов у пациентов после операций на крестце, было особенно эффективным при резекции на уровне на уровне S3 и ниже, полная регрессия нарушений была отмечена у 58,4% пациентов, уменьшение симптомов — в 30,8% случаев: за счет повышения сократительной способности наружного сфинктера, пациенты были социально адаптированы, при сохранении анальной инконтиненции они могли удерживать стул до туалета. При более высоких резекциях и нарушениях по типу задержки положительный результат наблюдался в 32,9% случаев: нормализовалось мочеиспускание, отмечалась самостоятельная дефекация.

Реабилитация в онкологии, в том числе и в онкоортопедологии, — одна из самых развивающихся отраслей медицины. Проведение полноценного, индивидуально подобранного комплексного восстановительного лечения помогает значительно снизить количество осложнений, улучшить качество жизни больных с опухолями аксиального скелета.

Литература • References

1. А.К. Валиев, Э.Р. Мусаев, Е.А. Сушенцов, М.Д. Алиев. Хирургическое лечение метастатического поражения костей. Практическая онкология. Т. 12, № 3 — 2011. С. 112–116.
2. Shibata H, Kato S, Sekine I, Abe K, Araki N, et al. Diagnosis and treatment of bone metastasis: comprehensive guideline of the Japanese Society of Medical Oncology, Japanese Orthopedic Association, Japanese Urological Association, and Japanese Society for Radiation Oncology. ESMO Open 2016;1.
3. Snow R., Granata J., Ruhil A. V. S, Vogel K. et al. Associations Between Preoperative Physical Therapy and Post-Acute Care Utilization Patterns and Cost in Total Joint Replacement. The Journal of Bone & Joint Surgery, 2014; 96 (19).

4. American Association of Neurological Surgeons. Spinal tumors. July 2014; <https://www.cns.org/guidelines/guidelines-management-acute-cervical-spine-and-spinal-cord-injuries>.
5. EMCN Cancer Rehabilitation Group. ANNUAL REPORT. 2015–2016.
6. GAIN (Guidelines and Audit Implementation Network) - Northern Ireland Cancer Network (NICaN) MSCC Allied Health Professional (AHP) sub group (2014) Guidelines for the Rehabilitation of Patients with Metastatic Spinal Cord Compression (MSCC), Assessment and Care Provision by Occupational Therapists and Physiotherapist; <https://www.rqia.org.uk/getattachment/cba33182-deab-46ae-acd1-d27279d9847c/Guidelines-for-the-Rehabilitation-of-Patients-with-MSCC-in-the-Acute-Sector-January-2014.pdf.aspx>.
7. Rehabilitation guidelines following Sacrectomy. Royal National Orthopedic Hospital. <https://www.rnoh.nhs.uk/our-services/rehabilitation-guidelines>.
8. Fox, S., Spiess, M., Hnenny, L., & Fourney, D. R. (2017). Spinal Instability Neoplastic Score (SINS): Reliability Among Spine Fellows and Resident Physicians in Orthopedic Surgery and Neurosurgery. *Global Spine Journal*, 7(8), 744–748.
9. Moran D, Zadnik P L., Taylor T, Groves ML., Yurter A, Wolinsky JP, Witham T F, Bydon A, Gokaslan ZL., Sciubba DM. Clinical Study: Maintenance of bowel, bladder, and motor functions after sacrectomy. *The Spine Journal* 15 (2015). 222–229.
10. Phukan R, Herzog T, Boland P J, Healey J, Rose P., Sim FH et al. How Does the Level of Sacral Resection for Primary Malignant Bone Tumors Affect Physical and Mental Health, Pain, Mobility, Incontinence, and Sexual Function? *Clin Orthop Relat Res* (2016). 474:687–696. DOI 10.1007/s11999-015-4361-3.
11. Иванова Г.Е., Аронов Д.М., Белкин А.А. и др. Пилотный проект «Развитие системы медицинской реабилитации в РФ». *Вестн. восстановительной медицины*. 2016.
12. Е.В.Мельникова, А.А.Шмонин, М.Н.Мальцева, Г.Е.Иванова. Модифицированная шкала Рэнкина – универсальный инструмент оценки независимости и инвалидизации пациентов в медицинской реабилитации. *Consilium Medicum*. 2017; 2.1: 8–13.
13. Alban Benezech, et. al. Faecal incontinence: Current knowledges and perspectives. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2016 Feb 15; 7(1): 59–71.
14. Sj dahl J, et. al. Combination therapy with biofeedback, loperamide, and stool-bulking agents is effective for the treatment of fecal incontinence in women - a randomized controlled trial. *Scand J Gastroenterol*. 2015 Aug; 50(8):965–74.
15. Alban Benezech, et. al. Faecal incontinence: Current knowledges and perspectives. *World J Gastrointest Pathophysiol*. 2016 Feb 15; 7(1): 59–71.
16. Park SH, et. al. Effect of Kegel exercise to prevent urinary and fecal incontinence in antenatal and postnatal women: systematic review. *J Korean Acad Nurs*. 2013 Jun; 43(3):420–30.
17. Bartlett L, et. al. Biofeedback for fecal incontinence: a randomized study comparing exercise regimens. *Dis Colon Rectum*. 2011 Jul; 54(7):846–56.
18. Thin NN, et. al. Randomized clinical trial of sacral versus percutaneous tibial nerve stimulation in patients with faecal incontinence. *Br J Surg*. 2015 Mar; 102(4):349–58.
19. Jerez-Roig J. Pelvic floor electrostimulation in women with urinary incontinence and/or overactive bladder syndrome: a systematic review. *Actas Urol Esp*. 2013 Jul-Aug; 37(7):429–44.

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-17-21

Цитирование: Малыгин С. Е., Кириллова Е. Л. Современная одномоментная реконструкция молочной железы имплантатами. Влияние новых технических решений и адъювантной лучевой терапии на результаты // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:17–21

Современная одномоментная реконструкция молочной железы имплантатами. Влияние новых технических решений и адъювантной лучевой терапии на результаты

С. Е. Малыгин¹, Е. Л. Кириллова²

¹ ФГБОУ «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² Клинико-диагностический центр МДСИ на Красной Пресне, Москва, Россия

Резюме: В статье отражены основные современные подходы к одномоментной реконструкции молочной железы с использованием имплантатов, включая изменения объема выполнения мастэктомии с сохранением сосково-ареолярного комплекса, а также технические решения, позволяющие расширить показания и добиться улучшения эстетических результатов. Проведен обзор алломатериалов, используемых для снижения частоты осложнений при суб- и препекторальном расположении имплантатов. Обсуждены спорные вопросы тенденции к расширению показаний к адъювантной лучевой терапии после мастэктомии и влиянии ее на результаты реконструкции.

Ключевые слова: рак молочной железы, реконструкция молочной железы, имплантаты молочной железы, адъювантная лучевая терапия

На современном этапе хирургические подходы к лечению рака молочной железы у женщин становятся более консервативными и в меньшей степени влияют на качество жизни. Минимально инвазивные органосохраняющие операции, онкопластические хирургические вмешательства с контролем краев резекции являются в настоящее время методом выбора среди пациентов с небольшими уницентричными опухолями, а также среди пациентов после успешно проведенной неоадъювантной системной терапии. Тем не менее существует достаточно большое количество пациентов, у которых органосохраняющий хирургический подход ассоциирован с высоким риском «позитивных» краев резекции, рецидива, неудовлетворительных эстетических результатов. В эту группу входят пациенты с наследственными формами РМЖ, мультицентричными и мультифокальными опухолями, не ответившие на предоперационное системное лечение, а также пациенты с небольшим размером молочных желез. Лучшим выбором для этих пациентов является удаление всей ткани молочной железы (в случае наследственного РМЖ – ткани обеих молочных желез) с одномоментной реконструкцией.

Эволюция подходов к мастэктомии с реконструкцией подробно описана в литературе [1], а современные методы, такие как кожесохраняющая мастэктомия и подкожная мастэктомия в комбинации с реконструкцией силиконовыми имплантатами и собственными тканями, позволяют добиться значительных эстетических резуль-

татов. Наиболее популярным и перспективным подходом к одномоментной реконструкции молочной железы при раке в настоящее время является мастэктомия с сохранением сосково-ареолярного комплекса (подкожная) в сочетании с одномоментной установкой экспандера или постоянного имплантата [2].

Необходимо признать, что попытки установки имплантата в препекторальную позицию после подкожной мастэктомии были предприняты еще в 1970-е гг. [3], однако высокая частота рецидивов, кожные некрозы с формированием протрузии имплантатов, инфекционные осложнения и высокая частота капсулярной контрактуры привели к тому, что этот подход был благополучно «забыт» на 20 лет. Значительно более популярным стал метод двухэтапной реконструкции, разработанный Radovan [4] и популяризированный Maxwell [5], когда под большую грудную мышцу и фасциальные структуры помещался временный экспандер, заполняемый физраствором, а после растяжения и формирования адекватного по объему кармана этот экспандер подлежал замене на постоянный имплантат с силиконовым гелем. Этот метод зарекомендовал себя как технически несложный, позволяющий достичь хорошие эстетические результаты у пациенток с разным размером молочных желез при условии коррекции контралатеральной. Основным недостатком метода является необходимость в двух операционных вмешательствах, этапа заполнения экспандера, которые в совокупности существенно увеличивают время реабилитации

пациенток, а также трудности в создании естественно выглядящей инфрамаммарной складки.

На фоне накопленного опыта, совершенствования хирургической техники и исследований в области лечения РМЖ в середине 2000-х гг. возникли условия для создания новых подходов к одномоментной реконструкции молочной железы, одним из которых является одномоментная реконструкция молочной железы постоянным имплантатом после подкожной мастэктомии [6].

Базовая концепция этого метода включает подкожную мастэктомию, при которой сохраняется вся кожа молочной железы, включая сосково-ареолярный комплекс. Критическими моментами является толщина кожного лоскута молочной железы с достижением задачи удаления железистой паренхимы молочной железы и сохранением его жизнеспособности. На современном этапе, когда используется как субпекторальное, так и препекторальное размещение имплантата, состояние мастэктомического лоскута определяет общий успех реконструкции, включая эстетические аспекты. В связи с этим важными факторами успеха являются методики выполнения подкожной мастэктомии острым путем с использованием предварительной гидропрепаровки или с применением современных низкоэнергетических генераторов, которые, обладая низкой температурой, не вызывают микротромбозов капилляров подкожной клетчатки и кожи. Интродооперационный контроль кровоснабжения лоскутов может успешно осуществляться при помощи технологий флюоресцентной визуализации кровотока при введении индоцианина зеленого. Данный подход позволяет избежать некроза кожных лоскутов и потери имплантата за счет возможности визуализации очагов критической ишемии и изменения операционной тактики путем установки тканевого экспандера вместо планируемой реконструкции постоянным имплантатом [7].

Различные хирургические доступы применяются при выполнении подкожной мастэктомии в зависимости от предпочтения хирурга и локализации опухоли. Исследования частоты некрозов сосково-ареолярного комплекса показывают, что менее высоким риском такого осложнения обладают радиальные разрезы и доступы в области инфрамаммарной складки, а параареолярные – значительно более высоким [8].

Онкологические аспекты подкожной мастэктомии активно обсуждались в конце первой декады 2000-х гг. Совершенно очевидно, что в сравнении с радикальной мастэктомией подкожная мастэктомия ведет к значительно большему количеству резидуальной ткани, оставляемой в области кожных лоскутов. Наличие этой ткани теоретически увеличивает риск локального рецидива как в области сохраняемого сосково-ареолярного комплекса, так и в других зонах кожного лоскута. Тем не менее проведенные сравнительные исследования убедительно демонстрируют низкую частоту рецидивов в области

сосково-ареолярного комплекса при отборе пациентов по нескольким критериям. Это пациенты с инвазивным раком молочной железы I–II стадий или DCIS с размером опухоли до 5 см, с расположением опухоли не ближе 2 см от сосково-ареолярного комплекса. Также исследователи отмечают относительное увеличение риска рецидива при опухолях с отсутствием экспрессии рецепторов к гормонам и гиперэкспрессией HER2/neu [9].

Значительным прорывом в реализации этой идеи стало изобретение и внедрение новых методик, которые позволили расширить область субпекторального кармана, куда помещается имплантат. Они включают формирование единого субпекторально-фасциального кармана при малом размере молочных желез или ротационных мышечно-фасциальных лоскутов. Данный подход позволяет укрыть имплантат хорошо васкуляризованными собственными тканями без значительного повреждения донорских зон (рис. 1).

Другое направление – это применение различных алломатериалов, наиболее популярным из которых является ацеллюлярный дермальный матрикс (АДМ), который был внедрен в клиническую практику с 1994 г. с целью замещения отсутствующих мягких тканей [10]. Он представляет собой пластину экстрацеллюлярного матрикса с удаленной клеточной и антигенной структурой, созданного из кожи человека или животных. То есть он представляет собой основу для репопуляции собственных клеток пациента и васкуляризации в дальнейшем. В реконструкции молочной железы АДМ впервые был использован в 2005 г. Breuning в комбинации с постоянным имплантатом [11].

Спустя короткое время много авторов, включая Salzberg [12] и Spear [13], доложили позитивный опыт использования этого материала и значительное улучшение эстетических результатов реконструкции, после чего популярность этой комбинации стала набирать обороты не только в США, но и во всем мире. В связи с теоретически высокой биосовместимостью в сравнении с синтетическими материалами главной надеждой использования АДМ было снижение частоты развития капсулярной контрактуры в условиях проведенной лучевой терапии. Однако на сегодняшний день нет убедительных данных

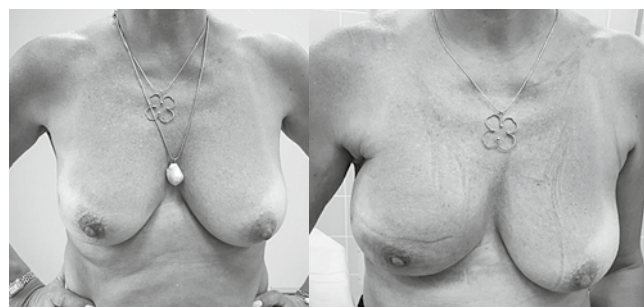


Рисунок 1. Результаты подкожной мастэктомии с одномоментной реконструкцией имплантатом с формированием мышечно-фасциального кармана из большой грудной мышцы и ротационного лоскута. (Наблюдение Е. Л. Кирилловой)

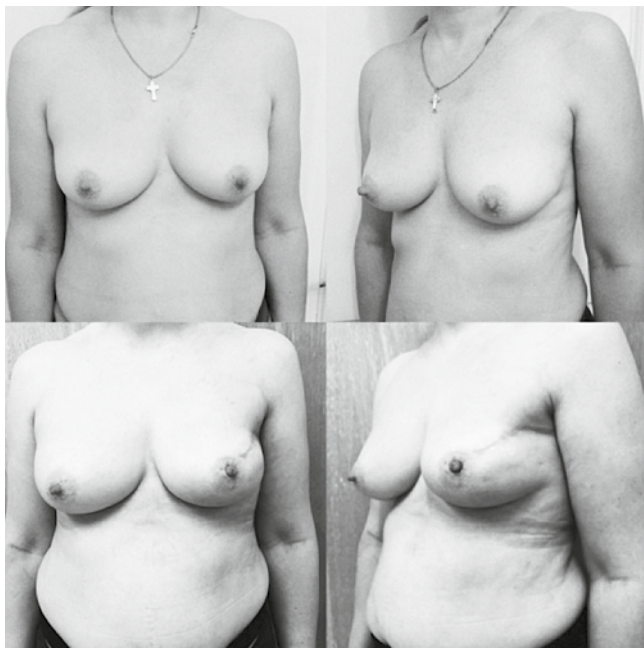


Рисунок 2. Результаты подкожной мастэктомии слева с одномоментной реконструкцией постоянным силиконовым имплантатом и сетчатым имплантатом Tiloor Bra®. (Наблюдение С. Е. Малыгина)

о наличии подобных протективных свойств у АДМ, в то же время практически все исследователи отмечают высокую частоту сером среди этих пациентов [14].

Это, наряду с высокой стоимостью материала, существенно снизило популярность данной методики в Европе, где медицинские страховые компании в некоторых странах сочли экономически нецелесообразным применение АДМ в одномоментной реконструкции молочной железы, а в Италии он вообще был запрещен из-за этических аспектов.

Альтернативой АДМ могут быть различные сетчатые имплантаты, которые выполнены из рассасывающихся или нерассасывающихся материалов и способны нести ту же барьерную функцию, что и АДМ, однако обладают существенно более низкой стоимостью. Dietrich et al. в 2013 г. опубликовали данные мультицентрового исследования [15] с результатами использования полипропиленовой сетки с титановым покрытием (Tiloor Bra®, Pfm Medical, Германия), где продемонстрировали результаты, сопоставимые с использованием АДМ (рис. 2).

Параллельно выходили работы об использовании рассасывающегося сетчатого имплантата из полиглактина 910 (Vicryl® Ethicon Inc., США) [16, 17], которые также продемонстрировали эффективность и низкую частоту осложнений. Тем не менее быстрая резорбция этого материала не позволила этой методике приобрести значительную популярность. Определенные надежды возлагаются на сетчатые имплантаты с длительным сроком резорбции. Одним из таких является TIGR Matrix, синтетическая сетка с периодом полного рассасывания 36 месяцев. Опыт ее использования со средним периодом наблюдения 12 месяцев

поделился Pompei et al. в публикации 2018 г., где отметил низкое число сером и общее число осложнений [18].

Таким образом, в настоящее время существуют различные материалы для эффективного использования в практике одномоментной реконструкции имплантатом, хотя сравнительные исследования эффективности АДМ и синтетических материалов не проводились.

Все описанные выше методики подразумевают частичное субпекторальное помещение имплантата с закрытием алломатериалом лишь ниже-латеральной части имплантата, и недостатки этой методики заключаются в не слишком натуральном виде реконструированной молочной железы, требующей в большом числе случаев аугментации контралатеральной молочной железы для достижения симметрии, возникновения анимационной деформации при сокращении большой грудной мышцы, а также болезненные ощущения, связанные с давлением имплантата на грудную стенку.

Современным трендом в одномоментной реконструкции молочной железы имплантатом является его препекторальное расположение, т. е. на большой грудной мышце. Важными условиями успешного использования этой методики является хорошее состояние кожных лоскутов молочной железы с адекватным количеством подкожно-жировой клетчатки, создание дополнительного покрытия между силиконовым имплантатом в виде АДМ или синтетического сетчатого имплантата и окружающими тканями и липофилинг для уменьшения визуализации неровностей на поверхности имплантата.

Предварительные результаты показывают, что при соблюдении этих условий препекторальная позиция не отличается от субпекторальной по частоте основных осложнений, связанных с реконструкцией имплантатами [19].

Важным аспектом методики является влияние лучевой терапии на частоту осложнений и результаты подкожной мастэктомии с одноэтапной реконструкцией имплантатом.

В настоящее время не существует консенсуса, какие факторы при выполнении подкожной мастэктомии или даже кожесохраняющей мастэктомии являются показанием для (АЛТ) [20].

Вне сомнения очевидно, что АЛТ после мастэктомии снижает не только частоту рецидивов у пациентов с наличием плохих прогностических факторов, но и улучшает показатели общей выживаемости. В большей степени это касается опухолей размера 5 см и больше, наличием выраженного метастатического поражения лимфоузлов и лимфоваскулярной инвазии. По-прежнему остается нерешенным вопрос о целесообразности проведения АЛТ после мастэктомии у пациентов с метастазами в аксиллярные лимфоузлы в количестве менее четырех с отсутствием дополнительных неблагоприятных факторов. На фоне отсутствия необходимости в аксиллярной диссекции даже у пациентов с одним позитивным сторожевым лимфоузлом (СЛУ) и успехов системной лекарствен-

ной терапии РМЖ существует необходимость отбора пациентов, у которых АЛТ после подкожной мастэктомии может принести пользу.

В связи с более высокой частотой осложнений одномоментная реконструкция молочной железы имплантатом при необходимости проведения адъювантной лучевой терапии (АЛТ) может быть заменена на другой вид реконструкции с добавлением собственных тканей, например лоскута на широчайшей мышце спины или свободного лоскута без имплантата, или вообще отменена в пользу отсроченной, так как облучение собственных тканей также увеличивает риск неблагоприятных результатов.

Несмотря на это, с середины 2000-х гг. существует устойчивая тенденция увеличения числа одномоментных реконструкций, продолжающаяся по настоящее время. В анализе, основанном на данных NCDB (Национального канцеррегистра США), включавшем данные о 752378 пациентах с РМЖ, было отмечено увеличение пропорции реконструкций у пациентов, получавших АДЛ, с 13% в 2004 г. до 31% в 2013 г. [21].

Исследование тенденций методов реконструкции выявило увеличение общего числа реконструкций собственных тканей за этот период с большим увеличением числа в группе облученных пациентов. В то время как частота реконструкция имплантатами возросла в три раза в обеих группах. Авторы делают вывод, что в настоящее время не существует тенденции в выборе метода реконструкции в зависимости от планируемой АЛТ. Это можно объяснить тем, что современные подходы к методикам лучевой терапии и решения в реконструкции имплантатами привели к снижению частоты осложнений. По-видимому, в ближайшее время это будет предметом новых исследований.

В публикациях двух последних лет сформировался тренд, указывающий на снижение частоты таких осложне-

ний, как капсулярная контрактура при препекторальном расположении имплантата в комбинации с АДМ и/или де-эпителизированным кожным лоскутом. Так, Nahabedian и Coscivolo конце 2017 г. в небольшой серии пациентов указывают на возможность препекторального расположения экспандера в условиях лучевой терапии [22].

Уже в этом году в исследовании Sinnot et al. [23], сравнивавшем эффекты лучевой терапии при субпекторальном и препекторальном расположении имплантатов при облучении и без него, было отмечено, что препекторальное расположение имплантатов в три раза снижало развитие частоты капсулярной контрактуры III–IV степени по Baker при одномоментной реконструкции молочной железы. Тем не менее для того, чтобы выделить это как независимый фактор, необходимы исследования с другим дизайном.

На современном этапе реконструкция все больше интегрируется в мультидисциплинарный подход к лечению рака молочной железы. Стремление повысить качество жизни пациенток с этим заболеванием наряду с достижениями в лечении заставляет изменить консервативную философию агрессивных хирургических вмешательств. Сравнительные исследования достаточно быстро позволяют продвигать инновационные решения, которые создаются профессиональными сообществами, однако алгоритмы и национальные стандарты должны базироваться на принципах доказательной медицины. Организация и проведение проспективных мультицентровых исследований в рамках взаимодействия между центрами, занимающимися внедрением прогрессивных методик реконструктивных вмешательств при раке молочной железы, позволят ответить на вопросы, поставленные в этом обзоре, и определить их роль и значение в комплексном подходе к лечению этого заболевания.

Литература • References

1. Малыгин С. Е. Мастэктомия: рождение, эволюция и современное значение в лечении и профилактике рака молочной железы. Злокачественные опухоли. 2015; (4):3–13.
2. Laronga C, Smith P Nipple-sparing mastectomy: an oncologic and cosmetic perspective. Surg Oncol Clin N Am. 2014 Jul; 23(3):549–66.
3. Fredericks S A 10-year experience with subcutaneous mastectomy. Clin Plast Surg. 1975 Jul; 2(3):347–57.
4. Radovan C Breast reconstruction after mastectomy using the temporary expander. Plast Reconstr Surg. 1982 Feb; 69(2):195–208.
5. Maxwell GP, Falcone PA Eighty-four consecutive breast reconstructions using a textured silicone tissue expander. Plast Reconstr Surg. 1992 Jun; 89(6):1022–34.
6. Salzberg CA. Plast Reconstr Surg. 2012 Nov; 130(5 Suppl 2):95S–103.
7. de Vita R, Buccheri EM Nipple sparing mastectomy and direct to implant breast reconstruction, validation of the safe procedure through the use of laser assisted indocyanine green fluorescent angiography. Gland Surg. 2018 Jun; 7(3):258–266.
8. Colwell AS, Tessler O, Lin AM, Liao E, Winograd J, Cetrulo CL, Tang R, Smith BL, Austen WG Jr. Breast reconstruction following nipple-sparing mastectomy: predictors of complications, reconstruction outcomes, and 5-year trends. Plast Reconstr Surg. 2014 Mar; 133(3):496–506.

9. Headon HL, Kasem A, Mokbel K. The Oncological Safety of Nipple-Sparing Mastectomy: A Systematic Review of the Literature with a Pooled Analysis of 12,358 Procedures. *Arch Plast Surg*. 2016 Jul; 43(4):328–38.
10. Wainwright DJ. Use of an acellular allograft dermal matrix (AlloDerm) in the management of full-thickness burns. *Burns*. 1995 Jun. 21(4):243–8.
11. Breuing KH, Warren SM. Immediate bilateral breast reconstruction with implants and inferolateral AlloDerm slings. *Ann Plast Surg*. 2005 Sep. 55(3):232–9.
12. Salzberg CA. Nonexpansive immediate breast reconstruction using human acellular tissue matrix graft (AlloDerm). *Ann Plast Surg*. 2006 Jul. 57(1):1–5.
13. Spear SL, Parikh PM, Reisin E, Menon NG. Acellular dermis-assisted breast reconstruction. *Aesthetic Plast Surg*. 2008 May. 32(3):418–25.
14. Hunsicker LM, Ashikari AY, Berry C, Koch RM, Salzberg CA Short-Term Complications Associated With Acellular Dermal Matrix-Assisted Direct-to-Implant Breast Reconstruction. *Ann Plast Surg*. 2017 Jan; 78(1):35–40.
15. Dieterich M, Paepke S, Zwiefel K, Dieterich H, Blohmer J, Faridi A, Klein E, Gerber B, Nestle-Kraemling C. Implant-based breast reconstruction using a titanium-coated polypropylene mesh (TiLOOP Bra): a multicenter study of 231 cases. *Plast Reconstr Surg*. 2013 Jul; 132(1).
16. H.D. Loustau, H.F. Mayer, M. Sarabayrouse. Immediate prosthetic breast reconstruction: the ensured subpectoral pocket (ESP). *J Plast Reconstr Aesthet Surg*, 60 (2007), pp. 1233–1238.
17. Haynes DF, Kreithen JC Vicryl mesh in expander/implant breast reconstruction: long-term follow-up in 38 patients.
18. Pompei S, Evangelidou D, Arelli F, Ferrante G. The Use of TIGR Matrix in Breast Aesthetic and Reconstructive Surgery: Is a Resorbable Synthetic Mesh a Viable Alternative to Acellular Dermal Matrices? *Clin Plast Surg*. 2018 Jan; 45(1):65–73.
19. Baker BG, Irri R, MacCallum V, Chattopadhyay R, Murphy J, Harvey JR. A Prospective Comparison of Short-Term Outcomes of Subpectoral and Prepectoral Strattice-Based Immediate Breast Reconstruction. *Plast Reconstr Surg*. 2018 May; 141(5): 1077–1084.
20. Marta GN, Poortmans P, de Barros AC et al. Multidisciplinary international survey of post-operative radiation therapy practices after nipple-sparing or skin-sparing mastectomy. *Eur J Surg Oncol*. 2017 Nov; 43(11):2036–2043.
21. Razdan SN, Cordeiro PG, Albornoz CR. National Breast Reconstruction Utilization in the Setting of Postmastectomy Radiotherapy. *J Reconstr Microsurg*. 2017 Jun; 33(5):312–317.
22. Nahabedian MY, Cocilovo C. Two-Stage Prosthetic Breast Reconstruction: A Comparison Between Prepectoral and Partial Subpectoral Techniques. *Plast Reconstr Surg*. 2017 Dec; 140(6S Prepectoral Breast Reconstruction): 22S–30S.
23. Sinnott CJ, Persing SM, Pronovost M. Impact of Postmastectomy Radiation Therapy in Prepectoral Versus Subpectoral Implant-Based Breast Reconstruction. *Ann Surg Oncol*. 2018 Oct; 25(10):2899–2908.

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-22-26

Цитирование: Криворотко П. В., Зернов К. Ю., Дашян Г. А., Новиков С. Н., Жильцова Е. К., Комяхов А. В. и др. Место и время лучевой терапии у больных раком молочной железы после реконструктивных операций // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:22-26

Место и время лучевой терапии у больных раком молочной железы после реконструктивных операций

П. В. Криворотко^{1,2}, К. Ю. Зернов¹, Г. А. Дашян¹, С. Н. Новиков¹, Е. К. Жильцова¹, А. В. Комяхов¹, Т. Т. Табагуа¹, С. С. Ерещенко¹, А. С. Емельянов¹, Р. С. Песоцкий¹, Л. П. Гиглаева¹, С. В. Канаев¹, В. Ф. Семиглазов¹

¹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Для корреспонденции: shipmeback@gmail.com

Резюме: Рак молочной железы занимает лидирующую позицию среди злокачественных новообразований у женского населения как в России, так и в большинстве стран мира. По данным статистики в 2016 г. в Российской Федерации зарегистрировано 68205 новых случаев рака молочной железы, при этом 24,7% приходится на I стадию заболевания, 45% – на II, т. е. на ранние формы заболевания. Выживаемость больных с I стадией достигает 100%, больных со II стадией – 95%. Лучевая терапия и хирургический этап лечения во многих случаях является основной составляющей комплексной терапии. С каждым годом частота реконструкций молочной железы при хирургическом этапе лечения увеличивается примерно на 3%. Проведение адъювантной ЛТ и ХТ улучшает показатели выживаемости, но при этом может негативно повлиять на окончательный результат реконструкции молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, реконструкция молочной железы, онкопластические и реконструктивно-пластические операции

В последнее время процесс лечения больных раком молочной железы стал мультидисциплинарным. Благодаря мультидисциплинарному подходу в лечении рака молочной железы появилась возможность определения сроков и этапов терапии. В определенных подгруппах пациентов проведение адъювантной лучевой терапии доказано снижает риск местного рецидива, что делает данный вид лечения необходимым для обеспечения онкологической безопасности.

Как известно, проведение адъювантной ЛТ и ХТ улучшает показатели выживаемости, но при этом может негативно повлиять на реконструкцию молочной железы. Существует два основных вида реконструкции молочной железы: с использованием имплантатов (эндопротезы, различные сетки, матриксы) или с использованием аутологичных тканей. Реконструкция молочной железы может быть одноэтапной (мастэктомия → имплант) и двухэтапной (мастэктомия → экспандер → имплант).

Для оценки влияния лучевой терапии и структуры осложнений Ricci J. A. и соавторы провели метаанализ исследований, в которых изучались больные с реконструкцией имплантатами и с реконструкцией аутологичными тканями [1]. Как показал анализ, при реконструкции имплантатами и проведении ЛТ повышается частота инфекционных осложнений, капсулярных контрактур, протру-

зий эндопротеза и частота хирургических вмешательств, заканчивающихся удалением эндопротеза. В группе с реконструкцией аутологичными тканями ЛТ повышала частоту фиброза аутологичной ткани, что могло приводить к потере формы реконструированной молочной железы, потере объема и некрозу тканей. По данным опросников, пациенты, перенесшие ЛТ, отмечали низкую удовлетворенность эстетическим результатом и, как следствие, снижение качества жизни.

Частота осложнений после ЛТ зависит от многих факторов, таких как доза, длительность лечения, время начала ЛТ до и после реконструкции, метод реконструкции и др.

На сегодняшний день многие центры пытаются разрабатывать алгоритмы, способные снизить риски осложнений после ЛТ. Наиболее популярными алгоритмами являются схемы, предложенные MD ANDERSON CANCER CENTER и MSKCC (рис. 1, 2).

Для метаанализа Ricci J. A. и соавторы изучили статьи, опубликованные в PubMed с 2011 по 2018 г. [1]. Критериями включения в метаанализ были: лучевая терапия до и после реконструкции с помощью эндопротеза и с помощью аутологичных тканей. Все статьи, вошедшие в метаанализ, регистрировали контрактуры только 3–4 стадии по Baker.

В метаанализ Ricci J. A. было включено 20 статей. При этом 80% из них имели доказательную базу 3-го

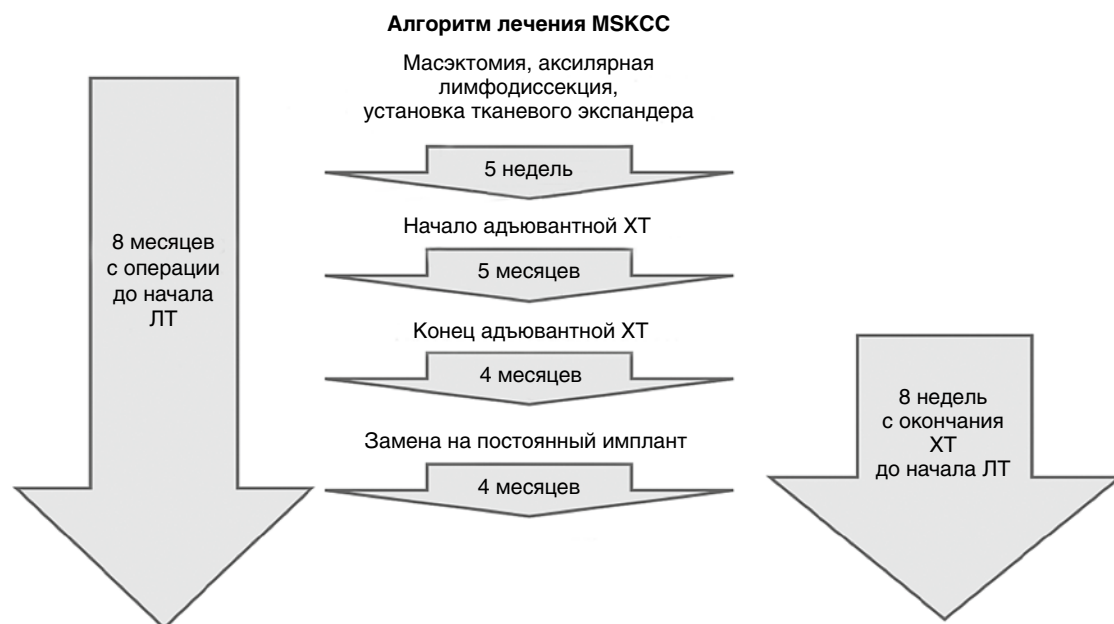


Рисунок 1. Алгоритм Memorial Sloan-Kettering Cancer Center для лучевой терапии с реконструкцией молочной железы экспандером/имплантатом



Рисунок 2. Алгоритм MD ANDERSON Cancer Center для лучевой терапии с реконструкцией молочной железы экспандером/имплантатом

уровня [1]. В этих 20 статьях изучались 2 348 пациентов, которые и были включены в анализ. Медиана наблюдения составила 34,5 мес. (73,5–14,5). Всего 12 исследований предоставили данные о времени замены экспандера на имплант, что в среднем составило 10,1 мес. Пациенты были распределены следующим образом: 1 479 пациента, получивших адъювантную ЛТ на экспандер, и 869 па-

циентов с ЛТ после установки импланта. Средняя частота осложнений составила 17,6 %. Осложнения при реконструкции молочной железы экспандером возникали чаще, нежели чем при реконструкции молочной железы имплантатом (20% vs 13,4%, $p=0,005$). Капсулярная контрактура (Baker grade III/IV) возникала реже при экспандере, чем при импланте (24,5% vs 49,4%). Anker C.J. и со-

авторы объяснили причину более частого возникновения капсулярной контрактуры при реконструкции молочной железы имплантатом [2]. Лучевое воздействие на ткани, как правило, носит травмирующий характер и протекает в две фазы – острую и хроническую. Острая фаза характеризуется воспалительной реакцией, которая может приводить к отеку, эритеме, десквамации или изъязвлению. Лучевой эпидермит возникает у 95% пациентов, получающих лучевую терапию [3]. Хроническая форма характеризуется постлучевым фиброзом, влияющим на кожу и подкожно-жировую клетчатку, что проявляется в виде втяжений, потери пигмента, появления уплотнений. В исследованиях Anker C.J. и Coles C.E. сообщается о следующих осложнениях: хроническая боль или судороги в области плеча, грудной клетки и шеи [2, 4]. Интересные данные приводятся в исследованиях Coles C.E. и Ryan J.L., где оценивалась продолжительность терапии постлучевых симптомов [4, 5]. Среднее время исчезновения постлучевых симптомов средней или тяжелой степени составило 3,2 года, а проявления телеангиэктазий разрешились в среднем за 4,7 года.

Криворотько П.В. и соавторы в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова провели анализ развития осложнений реконструктивно-пластических операций на фоне лучевой терапии [6]. В период с января 2016 по декабрь 2017 г. в исследование было включено 710 больных с морфологически подтвержденным раком молочной железы (РМЖ), которым выполнили онкопластические и реконструктивно-пластические операции. Средний возраст пациентов составил 41,6 лет. Послеоперационные осложнения наблюдались у 45 пациентов (6,3%, N=710) и включали в себя: протрузию эндопротеза (12 пациентов, 1,6%), ротацию эндопротеза (2 пациента, 0,28%), краевой некроз лоскута (3 пациента, 0,42%) (рис. 1), дефект эндопротеза (3 пациента, 0,42%), контрактуру (1 пациент, 0,14%), некроз сосково-ареолярного комплекса (2 пациента, 0,28%), а также длительную (более трех недель) лимфорею (22 пациента, 3,1%).

Как известно, лучевая терапия может привести к истончению кожно-жирового лоскута, при этом изначальная толщина зависит от индекса массы тела (ИМТ) пациента и техники выполнения мастэктомии. Следствием истонченности кожи является повышение риска протрузии. Второй этап реконструкции после ЛТ заранее скомпрометирован, так как имеются постлучевые изменения тканей, которые не всегда позволяют «адекватно» выполнить второй этап реконструкции. Только в исследованиях Lentz R. сравнивался эстетический результат в зависимости от времени до замены экспандера на имплантат [7]. В группе с большим временным интервалом до замены экспандера на имплантат (более 6 мес.) отмечалась меньшая частота неудачи при 2-м этапе, чем в группе с меньшим интервалом – 3,4 мес. (7,7% против 22,4%). Примечательно, что в большинстве статей отсутствует информация о том,

была ли эта одна команда хирургов и радиологов. По нашему мнению, это может иметь не последнее значение в развитии осложнений. Во всех исследованиях, которые оценивали степени контрактур, не проводилась профилактика по протоколу Serra-Renom [8, 9], который позволяет снизить частоту возникновения капсулярных контрактур.

Протокол профилактики по Serra-Renom состоит из двух пунктов:

- 1) установка экспандера и липофилинг верхних квадрантов через год после мастэктомии;
- 2) установка имплантата и липофилинг области вокруг эндопротеза, нижних и латеральных квадрантов.

В многоцентровом исследовании Katherine B. Santosa, проведенном в 11 центрах с участием 57 пластических хирургов с февраля 2012 по декабрь 2015 г., не было найдено различий в структуре и частоте осложнений, которые могут привести к потере эндопротеза в группах пациентов, получивших лучевую терапию на экспандер, и группой пациентов, получивших лучевую терапию на имплант [10]. Стоит отметить, что в этом исследовании учитывались такие важные параметры, как ИМТ, курение, раса, наличие сахарного диабета. Самым частым осложнением была хирургическая инфекция – 14,7% (у 22 пациентов из 150).

В статическом анализе многоцентрового исследования Ribuffo D. была изучена возможная частота возникновения инфекции у пациентов с проведенной лучевой терапией до или после мастэктомии [9, 11]. Для снижения риска инфекционных осложнений исследователи применяли алгоритм Cordeiro (рис. 3).

В последнее время во многих статьях начали публиковать данные о лучшем эстетическом результате после лучевой терапии при реконструкции имплантатом с укрытием ацеллюлярным дермальным матриксом (ADM) [12]. Но эти данные противоречивы, так как в статье Garcia Jr. O. и соавт. приводят данные о повышенном риске осложнений при лучевой терапии после использования ADM для укрытия экспандера/имплантата [13]. К сожалению, ADM не имеет сертификации в РФ, поэтому у нас нет достаточных данных для собственного вывода.

Отдельного внимания заслуживают публикации, где пациентам с имплантатами проводят липофилинг до или после лучевой терапии для улучшения эстетического результата [14, 15].

Наиболее интересный метод липофилинга описывается в книге Shiffman M.A. [9] в 31-й главе (с. 361), составленной Diego Ribuffo, Metteo Atzeni, Francesco Serratore, где они описывают липофилинг в качестве «защиты» от протрузий при лучевой терапии после реконструкции имплантом/экспандером. Липофилинг также активно пропагандирует Rigotti G. [16] для снижения риска протрузий на экспандере при лучевой терапии, и как отмечает автор, липофилинг в дополнение к протоколу MSKCC достоверно снижает осложнения при лучевой терапии после реконструкции. Липофилинг позволяет создать еще одну

Заключение

Лучевая терапия является важным компонентом в комплексном лечении рака молочной железы, но связана с высокой частотой возникновения осложнений при реконструктивных операциях [17]. Поэтому следует надлежащим образом консультировать пациентов о возможности этих потенциальных осложнений, с тем чтобы они могли принимать обоснованные решения.

В настоящее время нет четких рекомендаций по поводу того, когда следует менять тканевой экспандер на постоянный имплантат. Однако наполнение экспандера во время химиотерапии и замену на постоянный имплантат до начала ЛТ связывают

с значительным снижением количества осложнений и улучшением эстетического результата, чем при установке имплантата после ЛТ.

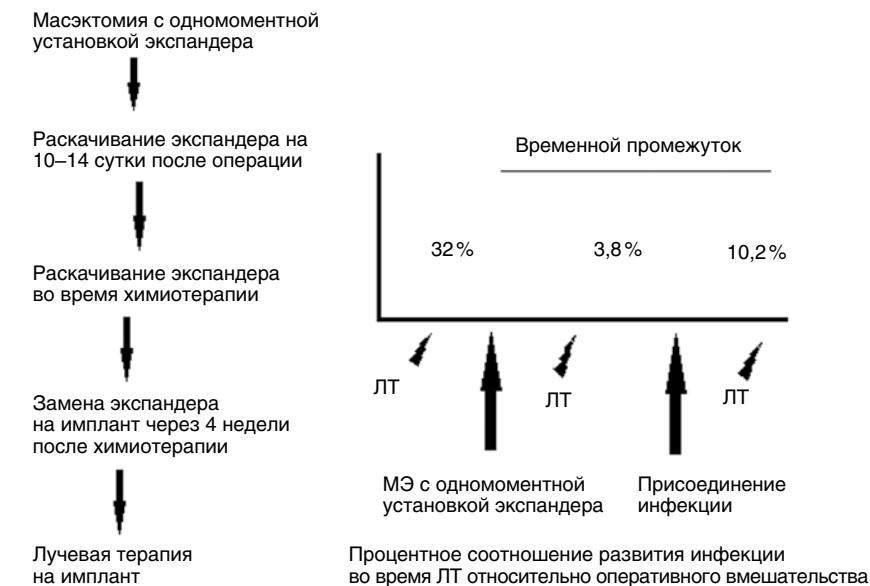


Рисунок 3. Алгоритм Cordeiro

капсулу вокруг имплантата, состоящую из жировой ткани. При воздействии лучевой терапии на пересаженную жировую клетчатку она уплотняется и становится полноценной капсулой, которая успешно нивелирует давление изнутри на кожно-жировую лоскут [9].

Литература • References

1. Ricci J. A. et al. A meta-analysis of implant-based breast reconstruction and timing of adjuvant radiation therapy. *J. Surgical Research*. 2017. Vol. 218. P. 108–116.
2. Anker C. J. et al. The effect of radiation on complication rates and patient satisfaction in breast reconstruction using temporary tissue expanders and permanent implants. *The Breast J.* 2015. Vol. 21. No. 3. P. 233–240.
3. Salvo N. et al. Prophylaxis and management of acute radiation-induced skin reactions: a systematic review of the literature. *Current Oncology*. 2010. Vol. 17. No. 4. P. 94.
4. Coles C. E. et al. Reduction of radiotherapy-induced late complications in early breast cancer: the role of intensity-modulated radiation therapy and partial breast irradiation: part II-radiotherapy strategies to reduce radiation-induced late effects. *Clinical oncology*. 2005. Vol. 17. No. 2. P. 98–110.
5. Ryan J. L. Ionizing radiation: the good, the bad, and the ugly. *J. Investigative Dermatology*. 2012. Vol. 132. No. 3. P. 985–993.
6. Криворотько П. В., Зернов К. Ю., Дашян Г. А., Комяхов А. В. и др. Влияние системной и лучевой терапии на осложнения при онкопластической хирургии рака молочной железы. *Вопросы онкологии*. 2018. Т. 64. №3. С. 298–302.
7. Lentz R. et al. Radiation therapy and expander-implant breast reconstruction: an analysis of timing and comparison of complications. *Annals of Plastic Surgery*. 2013. Vol. 71. No. 3. P. 269–273.
8. Serra-Renom J. M., Munoz-Olmo J. L., Serra-Mestre J. M. Fat grafting in postmastectomy breast reconstruction with expanders and prostheses in patients who have received radiotherapy: formation of new subcutaneous tissue. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2010. Vol. 125. No. 1. P. 12–18.
9. Shiffman M. A. (ed.). *Breast Reconstruction: Art, Science, and New Clinical Techniques*. Springer, 2015.
10. Santosa K. B. et al. Postmastectomy radiation therapy and two-stage implant-based breast reconstruction: is there a better time to irradiate? *Plastic and reconstructive surgery*. 2016. Vol. 138. No. 4. P. 761–769.
11. Ribuffo D., Atzeni M. Protective lipofilling allows immediate expander-implant reconstruction in the setting of postoperative radiotherapy. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2013. Vol. 131. No. 5. P. 848e–849e.
12. Jansen L. A., Macadam S. A. The use of AlloDerm in postmastectomy alloplastic breast reconstruction: part I. A systematic review. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2011. Vol. 127. No. 6. P. 2232–2244.

13. Garcia Jr O., Scott J.R. Analysis of acellular dermal matrix integration and revascularization following tissue expander breast reconstruction in a clinically relevant large-animal model. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2013. Vol. 131. No. 5. P. 741e–751e.
14. Sullivan S. R. et al. True incidence of all complications following immediate and delayed breast reconstruction. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2008. Vol. 122. No. 1. P. 19–28.
15. Jhaveri J. D. et al. Clinical outcomes of postmastectomy radiation therapy after immediate breast reconstruction. *International J. Radiation: Oncology –Biology – Physics*. 2008. Vol. 72. No. 3. P. 859–865.
16. Rigotti G. et al. Clinical treatment of radiotherapy tissue damage by lipoaspirate transplant: a healing process mediated by adipose-derived adult stem cells. *Plastic and Reconstructive Surgery*. 2007. Vol. 119. Vol. 5. P. 1409–1422.
17. See M. S. F., Farhadi J. Radiation Therapy and Immediate Breast Reconstruction: Novel Approaches and Evidence Base for Radiation Effects on the Reconstructed Breast. *Clinics in Plastic Surgery*. 2017.
18. Bentzen S. M., Thames H. D., Overgaard M. Latent-time estimation for late cutaneous and subcutaneous radiation reactions in a single-follow-up clinical study. *Radiotherapy and Oncology*. 1989. Vol. 15. No. 3. P. 267–274.
19. Agha R. et al. Use of autologous fat grafting for reconstruction post-mastectomy and breast conserving surgery: A systematic review and meta-analysis. *International J. Surgery*. 2014. Vol. 12. P. S16.
20. Missana M. C. et al. Autologous fat transfer in reconstructive breast surgery: indications, technique and results. *European J. Surgical Oncology (EJSO)*. 2007. Vol. 33. No. 6. C. 685–690.
21. Varghese J. et al. Systematic review of patient factors affecting adipose stem cell viability and function: implications for regenerative therapy. *Stem Cell Research & Therapy*. 2017. Vol. 8. No. 1. P. 45.



Химиотерапия метастатического кастрационно-резистентного
рака предстательной железы (мКРРПЖ)

ДЕЙСТВУЙ СЕЙЧАС ПОКА ЕСТЬ ВРЕМЯ

ДЖЕВТАНА® ДОСТОВЕРНО СНИЖАЕТ
РИСК СМЕРТИ НА 30%^{1*}

Доказанная эффективность,
в том числе при резистентности к доцетакселу и ААТ^{1-3**}



ААТ – антиандрогенная терапия. 1. De Bono et al. Lancet. 2010; 367: 1147–1154. 2. Pezaro et al. European Urology 2014; 66 (3): 459–465. 3. Saad et al. Can Urol Assoc J. 2016; 10 (3-4): 102–109. * При применении в комбинации с преднизолоном у пациентов с метастатическим кастрат-резистентным раком предстательной железы и прогрессированием заболевания на фоне предшествующей терапии доцетакселом в сравнении с группой пациентов, получавших преднизолон в комбинации с митоксантроном. ** При назначении кабазитаксела пациентам с метастатическим кастрат-резистентным раком предстательной железы после прогрессирования заболевания на фоне доцетаксела и/или антиандрогенных препаратов

Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Джевтана®.

Регистрационный номер: ЛП-001500. Торговое название: ДЖЕВТАНА®. МНН: кабазитаксел. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий. Состав: В 1 флаконе с концентратом содержится действующее вещество: кабазитаксела ацетатный сольват (в пересчете на кабазитаксел) – 60,00 мг, вспомогательное вещество: полисорбат-80 (pH 3,5) – 1,56 г. Показания к применению: Метастатический кастрационно-резистентный рак предстательной железы у пациентов, ранее получавших химиотерапию с включением доцетаксела (в комбинации с преднизолоном). Противопоказания: указания анамнеза на тяжелые реакции гиперчувствительности на кабазитаксел или другие таксаны, или вспомогательные вещества препарата, (полисорбат-80); количество нейтрофилов в периферической крови <1500/мм³; тяжелая печеночная недостаточность (общий билирубин сыворотки крови > 3х ВПН); одновременное применение с вакциной против желтой лихорадки, а также с другими живыми ослабленными вакцинами; детский и подростковый возраст до 18 лет. Способ применения и дозы: Рекомендованная доза препарата Джевтана® составляет 25 мг/м² площади поверхности тела, которая вводится путем однократной внутривенной инфузии каждые 3 недели в комбинации с приемом внутрь преднизолона 10 мг ежедневно в течение всего периода лечения препаратом Джевтана®. Для уменьшения риска развития и тяжести реакций гиперчувствительности перед введением препарата Джевтана® проводится премедикация. Побочное действие: Очень часто встречающимися (> 10 %) нежелательными реакциями (НР) всех степеней тяжести были: анемия, лейкопения, нейтропения, тромбоцитопения, диарея, повышенная утомляемость, тошнота, рвота, запор, астения, абдоминальные боли, гематурия, боли в позвоночнике, артралгия, анорексия, периферическая нейропатия (включая периферическую сенсорную и моторную нейропатию), лихорадка, одышка, дисгевзия, кашель, алопеция. Часто встречающимися (> 5 %) НР > 3 степени тяжести при применении препарата Джевтана® были: нейтропения, лейкопения, анемия, фебрильная нейтропения, диарея, повышенная утомляемость и астения. Форма выпуска: концентрат для приготовления раствора для инфузий, 40 мг/мл (в комплекте с растворителем). Условия отпуска: отпускается по рецепту.

Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

Материал предназначен для специалистов здравоохранения

SARU.CAB.17.09.1367

Представительство АО «Санофи-авентис груп»

125009, Россия, Москва, ул. Тверская, дом 22. Телефон: +7 (495) 721-14-00

SANOFI GENZYME

Абраксан®

паклитаксел + альбумин

ОПРАВДЫВАЕТ ОЖИДАНИЯ

АБРАКСАН® (наб-паклитаксел)

значимо увеличивает общую выживаемость пациентов с метастатическим раком молочной железы во второй и последующих линиях терапии по сравнению со стандартным паклитакселом¹

Препарат Абраксан® обеспечивает улучшение следующих показателей в сравнении со стандартным паклитакселом^{1,2*}.

- ✓ медиана общей выживаемости увеличивается на **2,2 мес.***;
- ✓ снижение риска смерти на **27%**;
- ✓ медиана времени до прогрессирования увеличивается на **1,2 мес.****;
- ✓ частота общего ответа увеличивается **в 2 раза*****;
- ✓ накопление активного вещества в опухоли на **33%** выше.

* Данные представлены для одного из вариантов, полученных в ходе исследований в рамках проекта «Материалы для создания систем хранения энергии». ** Материалы с высокой удельной емкостью хранения (100 мАч/г) при 0,1С, при этом удельная мощность (0,67 Вт/г) = 0,026. *** Материалы с высокой удельной емкостью хранения (40 мАч/г) при 0,1С, при этом удельная мощность (0,67 Вт/г) = 0,131. **** Материалы с высокой удельной емкостью хранения (200 мАч/г) при 0,1С, при этом удельная мощность (0,67 Вт/г) = 0,262. ***** Материалы с высокой удельной емкостью хранения (100 мАч/г) при 0,1С, при этом удельная мощность (0,67 Вт/г) = 0,131.

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА АБРАКСАН®

[illegible]

Производители: Франция, США, Швейцария, Япония, Италия, Германия, Великобритания, Швеция, Испания, Португалия, Греция, Израиль, Южная Африка, Австралия, Новая Зеландия, Индия, Китай, Тайвань, Республика Корея, Филиппины, Малайзия, Сингапур, Таиланд, Вьетнам, Лаос, Камбоджа, Индонезия, Мьянма, Бангладеш, Пакистан, Афганистан, Иран, Ирак, Саудовская Аравия, ОАЭ, Йемен, Египет, Ливия, Алжир, Марокко, Тунис, Сирия, Турция, Армения, Грузия, Украина, Беларусь, Молдова, Румыния, Болгария, Сербия, Черногория, Хорватия, Словения, Венгрия, Польша, Чехия, Словакия, Эстония, Латвия, Литва, Беларусь, Казахстан, Кыргызстан, Таджикистан, Узбекистан, Туркменистан, Азербайджан, Армения, Грузия, Украина, Беларусь, Молдова, Румыния, Болгария, Сербия, Черногория, Хорватия, Словения, Венгрия, Польша, Чехия, Словакия, Эстония, Латвия, Литва.

Претензии потребителей направлять по адресу в России/представительство корпорации «Сиддха Петершима Холдингс Корпорация», Россия
125047, Москва, ул. 1-я Заульская-Ярская, д. 21, тел.: +7(495) 777-65-55, факс: +7(495) 713-05-38

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата «Абраксан» ЛСР-009047/10 от 23.08.2010.
МАТЕРИАЛ ДЛЯ СОЦИАЛИСТИЧЕСКОГО ЗАКЛЮЧЕНИЯ. ПОРЯДОК НАЗНАЧЕНИЯ ПРЕПАРАТА ОЗНАКОМИТЬСЯ С ПОЛНОЙ



SARU ARX 18 03 0350

© 2014 Celgene Corporation
Представительство корпорации
«Селджен Интернационал Холдингс Корпорейшн»
125047, Москва, ул. 1-я Тверская-Ямская, д. 21,
2-й этаж, B/C Four Winds Plaza.
Тел. +7 (495) 722-65-55

SANOFI

Представительство АО «Санофи-авентис груп» (Франция),
135009, Москва, ул. Тверская, д. 22. Тел.: +7 (495) 721-14-00, www.sanofi.ru

Абраксан®
паклитаксел + альбумин

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-29-36

Цитирование: Гиголаева Л. П., Бессонов А. А., Криворотько П. В., Дашян Г. А., Хаджиматова Ш. М. и др. Оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии у больных с местно-распространенным BRCA-ассоциированным раком молочной железы // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:29–36

Оценка эффективности неоадьювантной химиотерапии у больных с местно-распространенным BRCA-ассоциированным раком молочной железы

Л. П. Гиголаева^{1,2}, А. А. Бессонов¹, П. В. Криворотько^{1,2}, Г. А. Дашян¹, Ш. М. Хаджиматова¹, Е. К. Жильцова¹, А. В. Комяхов¹, Т. Т. Табагуа¹, С. С. Ерещенко¹, А. С. Емельянов¹, Р. С. Песоцкий¹, А. В. Комяхов¹, К. С. Николаев¹, Е. С. Труфанова¹, А. П. Соколенко¹, Е. Н. Имянитов¹, В. Ф. Семиглазов^{1,2}

¹ ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова», Санкт-Петербург, Россия

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова», Санкт-Петербург, Россия

Для корреспонденции: gigosha532@gmail.com

Резюме: Рак молочной железы (РМЖ) на протяжении многих лет сохраняет первое место в структуре онкологических заболеваний среди женщин. По данным Всемирной организации здравоохранения, ежегодно в мире регистрируется более 1 млн. 200 тыс. новых случаев рака молочной железы и около 0,5 млн смертей от этого заболевания. В России на его долю приходится 21,0% от общего числа впервые выявленных случаев злокачественных опухолей.

Существует ряд наследственных синдромов, при которых одним из клинических проявлений может явиться развитие рака молочной железы. Доля наследственного рака молочной железы составляет 5–10%, из них на BRCA-ассоциированный рак молочной железы приходится 45%. Интерес к генетически обусловленным формам рака молочной железы объясняется высоким уровнем заболеваемости данной патологией среди женского населения во многих странах мира.

В России исследования генов BRCA ведутся сравнительно недавно. Особенности спектра мутации сводятся к следующему: доминирующей мутацией является мутация BRCA15382insC. Она составляет до 90% всех мутаций гена BRCA1 у пациенток, проживающих на территории РФ. Сведения об эпидемиологии мутаций BRCA2 в России не столь велики.

У женщин – носителей мутации одного из аллелей гена BRCA1 риск развития рака молочной железы составляет около 75%, повышаясь с возрастом до 85–90%. При герминальных мутациях гена BRCA2 риск развития опухолей молочной железы составляет 65–95%.

Проведение неоадьювантных и адьювантных схем химиотерапии при наследственном РМЖ также остается темой для обсуждения. Рядом зарубежных исследователей отмечается высокая эффективность фармакологических препаратов, содержащих платину, препаратов антрациклинового ряда.

В ряде работ отмечена высокая чувствительность клеток опухоли с мутациями BRCA1/2 к митоксантрону, этопозиду, доксорубину, циклофосфамиду, в основе которой лежит усиление апоптоза клеток опухоли.

Цель исследования. Оценить эффективность различных схем неоадьювантной полихимиотерапии (НАПХТ) местнораспространенного РМЖ (T1N1–3, T2–4N0–3), ассоциированного с мутацией в гене BRCA.

Материалы и методы. С октября 2015 по 2018 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России проведено когортное проспективное исследование местнораспространенного РМЖ (T1N1–3, T2–4N0–3), ассоциированного с мутацией в гене BRCA.

В исследование включено 23 пациента. Пациенты имели возраст от 28 до 66 лет, медиана возраста составила 43 года, первый и третий квартили возраста были равны 38 и 48 лет соответственно.

В неоадьювантном режиме пациенткам проводилась химиотерапия по схеме FAC (5-Фторурацил 500 мг/м², Доксифуридин 50 мг/м², Циклофосфамид 500 мг/м²), последующая монокимиотерапия препаратом Карбоплатин AUC 2 (группа 1) или монокимиотерапия препаратом Паклитаксел 80 мг/м² (группа 2) с последующим хирургическим лечением в различном объеме (радикальные мастэктомии, органосохраняющие операции, реконструктивно-пластические операции).

Выводы. В отношении рецидивирования статистически значимых различий между группами выявлено не было, в том числе по причине незначительного количества зарегистрированных исходов и небольшой численности групп сравнения.

Ключевые слова: BRCA-мутация, трижды негативный рак молочной железы, наследственные синдромы

Введение

Продукты генов BRCA1 и BRCA2 крайне важны для активации и регуляции транскрипции факторов репарации ДНК, контроля клеточного цикла и дифференцировки [1]. В частности, белки – продукты генов BRCA1/2 играют ключевую роль в репарации двухцепочечных поломок методом гомологичной рекомбинации и поддержания стабильности ДНК [2]. Более 80% наследственного BRCA1-ассоциированного рака молочной железы является ТНПМЖ и/или базально-подобным раком молочной железы. Примерно 15% пациенток с ТНПМЖ являются носителями наследственной мутации BRCA [3–8]. Зачастую спорадический трижды негативный ПМЖ разделяет характерные черты опухолей с дефектами гомологической рекомбинации, это так называемый BRCA-подобный ПМЖ [9]. BRCA-подобный рак молочной железы может возникать в результате эпигенетической инактивации BRCA1 за счет метилиции промотора. Эти изменения ассоциированы с худшим прогнозом в аспекте безрецидивной и общей выживаемости после терапии антрациклинами или таксанами [10]. ПМЖ, ассоциированный с BRCA1-мутацией, а так же BRCA-подобные опухоли экспрессируют маркеры базального типа, относящие опухоли к базально-подобному типу 1. Такие опухоли характеризуются высокой чувствительностью к антрациклинам и таксанам [11,12,13]. Недавно были опубликованы результаты исследования POSH (Prospective study of Outcomes in Sporadic versus Hereditary breast cancer – проспективное исследование по сравнению результатов лечения спорадического и наследственного ПМЖ). Общая 10-летняя выживаемость носителей мутации BRCA составила 78%, в то время как у пациенток с аналогичными стадиями и биологическими подтипами, но без мутации – 69%. Оказалось, что носительство мутации оказывает положительное влияние на общую выживаемость [14]. Одной из возможных причин лучших показателей выживаемости среди носителей мутации BRCA может являться чрезвычайно высокая чувствительность к действию химиотерапевтических агентов [15].

Все больше данных как *in vitro*, так и *in vivo* исследований указывают на высокую чувствительность опухолей с мутацией BRCA1 к химиотерапевтическим агентам, вызывающим двухцепочечные поломки [16–19]. Примечательно, что при проведении анализа экспрессии уровня TOP2A и BRCA1 при TOP2A-позитивном и BRCA1-негативном подтипе частота достижения полного патоморфологического регресса pCR является самой высокой – 30% по сравнению с частотой полного регресса при других биологических подтипах (до 8%) [20]. На основании этого высказывается предположение, что как опухоли, ассоциированные с мутацией BRCA1, так и все базально-подобные опухоли демонстрируют высокую чувствительность к антрациклинам не только

из-за дисфункции BRCA1, но и из-за наличия фенотипа с высокой экспрессией TOP2A.

Трижды негативные опухоли с мутацией BRCA1 демонстрируют высокую чувствительность к неоадьювантной антрациклиновой химиотерапии [21–23]. В очень высоком проценте случаев достигается полный патоморфологический регресс [24, 25]. Вариабельность ответа, впрочем, может отражать различия в характеристиках пациенток, отобранных в небольших ретроспективных исследованиях, а не реальные различия в чувствительности ПМЖ, ассоциированного с мутациями BRCA1/2.

Чувствительность BRCA-ассоциированного ПМЖ к препаратам платины уже стала притчей во языцех. В исследовании TNT было продемонстрировано удвоение частоты объективного ответа при применении препаратов платины (в сравнении с доцетакселом) в качестве первой линии лечения у пациенток с BRCA-ассоциированным ПМЖ [28, 29]. Высокая эффективность платина-содержащей химиотерапии при BRCA-ассоциированном метастатическом ПМЖ была продемонстрирована и в других исследованиях [30]. В рамках исследования TBCR009 было продемонстрировано, что не только пациентки с мутацией BRCA 1/2, но и пациентки с метастатическим ПМЖ без BRCA-мутации с дефектами работы сигнального пути BRCA1/2 (потеря гетерозиготности, теломерный аллельный дисбаланс, крупные генетические перестановки) хорошо реагируют на терапию препаратами платины [30]. Напротив, в исследовании TNT не было отмечено повышения частоты ответов на лечение при применении препаратов платины у пациенток с ТНПМЖ и дефектом системы гомологичной рекомбинации [28]. Это различие в результатах крупных исследований указывает на необходимость дальнейшей разработки тестов на определение генетической нестабильности и подтверждения их клинической значимости.

Данные о высокой эффективности препаратов платины, полученные в результате исследования TNT, совпадают с результатами известных исследований эффективности неоадьювантной терапии с применением этих агентов [31]. Вместе с тем в более крупном исследовании GeparSixto пациентки с мутацией BRCA получали меньшую пользу от добавления к антрациклинам, таксанам и бевацизумабу препаратов платины в неоадьювантном режиме. Прирост увеличения частоты полных регрессов и улучшение показателя выживаемости без прогрессирования был выше у пациенток со спорадическим ТНПМЖ. Это может объясняться тем, что больные с BRCA-ассоциированным ПМЖ имеют очень высокую чувствительность и к стандартным схемам химиотерапии, поэтому добавление дополнительных агентов не может значительно улучшить результаты лечения.

Множественные *in vitro* исследования показали, что BRCA1-дефицитные опухоли являются относительно резистентными к терапии таксанами по сравнению

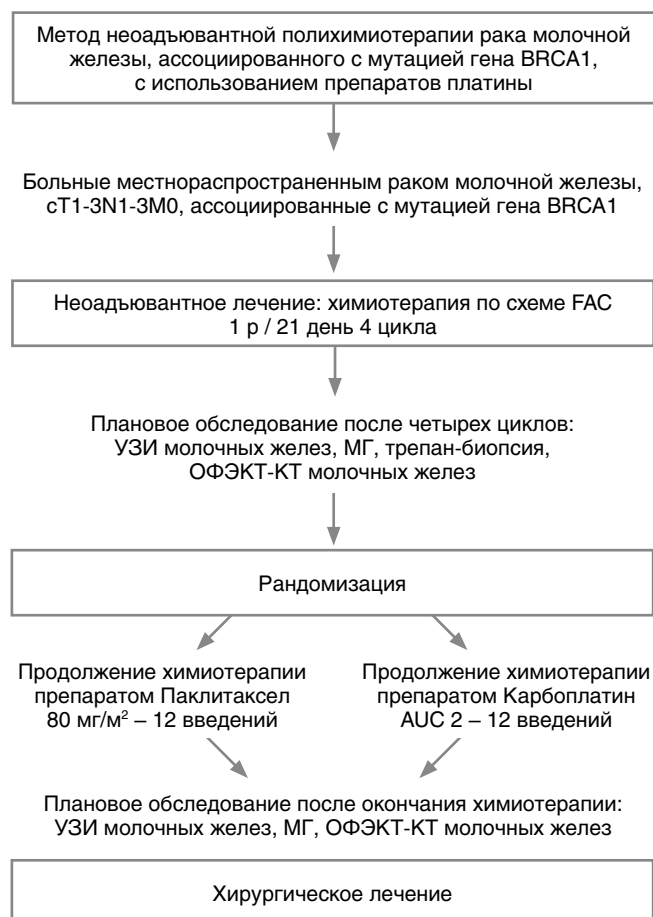
с опухолями без мутации BRCA1 [32, 33]. В соответствии с этими данными пациенты с носительством мутации BRCA1 с меньшей частотой демонстрируют ответ на неоадьювантное применение доцетаксела или паклитаксела по сравнению с пациентками без мутации BRCA1 [31, 34, 35]. При лечении метастатического РМЖ пациентки с мутацией BRCA1 демонстрировали худший ответ на химиотерапию с таксанами [36].

В связи с тем, что результаты исследования GeparSixto ставят под сомнение целесообразность рутинного добавления препаратов платины у носителей мутации BRCA из-за гематологической токсичности, а так же в связи с наличием данных о потенциально меньшей эффективности таксанов в НМИЦ онкологии было проведено проспективное исследование с прямым сравнением терапии таксанами и препаратами платины.

Цель исследования

Оценка эффективности различных схем неоадьювантной полихимиотерапии (НАПХТ) местнораспространенного РМЖ (T1N1-3, T2-4N0-3), ассоциированного с мутацией в гене BRCA.

Дизайн исследования



Материалы и методы

В когортное проспективное открытое исследование были включены 23 больных раком молочной железы, ассоциированным с мутацией гена BRCA1, наблюдавшихся в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России за 2015–2018 гг.

Все больные до начала терапии прошли комплексное обследование, включающее маммографию, УЗИ молочных желез с эластографией, маммолимфосцинтиграфию и трепан-биопсию с последующим гистологическим и иммуногистохимическим исследованием (ER, PR, AR, Ki67, HER2), анализ крови на BRCA-мутации, а также при позитивном статусе лимфатических узлов по данным инструментальных обследований выполнялась пункционная биопсия лимфатического узла с цитологическим исследованием.

В неоадьювантном режиме пациенткам проводилась химиотерапия по схеме FAC (5-Фторурацил 500 мг/м², Докорубин 50 мг/м², Циклофосфамид 500 мг/м²), последующая монокимиотерапия препаратом Карбоплатин AUC 2 (группа 1) или монокимиотерапия препаратом Паклитаксел 80 мг/м² (группа 2), последующее хирургическое лечение.

Очередные введения химиопрепаратов проводились при абсолютном числе нейтрофилов (АЧН) $\geq 1,5 \times 10$ в 9/л. При возникновении эпизода фебрильной нейтропении больные продолжали лечение всеми препаратами в прежних дозах после восстановления АЧН $\geq 1,5 \times 10$ в 9/л, но в дальнейшем профилактически получали препараты КСФ со второго дня № 3. При возникновении других видов токсичности 3–4 ст. (гиперферментемия, панцитопения) лечение откладывалось до регрессии симптомов до ≤ 1 ст.

В исследовании также проводилась инструментальная промежуточная оценка лечебного эффекта.

Пациенты имели возраст от 28 до 66 лет, медиана возраста составила 43 года, первый и третий квартили возраста были равны 38 и 48 лет соответственно. Таким образом, подавляющее большинство включенных в исследование пациентов имели относительно молодой возраст, что в целом характерно для рака молочной железы, ассоциированного с мутацией гена BRCA1.

Статистическая обработка данных

Для описательной статистики количественных переменных, распределение которых отличалось от нормального (гауссовского), использовались медиана и квартили (Me (Q1; Q3)). Для графического представления количественных переменных использовались квартильные диаграммы («boxplot», «ящик с усами»).

Для статистического сравнения номинальных переменных использовался критерий χ^2 Пирсона с модификациями Йейтса и Фишера. В случае если количество ожидаемых

наблюдений в четырехпольных таблицах не позволяло использовать данные критерии, для расчета достигнутого уровня статистической значимости использовался метод Монте-Карло с доверительным уровнем 95% и количеством генерируемых выборок, равным 10 000.

Сравнение количественных данных для независимых групп проводилось с помощью непараметрического критерия Манна-Уитни, парные наблюдения сравнивались с помощью критерия Вилкоксона. Вследствие небольшой численности наблюдений расчет 95%-х доверительных интервалов для частот не проводился.

Для статистического анализа безрецидивной выживаемости использовался метод Каплана-Майера, для сравнения кривых функции дожития использовались логранговый критерий, критерий Бреслоу и критерий Tarone-Ware.

Для анализа данных использовался статистический пакет программ SPSS, версия 17.0 (SPSS Inc., USA).

Результаты

Описание выборки пациентов

Общая характеристика изучаемой выборки пациентов с оценкой опухоли по классификации TNM, степени злокачественности и экспрессии специфических рецепторов представлена в табл. 1.

Большинство из включенных в исследование пациентов имели размер опухоли T2, у них были диагностированы регионарные метастазы опухоли, большинство пациентов имели стадию заболевания от IIA до IIIA и максимальную степень злокачественности рака молочной железы. Тот факт, что опухоли у большинства пациентов не имели рецепторов к эстрогену, прогестерону и HER2, свидетельствуют в пользу соответствия данных наблюдения трижды негативному раку молочной железы, что по данным литературы соответствует особенностям рака молочной железы, ассоциированного с мутацией гена BRCA1.

Оценка пролиферативной активности опухоли проводилась с использованием индекса Ki-67: медиана Ki-67 составила 80%, Q1 = 60%, Q3 = 90%. Таким образом, подавляющее большинство пациентов имели высокие значения данного показателя, что также свидетельствовало в пользу агрессивного течения опухолевого процесса.

Результаты визуализирующих методов оценки размеров опухолевого узла на момент начала наблюдения представлены в табл. 2 и на рис. 1.

Следует отметить, что в данной выборке пациентов значения размеров опухолевого узла, полученные с помощью УЗИ и маммографии, были статистически значимо меньшими, чем полученные с помощью ОФЭКТ-КТ ($z = -3,121$, $p = 0,002$ и $z = -2,426$, $p = 0,015$ соответственно).

Таблица 1. Общая характеристика пациентов с раком молочной железы

Характеристика	N (%)
Количество пациентов (всего)	23 (100,0)
Размер опухоли (T)	
T1	2 (8,7)
T2	18 (78,3)
T3	1 (4,3)
Tx	2 (8,7)
Наличие регионарных метастазов (N)	
N0	6 (26,1)
N1	9 (39,1)
N2	7 (30,4)
N3	1 (4,4)
Стадия заболевания	
IIA	8 (34,8)
IIB	7 (30,4)
IIIA	7 (30,4)
IIIC	1 (4,4)
Степень злокачественности (G)	
G2	3 (13,0)
G3	20 (87,0)
Экспрессия рецепторов к эстрогенам (ER)	
ER (+)	6 (26,1)
ER (–)	17 (73,9)
Экспрессия рецепторов к прогестерону (PR)	
PR (+)	5 (21,7)
PR (–)	18 (78,3)
Рецепторы HER2	
HER2 (+)	6 (26,1)
HER2 (–)	17 (73,9)

Таблица 2. Оценка размеров опухоли с использованием визуализирующих методов

Метод	Размер узла, мм		
	Q1	Медиана	Q3
УЗИ	19,0	23,0	28,0
Маммография	21,0	25,0	31,0
ОФЭКТ-КТ	23,0	28,0	36,0

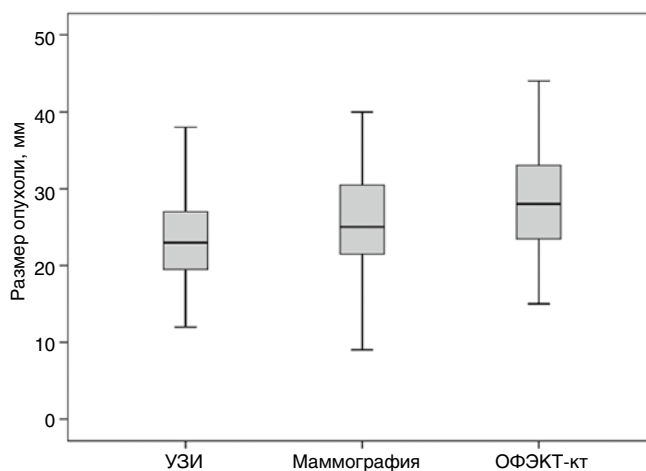


Рисунок 1. Размер опухоли у пациентов с раком молочной железы, ассоциированным с мутацией гена BRCA1 по данным УЗИ, маммографии и ОФЭКТ-КТ

Таблица 3. Оценка динамики размера опухоли у пациентов после четырех курсов химиотерапии по схеме FAC

Метод	Момент наблюдения	Размер опухолевого узла, мм Me (Q1; Q3)	z	p
УЗИ	Начало наблюдения	23,0 (19,0; 28,0)	-3,080	0,002
	После четырех курсов химиотерапии по схеме FAC	15,0 (10,5; 21,5)		
Маммография	Начало наблюдения	25,0 (21,0; 31,0)	-3,635	<0,001
	После четырех курсов химиотерапии по схеме FAC	15,0 (11,0; 21,5)		
ОФЭКТ-КТ	Начало наблюдения	28,0 (23,0; 36,0)	-3,915	<0,001
	После четырех курсов химиотерапии по схеме FAC	19,0 (11,5; 25,0)		

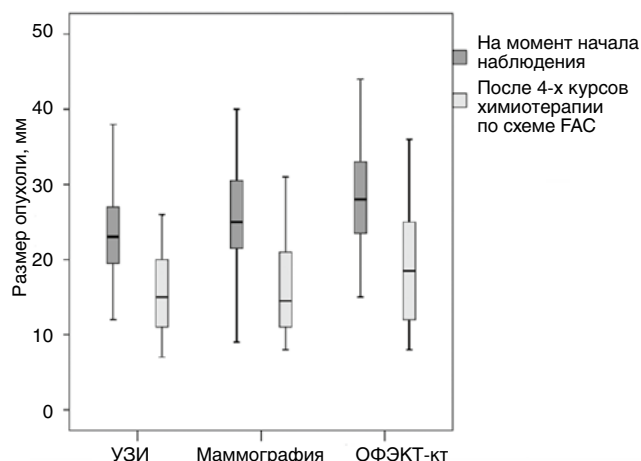


Рисунок 2. Динамика размера опухоли после четырех курсов химиотерапии по схеме FAC

Результаты неoadъювантной химиотерапии

Оценка эффективности проводилась на основании динамики размера опухоли после курсов химиотерапии, клинического эффекта и достигнутому патоморфозу по Miller-Payne. Оценка безопасности проводилась с помощью регистрации на фоне химиотерапии нежелательных явлений, потенциально связанных с данным лечением.

Оценка эффективности и безопасности четырех циклов химиотерапии по схеме FAC

После четырех циклов химиотерапии по схеме FAC наблюдался существенный регресс размера опухоли. Результаты оценки динамики размера опухоли по результатам использования визуализирующих методов представлены в табл. 3 и на рис. 2.

По результатам оценки клинического эффекта после проведения четырех циклов химиотерапии по схеме FAC, стабилизация наблюдалась у 3 (15,0%) пациентов, частичный регресс – у 12 (60,0%), в то время как полный регресс наблюдался только у 5 (25,0%) пациентов. Таким образом, после проведения четырех циклов химиотерапии по схеме FAC наиболее благоприятный эффект отмечен у 1/4 пациентов с раком молочной железы, ассоциированным с мутацией гена BRCA1.

Оценка токсичности проведенной химиотерапии продемонстрировала ожидаемо высокую частоту встречаемости нежелательных явлений – 72,7% (наблюдались

у 16 пациентов). Среди клинически значимых нежелательных явлений преобладала лейкопения III–IV ст. – у 7 пациентов (31,8%), также наблюдались нейтропения IV ст. – у 2 пациентов (9,1%), нейропатия II ст. – у 2 пациентов (9,1%), тошнота II ст. – у 1 пациента (4,5%), повышение уровня трансаминаз III ст. – у 1 пациента (4,5%). При этом у 3 пациентов наблюдались одновременно два нежелательных явления: сочетание лейкопении и нейтропатии (1 пациент), сочетание нейтропении и нейропатии (1 пациент) и сочетание нейропатии и тошноты (1 пациент).

Оценка эффективности и безопасности цикла монохимиотерапии с использованием карбоплатина и паклитаксела

После четырех курсов химиотерапии по схеме FAC, которые были проведены всем включенным в исследование пациентам, пациенты получали либо карбоплатин (Группа 1, 12 пациентов), либо паклитаксел (Группа 2, 10 пациентов).

Сравнение динамики размера опухолевого узла после курса монохимиотерапии у пациентов Группы 1 и Группы 2 представлено в табл. 4.

После курса монохимиотерапии карбоплатином/паклитакселом также наблюдалось уменьшение размеров опухоли, причем в Группе 1 оно было статистически значимым по данным всех трех методов визуализации, а в Группе 2 – только по данным УЗИ.

При сравнении динамики размера опухоли в Группе 1 и Группе 2 по данным УЗИ, маммографии и ОФЭКТ-КТ статистически значимых различий между группами выявлено не было ($z = -0,994$, $p=0,320$, $z = -0,342$, $p=0,732$ и $z = -0,381$, $p=0,703$ соответственно).

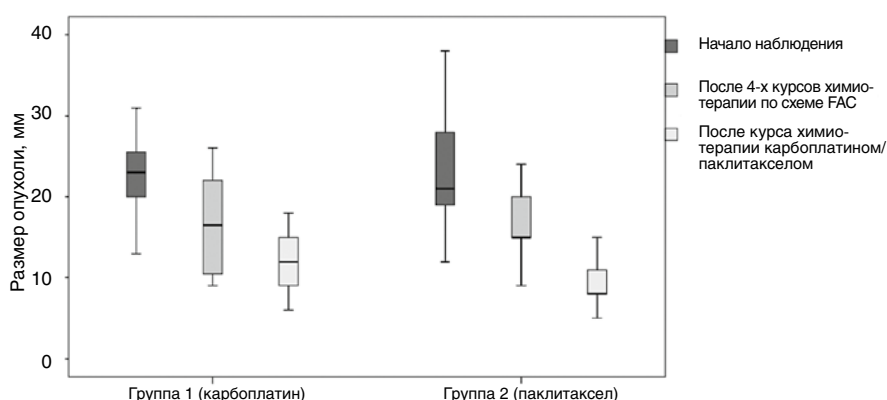
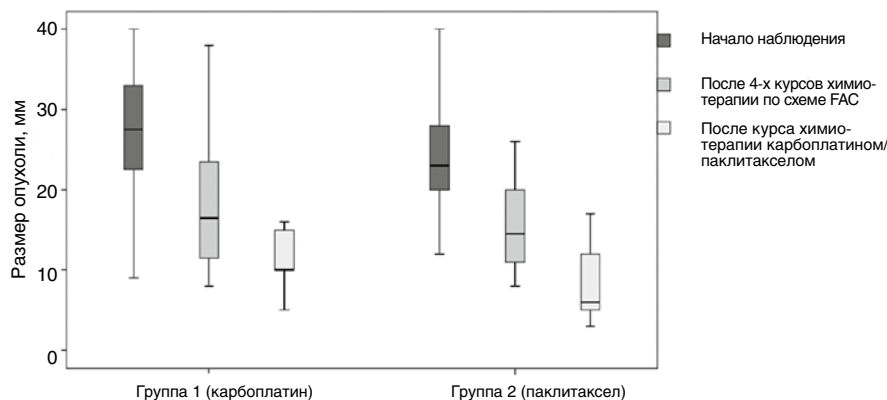
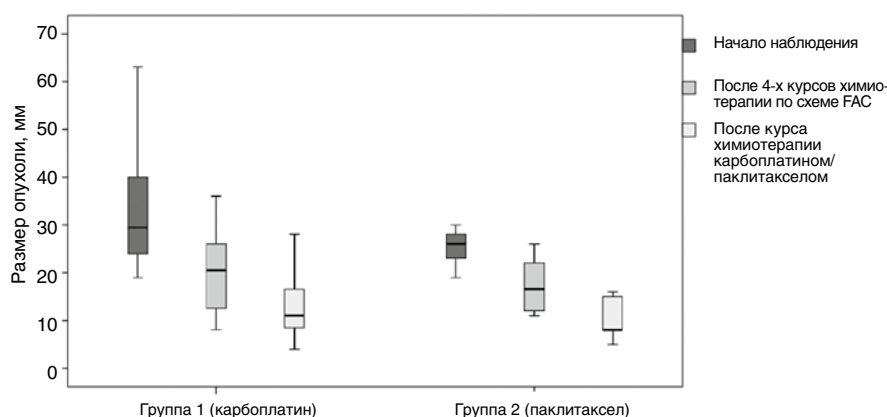
Динамика размера опухоли на фоне проведенной химиотерапии в группах наблюдения, полученная при использовании УЗИ, маммографии и ОФЭКТ-КТ, представлена на рис. 3, 4 и 5 соответственно.

Оценка результатов проведенных курсов химиотерапии по схеме FAC с последующей монохимиотерапией карбоплатином/паклитакселом представлена в табл. 5.

Таким образом, полный регресс опухоли в Группе 1 и в Группе 2 наблюдался в сходном числе случаев, различия между группами не были статистически значимыми: $\chi^2 = 0,471$, $p=0,642$.

Таблица 4. Оценка динамики размера опухоли у пациентов Группы 1 и Группы 2 после курса монокимиотерапии

Метод	Момент наблюдения	Размер опухолевого узла, мм Me (Q1; Q3)		
		УЗИ	Маммография	ОФЭКТ-КТ
Группа 1	После четырех курсов химиотерапии по схеме FAC	16,5 (10,3; 23,0)	16,5 (11,3; 24,3)	20,5 (11,3; 26,5)
	После курса терапии карбоплатином	12,0 (9,0; 15,0)	10,0 (10,0; 15,0)	11,0 (8,0; 19,0)
	z	-2,354	-2,137	-2,627
	p	0,019	0,033	0,009
Группа 2	После четырех курсов химиотерапии по схеме FAC	15,0 (12,0; 21,5)	15,0 (10,5; 20,0)	18,0 (11,5; 22,5)
	После курса терапии паклитакселом	8,0 (7,0; 11,0)	6,0 (4,5; 12,0)	8,0 (8,0; 15,0)
	z	-2,120	-1,962	-1,719
	p	0,034	0,050	0,086

**Рисунок 3.** Динамика размеров опухоли в Группе 1 и в Группе 2 по данным УЗИ**Рисунок 4.** Динамика размеров опухоли в Группе 1 и в Группе 2 по данным маммографии**Рисунок 5.** Динамика размеров опухоли в Группе 1 и в Группе 2 по данным ОФЭКТ-КТ

Таким образом, в обеих сравниваемых группах имел место сходный клинический эффект – полный регресс опухоли наблюдался у большинства пациентов, получавших химиотерапию.

Помимо клинического эффекта, после проведения курсов химиотерапии по результатам исследования операционного материала оценивалась степень лечебного патоморфоза по Miller-Payne, причем достижение V-степени патоморфоза расценивалось как благоприятный эффект проведенной химиотерапии.

Результаты оценки патоморфоза по Miller-Payne представлены в табл. 6.

Таким образом, частота достижения V-степени патоморфоза по Miller-Payne у пациентов Группы 2 была больше, чем у пациентов Группы 1 (85,7 и 63,6% соответственно), хотя различия между группами не были статистически значимыми: $\chi^2 = 1,039$, $p=0,596$.

В обеих группах наблюдения нежелательные явления развились у большей части пациентов, причем в Группе 2 частота нежелательных явлений была выше, чем в Группе 1 (70,0 и 50,0% соответственно).

Сравнение распространенности нежелательных явлений в Группе 1 и в Группе 2 показало отсутствие статистически значимых различий между группами: $\chi^2 = 0,833$, $p=0,650$.

После проведения курсов химиотерапии пациентам было проведено оперативное вмешательство –

Таблица 5. Оценка клинического эффекта у пациентов Группы 1 и Группы 2

Клинический эффект	N (%)	
	Группа 1	Группа 2
Стабилизация	1 (9,1)	0 (0,0)
Частичный регресс	3 (27,3)	2 (33,3)
Полный регресс	7 (63,6)	7 (77,8)

Таблица 6. Оценка патоморфоза по Miller-Payne у пациентов Группы 1 и Группы 2

Степень патоморфоза по Miller-Payne	N (%)	
	Группа 1	Группа 2
II	3 (27,3)	0 (0,0)
III	0 (0,0)	1 (14,3)
IV	1 (9,1)	0 (0,0)
V	7 (63,6)	6 (85,7)

Таблица 7. Хирургическое лечение рака молочной железы

Операция	N (%)		
	Группа 1	Группа 2	Всего
Мастэктомия	4 (36,4)	2 (25,0)	6 (31,6)
Органосохраняющая операция	3 (27,2)	4 (50,0)	7 (36,8)
Реконструктивная операция	4 (36,4)	2 (25,0)	6 (31,6)

выполнялась либо мастэктомия, либо органосохраняющая или реконструктивная операция (табл. 7).

Период проспективного наблюдения за пациентами групп сравнения составил от 1 до 22 месяцев. У пациентов Группы 2 не было выявлено ни одного случая рецидивирования, в то время как у одного пациента Группы 1

был диагностирован рецидив в рубце (через 11 месяцев от начала наблюдения).

Выводы

Сравнение групп наблюдения показало отсутствие различия между кривыми дожития при использовании всех трех критериев: логрангового критерия, критерия Бреслоу и критерия Tarone-Ware (для всех критериев: $\chi^2 = 1,000$, $p=0,317$).

Таким образом, в отношении рецидивирования статистически значимых различий между группами выявлено не было, в том числе по причине незначительного количества зарегистрированных исходов и небольшой численности групп сравнения.

Литература • References

1. Venkitaraman AR. Cancer susceptibility and the functions of BRCA1 and BRCA2. Cell. 2002; 108:171–182. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11832208>.
2. D'Andrea AD, Grompe M. The Fanconi anaemia/BRCA pathway. Nat Rev Cancer. 2003; 3:23–34. doi:10.1038/nrc970.
3. Oakman C, Viale G, Di Leo A. Management of triple negative breast cancer. The Breast. 2010; 19:312–321. doi:10.1016/j.breast.2010.03.026.
4. Chacon RD, Costanzo MV. Triple-negative breast cancer. Breast Cancer Res. 2010; 12:S3. doi:10.1186/bcr2574.
5. Foulkes WD, Stefansson IM, Chappuis PO, et al. Germline BRCA1 mutations and a basal epithelial phenotype in breast cancer. J Natl Cancer Inst. 2003; 95:1482–1485. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14519755>.
6. Atchley DP, Albarracin CT, Lopez A, et al. Clinical and Pathologic Characteristics of Patients With BRCA -Positive and BRCA -Negative Breast Cancer. J Clin Oncol. 2008; 26:4282–4288. doi:10.1200/JCO.2008.16.6231.
7. Couch FJ, Hart SN, Sharma P, et al. Inherited Mutations in 17 Breast Cancer Susceptibility Genes Among a Large Triple-Negative Breast Cancer Cohort Unselected for Family History of Breast Cancer. J Clin Oncol. 2015; 33:304–311. doi:10.1200/JCO.2014.57.1414.
8. Engel C, Rhiem K, Hahnen E, et al. Prevalence of pathogenic BRCA1/2 germline mutations among 802 women with unilateral triple-negative breast cancer without family cancer history. BMC Cancer. 2018; 18:265. doi:10.1186/s12885-018-4029-y.
9. Turner N, Lambros MB, Horlings HM, et al. Integrative molecular profiling of triple negative breast cancers identifies amplicon drivers and potential therapeutic targets. Oncogene. 2010; 29:2013–2023. doi:10.1038/onc.2009.489.
10. Sharma P, Stecklein SR, Kimler BF, et al. The prognostic value of BRCA1 promoter methylation in early stage triple negative breast cancer. J cancer Ther Res. 2014; 3:111. doi: 10.7243/2049-7962-3-2.
11. Lehmann BD, Pietenpol JA. Identification and use of biomarkers in treatment strategies for triple-negative breast cancer subtypes. J Pathol. 2014; 232:142–150. doi: 10.1002/path.4280.3
12. Masuda H, Baggerly KA, Wang Y, et al. Differential Response to Neoadjuvant Chemotherapy Among 7 Triple-Negative Breast Cancer Molecular Subtypes. Clin Cancer Res. 2013; 19:5533–5540. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0799.

13. Sorlie T, Tibshirani R, Parker J, et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003; 100:8418–8423. doi: 10.1073/pnas.0932692100.
14. Copson ER, Maishman TC, Tapper WJ, et al. Germline BRCA mutation and outcome in young-onset breast cancer (POSH): a prospective cohort study. *Lancet Oncol*. 2018; 19:169–180. doi: 10.1016/S1470-2045(17)30891-4.
15. Jiang T, Shi W, Wali VB, et al. Predictors of Chemosensitivity in Triple Negative Breast Cancer: An Integrated Genomic Analysis. Ladanyi M, ed. *PLOS Med*. 2016; 13:e1002193. doi: 10.1371/journal.pmed.1002193.
16. Bayraktar S., Gluck S. Systemic therapy options in BRCA mutation-associated breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. 2012. Vol. 135(2). – P. 355–366.
17. Kriege M. et al. Sensitivity to first-line chemotherapy for metastatic breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. *Journal of Clinical Oncology*. 2009. Vol. 27(23). P. 3764–3771.
18. Treszezamsky A.D. et al. BRCA1- and BRCA2-deficient cells are sensitive to etoposide-induced DNA double-strand breaks via topoisomerase II. *Cancer Research*. 2007. Vol. 67(15). P. 7078–7081.
19. Quinn J.E. et al. BRCA1 functions as a differential modulator of chemotherapy-induced apoptosis. *Cancer Research*. 2003. Vol. 63(19). P. 6221–6228.
20. Miyoshi Y. et al. Topoisomerase IIalpha-positive and BRCA1-negative phenotype: association with favorable response to epirubicin-based regimens for human breast cancers. *Cancer Letters*. 2008. Vol. 264(1). P. 44–53.
21. Liedtke C. et al. Response to neoadjuvant therapy and long-term survival in patients with triple-negative breast cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2008. Vol. 26(8). P. 1275–1281.
22. Carey L. A. et al. The triple negative paradox: primary tumor chemosensitivity of breast cancer subtypes. *Clinical Cancer Research*. 2007. Vol. 13 (8). P. 2329–2334.
23. Chappuis P.O. et al. A significant response to neoadjuvant chemotherapy in BRCA1/2 related breast cancer. *Journal of Medical Genetics*. 2002. Vol. 39(8). P. 608–610.
24. Rouzier R. et al. Breast cancer molecular subtypes respond differently to preoperative chemotherapy. *Clinical Cancer Research*. 2005. Vol. 11 (16). P. 5678–5685.
25. Hubert A. et al. Response to neo-adjuvant chemotherapy in BRCA1 and BRCA2 related stage III breast cancer. *Familial Cancer*. 2009. Vol. 8(3). P. 173–177.

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-37-41

Цитирование: Водолеев А. С., Пирогов С. С., Перфильев И. Б., Погорелов Н. Н., Карпова Е. С. и др. Возможности эндоскопии в лечении несостоятельности пищеводных анастомозов // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:37–41

Возможности эндоскопии в лечении несостоятельности пищеводных анастомозов

А. С. Водолеев, С. С. Пирогов, И. Б. Перфильев, Н. Н. Погорелов, Е. С. Карпова, Д. Г. Сухин, А. М. Князев

«Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П. А. Герцена» – филиал ФГБУ, Москва, Россия
«Национальный медицинский исследовательский радиологический центр», Москва, Россия
Для корреспонденции: asvodoleev@iio.ru

Резюме: Несостоятельность анастомоза является серьезным осложнением операции при злокачественных новообразованиях пищеварительного тракта, сопряженным с высокой продолжительностью стационарного лечения и летальностью. Выбор тактики ведения каждого пациента индивидуален. Значимую роль в диагностике и лечении данного осложнения получили эндоскопические методики. Эндоскопия позволяет диагностировать наличие дефекта, а также оценить его локализацию и размеры. В последние десятилетия разработан ряд методов эндоскопического лечения несостоятельности анастомозов пищеварительного тракта, имеющих ряд преимуществ перед оперативным и консервативным ведением данной группы пациентов. Несмотря на накопленный опыт, в настоящее время отсутствует единый системный подход использования эндоскопических способов закрытия дефектов анастомозов.

Ключевые слова: несостоятельность анастомоза, стентирование, эндоскопическая вакуумная терапия

Несостоятельность пищеводножелудочных и пищеводнотонкокишечных анастомозов сопряжена с высокой летальностью и снижением качества жизни на протяжении длительного промежутка времени. Частота несостоятельности анастомозов, по данным ряда авторов, составляет 3–25%. В связи с высоким уровнем летальности после повторных хирургических операциях и незначительной эффективности консервативного лечения несостоятельности анастомозов был предложен ряд миниинвазивных эндоскопических вмешательств, таких как клипирование, стентирование, использование фибринового клея и эндоскопической вакуумной системы. Отсутствие единого подхода в эндоскопическом лечении обусловлено, прежде всего, относительно небольшим количеством публикаций, основу которых составляет опыт клинических наблюдений одного научного центра [1]. В настоящей статье мы представили данные исследований, посвященных возможностям эндоскопического лечения несостоятельности анастомозов верхних отделов пищеварительного тракта.

Использование адгезирующих препаратов. Этот метод был одним из первых вариантов для эндоскопического лечения несостоятельности анастомозов. С этой целью могут быть использованы две основные группы препаратов: цианоакрилаты и фибриновый клей [2]. Фибриновый клей представляет собой двухкомпонентную систему, состоящую из фибриногена и высококонцентрированного тромбина. Смешивание этих двух компонентов индуцирует полимеризацию из фибриногена в сеть фибрина. В этом

случае фибробластические клетки растут и вызывают заживление ран и рубцевание. Первый отчет об успешном эндоскопическом лечении несостоятельности анастомозов с применением фибринового клея был опубликован Groitl и Scheele в 1987 г. [3]. Позже серии наблюдений сообщили об успешном применении данного метода [4]. Следует отметить, что применение клея фибрина необходимо повторить несколько раз. Наилучшие результаты могут быть достигнуты в случае небольших отверстий или остаточных мелких свищей. Одним из возможных вариантов использования фибринового клея является комбинация с адсорбирующей сеткой для более крупных свищей. Как правило, необходимы повторные вмешательства, пока дефект не эпителизируется. Bohm и соавторы сообщили об успешном применении данной методики у 13 из 15 пациентов [5]. Важно отметить, что механизм действия является не механическим, а биологическим. Фибриновый клей следует вводить в ткань, а не только в просвет свища. Поскольку фибриновый клей состоит из компонентов донорской крови, его применение связано с риском заражения гепатитом и ВИЧ-инфекцией [6].

В настоящее время опубликовано небольшое количество статей об использовании препаратов на основе цианоакрила для лечения несостоятельности анастомозов. По данным ряда авторов [7–10], использование препаратов позволяет достичь 81% успешного лечения при несостоятельности пищеводнотонкокишечных анастомозов. В большинстве случаев необходимо 4–6 аппликаций с периодичностью 1–2 недели для закрытия свища.

В настоящее время нет сравнительных данных о преимуществе одних адгезирующих препаратов над другими. Кроме того, оптимальный размер перфоративного отверстия для успешного применения данного метода лечения неизвестен. По мнению авторов обзорного исследования [11], сформировавшийся свищевой ход имеет решающее значение для успешного применения этого метода.

Использование саморасширяющихся стентов. Покрытые саморасширяющиеся металлические и пластиковые стенты могут успешно использоваться для лечения несостоятельности анастомозов. Совокупные показатели клинического успеха стентирования составили 81% со средним значением 1,34 стента на пациента. Лучшие результаты были получены при лечении несостоятельности внутригрудных анастомозов [12]. Причиной отсутствия клинического эффекта при адекватно установленном стенте может быть отсутствие герметизации области несостоятельности. Из-за неправильной геометрической формы многих анастомозов, особенно после гастрэктомии, стенты хорошо закрывают проксимальный вход в анастомоз, при этом дистальный конец не может препятствовать рефлюксу между стентом и стенкой пищеварительного тракта. Для повышения эффективности использования стентов необходимо выбирать модели с большой гибкостью, широкими воронками и небольшой длиной.

Основными ограничениями применения стентирования являются дефекты более 30% окружности анастомоза, некроза желудочного стебля, а также близкое расположение анастомоза к верхнему пищеводному сфинктеру [20, 21]. Основными проблемами, связанными с использованием стентов, является высокая частота повторных вмешательств, обусловленная миграцией (до 53%), и формирование стриктур после удаления стента (до 12%) [13]. Поскольку стриктура в области анастомоза, как правило, отсутствует, рекомендуется использовать стенты большого диаметра (от 23 до 35 мм). Повторное позиционирование стента после миграции не всегда приводит к желаемому результату. Было предложено несколько методик предотвращения миграции. Vanbiervliet с соавторами [14] описали метод фиксации проксимального края стента с помощью 2–4 эндоскопических клипс. Авторы сообщили о снижении частоты миграции с 34 до 13%. Другие методы предотвращения миграции стентов включают фиксацию проксимального края эндоскопическим швом [15] или применение клипирующих устройств OTSC (over-the-scope clip) [16]. В опубликованном в 2014 г. ретроспективном сравнительном исследовании авторы сравнили эффективность применения покрытых металлических и пластиковых стентов. Общая частота миграция стента составляла 20%, при этом значительно выше это осложнение отмечено в группе пластиковых стентов (27 и 11%, $p < 0,05$) [17]. В другом сравнительном исследовании отмечается уменьшение частоты миграции частично покрытых стентов до 10,6%

в сравнении с 21,8% при использовании полностью покрытых стентов. При этом отмечается возможные сложности удаления частично покрытых стентов [18].

Продолжительность лечения с использованием стентов в разных исследованиях сильно варьировала и составила от 4 до 16 недель. Длительные сроки стентирования способствуют миграции и разрастанию грануляций с формированием стеноза на концах стента. Отдаленными осложнениями использования стентов в верхних отделах желудочно-кишечного тракта для лечения несостоятельности анастомозов являются аррозии крупных сосудов, пенетрация стента с обструкцией дыхательных путей [19].

Клипирование области несостоятельности является механическим методом закрытия дефекта. Необходимым условием является адекватный дренаж инфицированного жидкостного скопления. Стандартные эндоскопические клипсы могут быть использованы при небольшом диаметре перфоративного отверстия в случаях минимальных инфильтративных изменений стенки желудочно-кишечного тракта. Значительным ограничением использования клипс является возможность их преждевременного спонтанного отторжения [19, 22].

В последние годы был опубликован ряд сообщений об опыте использования клипирующих устройств OTSC (over-the-scope clip). Эта нитиоловая клипса имеет большие бранши и может захватывать большой объем тканей. Кроме того, дополнительные инструменты создают возможность подтягивания и удержания их в колпачке перед установкой клипсы, что является необходимым при фиброзных изменениях стенки. По данным многоцентрового ретроспективного исследования, при использовании OTSC-клипс у 32 пациентов с несостоятельностью закрытие дефекта отмечено в 73,3% случаев [23]. Использование клипирующих систем является технически трудной опцией в случае несостоятельности анастомоза по ряду причин: во-первых, учитывая довольно большой диаметр устройства, не всегда удается провести его через анастомоз в раннем послеоперационном периоде; во-вторых, колпачок в идеале должен быть установлен в область перфорации, что может быть довольно сложным в пищеводе из-за его небольшого диаметра [11, 22].

Наиболее перспективным методом эндоскопического лечения несостоятельности анастомоза в настоящее время является эндоскопическая вакуумная система (EndoVAC therapy). В 2008 г. Weidenhagen et al. [24] сообщили об использовании эндоскопической вакуумной терапии при несостоятельности анастомоза после передней резекции прямой кишки. После быстрого распространения этого нового метода Loske предложил применять эндоскопическую вакуумную терапию у пациентов с несостоятельностью анастомозов в верхних отделах желудочно-кишечного тракта [25].

Описаны две возможные методики применения данного вида лечения: внутриполостная (губка размещается

Авторы	Количество пациентов	Успех лечения	Длительность лечения, дни	Количество процедур	Осложнения
Ahrens [26]	5	100%	28 (24–38)	9 (8–12)	стриктура – 2
Weidenhagen [27]	6	100%	20	10	0
Wedemeyer [28]	8	88%	23 (15–31)	7	0
Brangewitz [29]	32	84%	23	7 (5–28)	кровотечение – 1, свищ – 1
Schorsch [30]	35	91%	11 (4–78)	нет данных	свищ – 1
Bludau [31]	14	86%	12,1	3,9	0
Moschler [32]	10	70%	5–14	нет данных	стриктура – 4
Laukoette [33]	52	94%	22 (3–104)	6 (1–25)	стриктура – 1
Kuehn [34]	21	90%	15 (3–46)	5 (1–14)	–

в инфицированной полости) и внутрипросветная (губка находится в просвете пищеварительного тракта). В случае внутриполостного варианта губка должна быть небольшого размера и ее диаметр должен гарантировать спадание полости после применения отрицательного давления. К губке прикрепляется дренаж, который должен обеспечивать адекватную эвакуацию экссудата и обеспечивать постоянное отрицательное давление. Наиболее сложной частью процедуры является размещение губки в полости. Средняя продолжительность процедуры установки системы – 20 минут. Важным преимуществом этого метода является сохранение энтерального питания. Недостатком этого метода является остаточный свищ, размер которого равен диаметру используемого дренажа. Авторы исследования [6] предлагают закрывать этот свищ либо коротким курсом внутрипросветной вакуумной терапии, либо использованием фибринового клея.

На данный момент отсутствуют исследования, основанные на доказательствах, относительно оптимального давления и частоты замены губки. Большинство авторов рекомендуют смену системы каждые 3 дня и отрицательное давление 125 мм рт.

Губка также может быть размещена в просвете пищеварительного тракта с хорошим терапевтическим эффектом, в частности при слишком маленьком диаметре отверстия, чтобы поместить через нее губку. Результаты применения методики эндоскопической вакуумной терапии представлены в таблице.

Как видно из представленных выше данных, применение эндоскопической вакуумной терапии является эффективным методом лечения, который в относительно короткие сроки позволяет в подавляющем большинстве случаев достигнуть клинического эффекта.

Новейшими разработками являются дренажи, обернутые мелким пористым полимерными пленками, которые применяют вакуумную методику закрытия в узких полостях [35, 36].

Опыт применения таких методов, как лигирование латексными кольцами или применение эндоскопических сшивающих аппаратов, ограничивается единичными описательными работами и не может быть рекомендовано

как стандартная клиническая методика лечения несостоятельности анастомозов [6].

В 2018 г. опубликовано исследование, авторы которого предлагают комбинированное исследование вакуумной терапии и стентирования. Представлены результаты лечения 12 пациентов, при этом у 5 пациентов данное лечение применялось как терапия резерва. Средняя продолжительность лечения составила 15 суток, эффективность – 75%. Основными преимуществами данного метода авторы считают ограничение полости и фиксации вакуумной системы в ней, что, в свою очередь, приводит к быстрому и эффективному очищению и закрытию дефекта. Также стент обеспечивает свободный просвет пищевода, что позволяет сохранять адекватное пероральное питание. Данная комбинация методов позволила успешно закрыть большой дефект анастомоза с двумя полостями путем размещения двух синхронных вакуумных систем. Недостатками данной модификации лечения являются невозможность использования в шейном отделе пищевода, а также стоимость лечения [37].

На данный момент доступны единичные ретроспективные исследования, посвященные сравнению различных эндоскопических методик лечения несостоятельности анастомозов верхних отделов пищеварительного тракта.

Опубликованы два ретроспективных сравнительных исследования результатов стентирования и вакуумной терапии. По данным этих исследований, вакуумная эндоскопическая терапия показала более высокую эффективность лечения несостоятельности (93,3 и 63,3%, $p=0,038$) и меньшую частоту осложнений (0 и 54,5%, $p=0,042$). Ограничением исследований является маленькая выборка (45 и 18 пациентов соответственно) [38, 39].

В одном ретроспективном исследовании авторы сравнили результаты использования клипирования в сочетании с фибриновым клеем и стентированием. Использование стентов обеспечило значительно более высокую частоту успешного лечения после одной процедуры (80 и 28,6%, $p=0,036$), при этом статистически значимых различий после нескольких процедур не отмечено (80 и 64,3%, $p=0,653$). Длительность стационарного лечения и летальность в двух группах была сопоставима.

Применение эндоскопических методов при несостоятельности анастомозов доказало эффективность и безопасность малоинвазивного подхода в лечении данной группы пациентов. На данный момент нет проспективных сравнительных исследований и системных обзоров, посвященных сравнению различных методик.

Дальнейшее накопление материала и систематизация данных позволит разработать руководства, основанные на доказательствах высокого уровня. Также необходимо определить роль комбинации различных эндоскопических методов в лечении пациентов с несостоятельностью анастомозов.

Литература • References

1. Persson S, Rouvelas I, Kumagai K. Treatment of esophageal anastomotic leakage with self-expanding metal stents: analysis of risk factors for treatment failure. *Endosc Int Open*. 2016 Apr; 4(4):E420–6.
2. Committee AT, Bhat YM, Banerjee S, et al. Tissue adhesives: Cyanoacrylate glue and fibrin sealant. *Gastrointest Endosc*. 2013; 78:209–215.
3. Groitl H, Scheele J: Initial experience with the endoscopic application of fibrin tissue adhesive in the upper gastrointestinal tract. *Surg Endosc*. 1987; 1: 93–97.
4. Lippert E, Klebl FH, Schweller F, et al: Fibrin glue in the endoscopic treatment of fistulae and anastomotic leakages of the gastrointestinal tract. *Int J Colorectal Dis*. 2011; 26: 303–311.
5. Bohm G, Mossdorf A, Klink C, et al. Treatment algorithm for postoperative upper gastrointestinal fistulas and leaks using combined vicryl plug and fibrin glue. *Endoscopy*. 2010; 42: 599–602.
6. Kahler G Anastomotic Leakage after Upper GI Surgery: Endoscopic Treatment. *Visc Med*. 2017; 33: 202–206
7. Lopez J, Rodriguez K, Targarona EM, et al. Systematic review of cyanoacrylate embolization for refractory gastrointestinal fistulae: A promising therapy. *Surg Innov*. 2015; 22: 88–96.
8. Pramateftakis MG, Vrakas G, Kanellos I et al. Endoscopic application of n-butyl-2-cyanoacrylate on esophagojejunal anastomotic leak: A case report. *J Med Case Rep*. 2011; 5:96.
9. Bianchi Cardona A, Hidalgo Grau LA, Feliu Canaleta J, Espin Alvarez F, Sunol Sala J. Postoperative cervical anastomotic fistula treated with a biologic glue. *Eur J Surg Oncol*. 2005; 31:1222–1223.
10. Ojima T, Nakamori M, Nakamura M et al. Successful treatment of esophageal fistulas with endoscopic injection of alpha-cyanoacrylate monomer. *Endoscopy*. 2014; 46 Suppl 1 UCTN:E62–E63.
11. Pines G, Bar I, Elami A, et al. Modified Endoscopic Vacuum Therapy for Nonhealing Esophageal Anastomotic Leak: Technique Description and Review of Literature. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2018 Jan; 28(1):33–40
12. Hoepfner J, Kulemann B, Seifert G et al. Covered selfexpanding stent treatment for anastomotic leakage: Outcomes in esophagogastric and esophagojejunal anastomoses. *Surg Endosc*. 2014; 28:1703–1711.
13. Feith M, Gillen S, Schuster T, Theisen J, Friess H, Gertler R: Healing occurs in most patients that receive endoscopic stents for anastomotic leakage; dislocation remains a problem. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011; 9: 202–210.
14. Vanbiervliet G, Filippi J, Karimjee BS, et al. The role of clips in preventing migration of fully covered metallic esophageal stents: A pilot comparative study. *Surg Endosc*. 2012; 26:53–59.
15. Yang J, Siddiqui AA, Kowalski TE, et al. Esophageal stent fixation with endoscopic suturing device improves clinical outcomes and reduces complications in patients with locally advanced esophageal cancer prior to neoadjuvant therapy: A large multicenter experience. *Surg Endosc*. 2017; 31: 1414–1419.
16. Irani S, Baron TH, Gluck M, Gan I, Ross AS, Kozarek RA. Preventing migration of fully covered esophageal stents with an over-the-scope clip device (with videos). *Gastrointest Endosc*. 2014; 79:844–851.
17. Dasari BV, Neely D, Kennedy A, et al. The role of esophageal stents in the management of esophageal anastomotic leaks and benign esophageal perforations. *Ann Surg*. 2014; 259:852–860.
18. van Halsema EE, van Hooft JE Clinical outcomes of self-expandable stent placement for benign esophageal diseases: A pooled analysis of the literature. *World J Gastrointest Endosc*. 2015 Feb 16; 7(2):135–53.
19. Rodella L, Laterza E, De Manzoni G, et al: Endoscopic clipping of anastomotic leakages in esophagogastric surgery. *Endoscopy*. 1998; 30: 453–456.
20. Lara Schaheen, Shanda H. Blackmon, Katie S. Nason, Optimal approach to the management of intrathoracic esophageal leak following esophagectomy: a systematic review *Am J Surg*. 2014 October; 208(4): 536–543.

21. Freeman RK, Ascioti AJ, Giannini T, Mahidhara RJ. Analysis of unsuccessful esophageal stent placements for esophageal perforation, fistula, or anastomotic leak. *Ann Thorac Surg.* 2012; 94:959–964; discussion 964–965.
22. Cho J, Sahakian AB. Endoscopic Closure of Gastrointestinal Fistulae and Leaks. *Gastrointest Endosc Clin N Am.* 2018 Apr; 28(2): 233–249.
23. Haito-Chavez Y, Law JK, Kratt T, et al: International multicenter experience with an over-the-scope clipping device for endoscopic management of GI defects (with video). *Gastrointest Endosc.* 2014; 80: 610–622.
24. Weidenhagen R, Gruetzner KU, Wiecken T, Spelsberg F, Jauch KW. Endoscopic vacuum-assisted closure of anastomotic leakage following anterior resection of the rectum: a new method. *Surg Endosc.* 2008; 22: 1818–1825.
25. Loske G, Muller C. Endoscopic vacuum-assisted closure of upper intestinal anastomotic leaks. *Gastrointest Endosc.* 2009; 69: 601–602; author reply 602.
26. Ahrens M, Schulte T, Egberts J, et al. Drainage of esophageal leakage using endoscopic vacuum therapy: A prospective pilot study. *Endoscopy.* 2010; 42: 693–698.
27. Weidenhagen R, Hartl WH, Gruetzner KU, Eichhorn ME, Spelsberg F, Jauch KW. Anastomotic leakage after esophageal resection: New treatment options by endoluminal vacuum therapy. *Ann Thora Surg.* 2010; 90: 1674–1681.
28. Wedemeyer J, Brangewitz M, Kubicka S, et al. Management of major postsurgical gastroesophageal intrathoracic leaks with an endoscopic vacuum-assisted closure system. *Gastrointest Endosc.* 2010; 71: 382–386.
29. Brangewitz M, Voigtlander T, Helfritz FA, et al. Endoscopic closure of esophageal intrathoracic leaks: Stent versus endoscopic vacuum-assisted closure, a retrospective analysis. *Endoscopy* 2013;45:433–438.
30. Schorsch T, Muller C, Loske G. [Endoscopic vacuum therapy of perforations and anastomotic insufficiency of the esophagus]. *Der Chirurg Zeitschrift fur alle Gebiete der operativen Medizin.* 2014; 85:1081–1093.
31. Bludau M, Holscher AH, Herbold T, et al. Management of upper intestinal leaks using an endoscopic vacuum-assisted closure system (e-vac). *Surg Endosc.* 2014; 28:896–901.
32. Moschler O, Nies C, Mueller MK. Endoscopic vacuum therapy for esophageal perforations and leakages. *Endosc Int Open.* 2015; 3:E554–E558.
33. Laukoetter MG, Mennigen R, Neumann PA, et al. Successful closure of defects in the upper gastrointestinal tract by endoscopic vacuum therapy (evt): A prospective cohort study. *Surg Endosc.* 2017; 31:2687–2696.
34. Kuehn F, Schiffmann L, Janisch F, et al. Surgical endoscopic vacuum therapy for defects of the upper gastrointestinal tract. *J Gastrointest Surg* 2016;20:237–243.
35. Manta R, Caruso A, Cellini C, et al: Endoscopic management of patients with post-surgical leaks involving the gastrointestinal tract: a large case series. *United European Gastroenterol J.* 2016; 4: 770–777.
36. Loske G, Schorsch T, Gobrecht O, Martens E, Rucktaschel F: Transgastric endoscopic vacuum therapy with a new open-pore film drainage device in a case of infective pancreatic necrosis. *Endoscopy.* 2016; 48(suppl):E148–149.
37. Valli PV, Mertens JC, Kroger A Stent-over-sponge (SOS): a novel technique complementing endosponge therapy for foregut leaks and perforations. *Endoscopy.* 2018 Feb; 50(2):148–153.
38. Mennigen R1, Harting C, Lindner K Comparison of Endoscopic Vacuum Therapy Versus Stent for Anastomotic Leak After Esophagectomy. *J Gastrointest Surg.* 2015 Jul; 19(7):1229–35
39. Hwang JJ, Jeong YS, Park YS Comparison of Endoscopic Vacuum Therapy and Endoscopic Stent Implantation With Self-Expandable Metal Stent in Treating Postsurgical Gastroesophageal Leakage. *Medicine (Baltimore).* 2016 Apr; 95(16):e3416
40. Shim C N, Kim H-I, Hyung WJ. Self-expanding metal stents or nonstent endoscopic therapy: which is better for anastomotic leaks after total gastrectomy? *Surg Endosc.* 2014; 28:833–840.

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-42-46

Цитирование: Нечушкина В. М., Морхов К. Ю., Тюляндина А. С., Николаенко Л. О., Танделов Р. К. и др. Повторные циторедуктивные вмешательства при раке яичников // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:42–46

Повторные циторедуктивные вмешательства при раке яичников

В. М. Нечушкина^{1,2}, К. Ю. Морхов¹, А. С. Тюляндина¹, Л. О. Николаенко², Р. К. Танделов³, А. А. Румянцев^{1,3}, З. Т. Абдурагимова³,
А. А. Гаджиев¹, В. В. Кузнецов¹, М. И. Нечушкин¹, И. А. Файнштейн¹, С. А. Тюляндин¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

³ ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический им. А. И. Евдокимова» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Для корреспонденции: drnechushkina@mail.ru,

Резюме: Представлен анализ публикаций, посвященных результатам повторных циторедуктивных операций при раке яичников, и собственный опыт выполнения данных вмешательств. Обсуждаются показания к выполнению повторных циторедуктивных операций и их результаты, прогностические модели, позволяющие оценить возможность выполнения полной повторной циторедукции. По данным ретроспективных исследований, повторные циторедуктивные операции увеличивают продолжительность жизни части больных с рецидивами рака яичников. Результаты единственного завершеного рандомизированного исследования неоднозначны. Критериями отбора кандидатов для этих вмешательств являются платиночувствительный рецидив, наличие перспектив для дальнейшей химиотерапии, наличие одной или нескольких рецидивных опухолей. Повторная циторедуктивная операция целесообразна только при удалении всех макроскопически определяемых опухолей.

Ключевые слова: рак яичников, рецидив, хирургическое лечение, повторные циторедуктивные операции

Рак яичников (РЯ) является одной из наиболее распространенных злокачественных опухолей у женщин. В 2016 г. в России в структуре заболеваемости женщин злокачественными новообразованиями и смертности от них РЯ занимал 9-е (4,3%) и 7-е (5,6%) места соответственно [1]. Среди впервые выявленных больных РЯ преобладают больные с III–IV стадиями заболевания: на их долю приходится не менее 60% больных [2].

Оптимальным методом лечения РЯ сегодня считается первичное циторедуктивное вмешательство, выполненное в полном объеме (после операции отсутствует макроскопически определяемая опухоль), с последующей химиотерапией таксанами и препаратами платины. Однако, несмотря на увеличение агрессивности первичных циторедуктивных вмешательств, внедрение внутривенной и таргетной терапии, у большей части больных диссеминированным РЯ возникает прогрессирование. Основным методом лечения рецидивов РЯ является химиотерапия 2-й линии. Роль повторных хирургических вмешательств и их влияние на продолжительность жизни больных остаются предметом дискуссий.

Изучение хирургического лечения рецидивов РЯ началось в 90-е гг. прошлого столетия. Одной из первых значимых работ стало небольшое ретроспективное исследование Janicke F. et al., в которое были включены всего 30 больных с рецидивами РЯ [3]. В однофакторном анализе на общую выживаемость больных после повторной

циторедукции статистически значимо влияли следующие факторы: отсутствие макроскопически определяемой остаточной опухоли, время от окончания первичного лечения более 12 мес. и проведение терапии 2-й линии. Наличие остаточной опухоли после первичной операции, степень дифференцировки опухоли, возраст больных и стадия по классификации FIGO не влияли на общую выживаемость больных. По данным многофакторного анализа, независимым прогностическим признаком, статистически значимо влиявшим на общую выживаемость больных, оказался только размер остаточной опухоли после повторной циторедукции (относительный риск (ОР) 4,7; 95% доверительный интервал (ДИ) 1,5–14,8). Авторы заключили, что повторные циторедуктивные вмешательства могут увеличивать продолжительность жизни больных РЯ. Наибольшую пользу они приносят, если выполнены без остаточной опухоли, а время от окончания первичного лечения более 12 мес. При этом за повторным циторедуктивным вмешательством должно следовать противоопухолевое лечение [3].

Довольно быстро стало понятно, что хирургическое лечение не увеличивает продолжительность жизни при платинорефрактерных и платинорезистентных рецидивах РЯ. В исследование Morris M. et al. были включены 33 больные с рецидивами РЯ. У 55% пациенток выполнена оптимальная циторедукция (размер остаточной опухоли менее 2 см). Если между первичной и повторной циторе-

дуктивной операцией прошло менее 12 мес. (платинорефрактерные и платинорезистентные рецидивы), медиана продолжительности жизни составляла только 7,3 мес. [4]. Аналогичные данные получены Segna R.A. et al. [5]. Согласно данным НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, при платинорефрактерных и платинорезистентных рецидивах РЯ реже удается выполнить полную циторедукцию, чем при платиночувствительных (17,6% по сравнению с 59,6%, данные за 1995–2015 гг.).

Более крупное ретроспективное исследование результатов лечения рецидивов РЯ было проведено в Мемориальном онкологическом центре Слоуна и Кеттеринга [6]. В него включены 157 больных. Критерием включения было время от окончания первичного лечения более 6 мес. Повторная циторедукция в полном объеме выполнена 41% больных. У 11% больных размер наибольшей остаточной опухоли составил 0,1–0,5 см, у 14% – 0,6–1,0 см, у 7% – 1,1–2,0 см, еще у 27% превышал 2 см. По данным многофакторного анализа, на общую выживаемость больных после повторной циторедуктивной операции статистически значимо влияли время от окончания первичного лечения ($p=0,004$), число рецидивных опухолей ($p=0,01$) и размер остаточной опухоли после повторной циторедукции ($p<0,001$). Если время от окончания первичного лечения составляло 6–12 мес., то медиана продолжительности жизни больных после повторной циторедуктивной операции была 30 мес., если 13–30 мес. и более 30 мес., то 39 и 51 мес. соответственно. Если на момент вмешательства у больной была одна рецидивная опухоль, то медиана продолжительности жизни после повторной циторедукции составляла 60 мес.; если несколько рецидивных опухолей, то 42 мес., при наличии канцероматоза (20 рецидивных опухолей и более) медиана продолжительности жизни составляла лишь 28 мес. Если размер остаточной опухоли после повторной циторедукции был менее 0,5 см, то медиана продолжительности жизни больных была 56 мес., если более 0,5 см, то вдвое меньше – только 27 мес. Авторы исследования заключили, что при наличии одной рецидивной опухоли повторное циторедуктивное вмешательство целесообразно в любые сроки спустя 6 мес. после окончания первичного лечения, при наличии нескольких рецидивных опухолей – в любые сроки спустя 12 мес. после окончания первичного лечения и при наличии канцероматоза (20 рецидивных опухолей и более) – только в том случае, если с момента окончания первичного лечения прошло более 30 мес. [6].

Сходные данные о влиянии размера остаточной опухоли на продолжительность жизни больных, перенесших повторные циторедуктивные операции, получены в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина. В анализ включены 69 больных, прооперированных по поводу рецидивов РЯ в 1996–2015 гг. Полная циторедукция выполнена 34 больным (49,3%). Медиана продолжительности жизни после операции по поводу рецидива при этом составила 59,2 мес.,

а при наличии остаточной опухоли любого размера – 32,6 мес.

В 2016 г. в нашем центре разработан научный протокол и организована рабочая группа по хирургическому лечению рецидивов РЯ. Согласно этому протоколу повторные циторедуктивные вмешательства проводятся только при платиночувствительных рецидивах РЯ (интервал после последнего введения химиотерапии по поводу рака яичников не менее 6 мес.), возможности достижения полной циторедукции по заключению консилиума мультидисциплинарной команды, в отсутствие противопоказаний для проведения хирургического лечения и декомпенсированной соматической патологии, при ожидаемой продолжительности жизни пациентки не менее 6 мес. и ее согласии на проведение хирургического лечения. Диссеминированные рецидивы не являются абсолютным противопоказанием к хирургическому лечению. Решение о выполнении повторного циторедуктивного вмешательства, как отмечено выше, принимается мультидисциплинарной командой. В обсуждении каждой больной одновременно участвуют несколько хирургов-онкогинекологов, регулярно выполняющих циторедуктивные операции при РЯ, химиотерапевты, занимающиеся лечением этой патологии, и специалисты по лучевой диагностике.

В настоящее время повторные циторедуктивные операции согласно этому протоколу выполнены 27 больным, первичное лечение которых в большинстве случаев проводилось в других лечебных учреждениях. Двадцати пяти (92,6%) больным выполнена полная повторная циторедукция. Еще у двух больных, по данным интраоперационной ревизии, можно было выполнить только оптимальную циторедукцию с остаточной опухолью в связи с опухолевой инфильтрацией в воротах печени и в области чревного ствола. Поскольку такой объем вмешательства при рецидиве РЯ является нецелесообразным, оно было ограничено эксплоративной лапаротомией. Частота различных вмешательств при выполнении повторной циторедукции составила: тазовой перитонэктомии – 66,7%, удаления брюшины латеральных каналов и передней брюшной стенки – 44,4%, удаления желудочно-ободочной связки или ее фрагментов – 33,3%, удаления брюшины с куполов диафрагмы или ее резекции – 29,6%, поясничной лимфодиссекции – 25,9%, тазовой лимфодиссекции – 22,2%, удаления диссеминатов с капсулы печени или ее резекции – 14,8%, спленэктомии – 7,4%, резекции влагалища – 7,4%, аппендэктомии – 7,4%, паховой лимфаденэктомии – 7,4%, резекции латерального параметрия до стенки таза – 3,7%, резекции надпочечника – 3,7%, удаления чревных лимфатических узлов – 3,7%, удаления диссеминатов в области печеночно-двенадцатиперстной связки – 3,7%. Применение специальных технических приемов позволило снизить частоту кишечных резекций. Так, удаление диссеминатов с толстой кишки и ее брыжеек было выполнено у 22,2 и 14,8%, диссеминатов с тонкой кишки и ее брыжейки –

у 22,2 и 25,9% больных соответственно, в то время как частота резекции прямой кишки составила только 11,1%, резекции тонкой кишки – 7,4%, резекции ободочной кишки (правосторонняя гемиколэктомия) – 3,7%, а частота временных колостом – 3,7%. В целом у 20 (74%) больных повторная циторедуктивная операция подразумевала выполнение каких-либо вмешательств за пределами таза, помимо удаления остатков большого сальника.

Частота любых послеоперационных осложнений, по нашим данным, составила 14,8%, осложнений 3 степени – 3,4% (инфекция мочевых путей). Осложнений 4 степени и летальных исходов не было. Дальнейшее лекарственное лечение у всех больных начато в сроки 3–4 нед. после операции.

Планомерным изучением повторных циторедуктивных операций при РЯ занимается Онкогинекологическая ассоциация AGO (Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie). Первое проведенное ею исследование – ретроспективное исследование DESKTOP OVAR – опубликовано в 2006 г. [7]. Оно также широко известно как DESKTOP I. В анализ включены результаты наблюдения за 267 пациентками. У 13,5% больных время от окончания первичного лечения не превышало 6 мес., у 23,6% составило 6–12 мес., у 62,9% превышало 12 мес. По данным многофакторного анализа, на общую выживаемость больных после повторной циторедуктивной операции статистически значимо влияли наличие асцита на момент рецидива ($p=0,004$), наличие остаточной опухоли после повторной циторедукции ($p<0,001$), проведение после повторной циторедукции химиотерапии с включением препаратов платины ($p=0,015$). Ключевым фактором, влиявшим на общую выживаемость оперированных больных, была полнота повторной циторедукции (медиана продолжительности жизни при выполнении полной циторедукции составляла 45,2 мес.). Если рецидивная опухоль была удалена не полностью, то размер остаточной опухоли не влиял на медиану продолжительности жизни, которая была равна 19,6 мес. при размере остаточной опухоли 1–10 мм и 19,7 мес. при размере остаточной опухоли более 10 мм. Авторы разработали прогностическую модель выполнения полной повторной циторедукции (AGO-Score). Согласно этой модели, независимыми факторами, определяющими возможность ее выполнения, являются: минимальный асцит на момент рецидива (не более 500 мл; $p<0,001$); отсутствие остаточной опухоли после первой операции или I–II стадия РЯ, если нет данных об остаточной опухоли ($p<0,001$); оценка по шкале ECOG на момент рецидива – 0 баллов ($p<0,001$) [7].

Прогностическая модель была валидирована в проспективном исследовании DESKTOP II, проведенном теми же исследователями [8]. В нем участвовали 516 больных с первым или вторым платиночувствительным рецидивом РЯ. Вероятность полных повторных циторедукций при наличии всех трех критериев модели AGO score со-

ставляла 76%. Таким образом, AGO score стала первой моделью прогнозирования возможности выполнения полных повторных циторедукций, которая была оценена проспективно [8].

В 2017 г. на ежегодном конгрессе ASCO были представлены предварительные результаты первого рандомизированного исследования повторных циторедуктивных вмешательств при платиночувствительных рецидивах РЯ – DESKTOP III [9]. В исследование включены 409 больных с первым платиночувствительным рецидивом РЯ (бесплатиновый интервал – более 6 мес.), имевших все три критерия модели AGO-Score. После рандомизации половине больных на первом этапе проводили химиотерапию на основе препаратов платины, второй половине выполняли повторную циторедуктивную операцию с последующей химиотерапией комбинациями на основе препаратов платины. Частота полной циторедукции в хирургической группе составила 72,5%. Предварительный анализ продемонстрировал статистически значимое увеличение медианы времени до прогрессирования в группе больных, которым выполнено повторное циторедуктивное вмешательство (19,6 по сравнению с 14,0 мес., $p<0,001$). При этом прирост времени до прогрессирования наблюдался только при выполнении полной циторедукции: медиана времени до прогрессирования в группе неоперированных больных составила 14,0 мес., в группе оперированных больных, которым не удалось выполнить полную повторную циторедукцию, – 13,7 мес., в группе больных, которым выполнена полная повторная циторедукция, – 21,2 мес. (прирост времени до прогрессирования на 7,2 мес.; $p<0,0001$). Кроме того, успешное выполнение повторной циторедуктивной операции статистически значимо (на 7,1 мес.) увеличивало время до начала химиотерапии 3-й линии [9].

Следует отметить, что AGO score – не единственная модель, разработанная для прогнозирования результатов повторных циторедукций. Так, Tian W.J. et al. предложили другую модель, в которую включили шесть факторов: стадию по классификации FIGO (I–II или III–IV), наличие остаточной опухоли после первой операции (есть или нет), время до прогрессирования (менее 16 мес. и 16 мес. и более), оценку по шкале ECOG (0–1 или 2–3), уровень СА-125 на момент рецидива (не более 105 Ед/мл или более 105 Ед/мл) и наличие асцита на момент рецидива (есть или нет). Этим переменным были присвоены баллы от 0 до 3. Если сумма баллов была равна 0–4,7, то вероятность выполнения полной повторной циторедукции составляла 53,4%, если была более 4,7, то лишь 20,1%. Чувствительность и специфичность модели составили 83,3 и 57,6% соответственно [10].

В 2016 г. опубликованы результаты большого ретроспективного анализа повторных циторедуктивных операций, выполненных в Нидерландах в 2000–2013 гг. [11]. В анализ включены данные о лечении 408 больных.

Результаты, полученные авторами, еще раз подтвердили значение полной циторедукции при рецидивах РЯ. Полная циторедукция достигнута у 72,3% пациенток. Медиана продолжительности жизни больных при этом составила 57 мес., в то время как при наличии любой макроскопически определяемой остаточной опухоли она была вдвое меньше – лишь 28 мес. Крайне важным с практической точки зрения является то, что, по данным однофакторного анализа, на общую выживаемость больных после повторной циторедукции помимо серозного гистологического типа опухоли, времени до прогрессирования менее 6 мес., оценки по шкале ECOG более 0 баллов и наличия остаточной опухоли после повторной циторедукции неблагоприятно влияло проведение химиотерапии перед повторной циторедуктивной операцией [11].

В 2018 г. на ежегодном конгрессе ASCO были представлены результаты рандомизированного исследования GOG 213 [12]. Один из вопросов, которые поставили перед собой исследователи: позволяет ли выполнение повторных циторедуктивных операций увеличить продолжительность жизни больных с рецидивами РЯ. В анализ были включены 485 больных с платиночувствительными рецидивами, у которых был достигнут полный клинический эффект после 1-й линии химиотерапии, зарегистрированный по данным исследования уровня CA-125 и инструментальных исследований. Критерии отбора больных для хирургического лечения более не детализировались. В группу хирургического лечения с последующей химиотерапией были рандомизированы 240 больных, в группу химиотерапии – 245. Полная циторедукция достигнута у 146 (64,6%) прооперированных больных, у 14 пациенток хирургической группы повторная циторедуктивная операция не была выполнена. Медиана периода наблюдения составила 34,6 мес. Медиана продолжительности жизни прооперированных больных достигла 53,6 мес., больных, которым проводили только химиотерапию, – 65,7 мес. (ОР 1,28; 95% ДИ 0,92–1,78), медиана времени до прогрессирования – 18,2 и 16,5 мес. соответственно (ОР 0,88; 95% ДИ 0,70–1,11). Выполнение полной циторедукции статистически значимо повышало медиану времени до прогрессирования до 21,4 мес.: ОР 0,68 (95% ДИ 0,51–0,90) при сравнении с группой химиотерапии и ОР 0,51 (95% ДИ 0,36–0,72) при сравнении с группой неполной циторедукции. Медиана продолжительности жизни при этом повышалась до 55,2 мес. (статистически значимые различия с группой неполной циторедукции: ОР 0,67 (95% ДИ 0,41–1,08). Однако медиана продолжительности жизни больных, которым проводили только химиотерапию (65,7 мес.), была выше на 10,5 мес., хотя различия не достигли статистической значимости. Таким образом, возникает закономерный вопрос, нужно ли оперировать рецидивы РЯ, если повторные циторедуктивные операции не увеличивают продолжительность жизни больных.

По-видимому, окончательного ответа на этот вопрос пока нет, потому что к исследованию GOG 213 имеется ряд существенных претензий. Во-первых, в отличие от исследования DESKTOP III, критерии отбора больных для хирургического лечения не детализировались. Во-вторых, медиана времени между повторной циторедуктивной операцией и началом химиотерапии составила 30 дней. Если экстраполировать данные Tewari K. S. et al., полученные в исследовании GOG 218 для первичного РЯ, то столь длительное время до начала химиотерапии может существенно повышать риск смерти от основного заболевания [13]. Кроме того, авторы исследования GOG 213 представили очень высокие медианы продолжительности жизни и времени до прогрессирования больных с платиночувствительными рецидивами РЯ. Они отличаются не только от результатов, опубликованных другими авторами, но и от результатов первой части исследования GOG 213, посвященной применению бевацизумаба при рецидивах РЯ, представленных теми же авторами в 2017 г. [14]. В этой публикации наиболее высокие результаты были получены у больных, получавших бевацизумаб, но даже в этой группе они были существенно ниже представленных во второй части исследования: медиана времени до прогрессирования, согласно публикации 2017 г., была 13,8 мес., медиана продолжительности жизни – 42,2 мес. Для сравнения в 2018 г. эти показатели в группе химиотерапии составили уже 16,5 и 65,7 мес. [14].

Таким образом, однозначного ответа на вопрос о роли повторных циторедукций при платиночувствительных рецидивах РЯ пока нет. По данным опубликованных ретроспективных исследований, повторные циторедуктивные операции увеличивают продолжительность жизни части больных. Критериями отбора кандидатов для этих вмешательств являются бесплатиновый интервал более 6 мес. (платиночувствительный рецидив), наличие перспектив для дальнейшей химиотерапии, наличие одной или нескольких рецидивных опухолей, особенно метастазов в лимфатических узлах, отсутствие канцероматоза. Повторная циторедуктивная операция целесообразна только при удалении всех макроскопически определяемых опухолей. Для прогнозирования возможности выполнения полной циторедукции можно использовать одну из прогностических моделей, например модель AGO-Score. Повторное циторедуктивное вмешательство следует выполнять до проведения химиотерапии 2-й линии. Окончательно место хирургического метода в лечении больных с рецидивами РЯ будет определено после завершения анализа результатов исследования DESKTOP III, а также завершения еще одного рандомизированного исследования – SOC 1, в котором для отбора больных на повторную циторедуктивную операцию используется прогностическая модель, предложенная Tian W. J. et al. [10].

Литература • References

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. (ред.). Злокачественные новообразования в России в 2016 г. (заболеваемость и смертность). – М.: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2018. 250 с.
2. Давыдов М. И. Аксель Е. М. Стандартизованные показатели онкоэпидемиологической ситуации 2015 г. // Евразийский онкологический журнал. 2017; 5 (2): 261–317.
3. Janicke F., Holscher M., Kuhn W. et al. Radical surgical procedure improves survival time in patients with recurrent ovarian cancer // *Cancer*. 1992; 70: 2129–36.
4. Morris M., Gershenson D.M., Wharton J.T. Secondary cytoreductive surgery in epithelial ovarian cancer: nonresponders to first-line therapy // *Gynecol Oncol*. 1989; 33: 1–5.
5. Segna R.A., Dottino P.R., Mandeli J.P. et al. Secondary cytoreduction for ovarian cancer following cisplatin therapy // *J Clin Oncol*. 1993; 11: 434–9.
6. Chi D.S., McCaughy K., Diaz J.P. et al. Guidelines and selection criteria for secondary cytoreductive surgery in patients with recurrent, platinum-sensitive epithelial ovarian carcinoma // *Cancer*. 2006; 106: 1933–39.
7. Harter P., du Bois A., Hahmann M. et al. Surgery in Recurrent Ovarian Cancer: The Arbeitsgemeinschaft Gynaekologische Onkologie (AGO) DESKTOP OVAR Trial // *Ann Surg Oncol*. 2006; 13: 1702–10.
8. Harter P., Sehouli J., Reuss A. et al. Prospective validation study of a predictive score for operability of recurrent ovarian cancer: the Multicenter Intergroup Study DESKTOP II. A project of the AGO Kommission OVAR, AGO Study Group, NOGGO, AGO-Austria, and MITO // *Int J Gynecol Cancer*. 2011; 21: 289–95.
9. Du Bois A., Vergote I., Ferron G. et al. Randomized controlled phase III study evaluating the impact of secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: AGO DESKTOP III/ENGOT ov20 // *J Clin Oncol*. 2017; 35: 5501.
10. Tian W.J., Chi D.S., Sehouli J. et al. A risk model for secondary cytoreductive surgery in recurrent ovarian cancer: an evidence-based proposal for patient selection // *Ann Surg Oncol*. 2012; 19: 597–604.
11. van de Laar R., Kruitwagen R.F., Int'Hout J. et al. Surgery for recurrent epithelial ovarian cancer in the Netherlands: a population-based cohort study // *Int J Gynecol Cancer*. 2016; 26: 268–75.
12. Coleman R.L., Spirtos N., Enserro D. et al. A Phase III randomized controlled trial of secondary surgical cytoreduction followed by platinum-based combination chemotherapy, with or without bevacizumab in platinum-sensitive, recurrent ovarian cancer: A NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group Study. Presented at 2018 ASCO Annual Meeting.
13. Tewari K.S., Java J.J., Eskander R.N. et al. Early initiation of chemotherapy following complete resection of advanced ovarian cancer associated with improved survival: NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study // *Ann Oncol*. 2016; 27(1): 114–21.
14. Coleman R.L., Brady M.F., Herzog T.J. et al. Bevacizumab and paclitaxel-carboplatin chemotherapy and secondary cytoreduction in recurrent, platinum-sensitive ovarian cancer (NRG Oncology/Gynecologic Oncology Group study GOG-0213): a multicentre, open-label, randomised, phase 3 trial // *Lancet Oncol*. 2017; 18(6): 779–91.

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-47-49

Цитирование: Орлов А. Е., Козлов С. В., Савельев В. Н., Ткачев М. В., Борисов А. П. Расчет эффективности неоадъювантной химиотерапии у больных с диагнозом трижды негативный рак молочной железы // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:47-49

Расчет эффективности неоадъювантной химиотерапии у больных с диагнозом трижды негативный рак молочной железы

А.Е. Орлов, С.В. Козлов, В.Н. Савельев, М.В. Ткачев, А.П. Борисов

ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия

Резюме: В работе описан принцип создания математической модели и программы для ЭВМ по расчету эффективности неоадъювантной химиотерапии с включением антракциклинов у больных с диагнозом трижды негативный рак молочной железы. Данное исследование проведено в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере на основе статистической обработки результатов лечения 98 пациентов. Предложенная математическая модель и программа для ЭВМ (Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2017660720 от 25.09.2017) позволяет с высокими показателями точности, чувствительности и специфичности определить эффективность химиотерапии, что возможно использовать для разработки схемы лечения больных с диагнозом трижды негативный рак молочной железы.

Ключевые слова: рак молочной железы, химиотерапия, трижды негативный рак, математическая модель, программа для ЭВМ

Введение

В современной клинической практике выбор тактики лечения больных с диагнозом рак молочной железы (РМЖ) базируется на стадии заболевания и биологическом подтипе опухоли [1]. При этом трижды негативный РМЖ встречается в 15–25% случаев, преимущественно у женщин в возрасте от 30 до 50 лет [2, 3]. Особенностью данного биологического подтипа опухоли заключается в том, что отсутствие экспрессии к рецепторам стероидных гормонов и Her-2/Neu делает необоснованным проведение гормонотерапии и таргетной терапии Трастазумабом [4]. Таким образом, наряду с хирургическим основным методом системного лечения данной категории пациентов является химиотерапия. Химиотерапия в неоадъювантном режиме у больных с трижды негативным РМЖ применяется при второй и третьей стадии заболевания [5].

Цель исследования – разработать математическую модель и программу для ЭВМ по расчету эффективности неоадъювантной химиотерапии с включением антракциклинов у больных с диагнозом трижды негативный РМЖ.

Методы

Проведено исследование результатов неоадъювантной химиотерапии по схеме с включением антракциклинов у 98 больных с диагнозом трижды негативный РМЖ.

Средний возраст больных $51,43 \pm 5,14$ лет. У 80 (81,63%) пациентов диагностирована 2-я стадия заболевания, у 18 (18,37%) – 3-я стадия. У 51 (52,04%) больного уровень экспрессии Ki-67 в биопсийном материале опухолевой ткани превышал 20%, у 47 (47,96%) был менее 20%. Пациентам в неоадъювантном режиме проведено 4–8 циклов химиотерапии, после чего выполнена операция.

Наиболее достоверным методом, определяющим ответ опухоли на неоадъювантную химиотерапию, является гистологическое исследование. В исследовании проводился поиск наиболее значимых факторов, влияющих на ответ опухоли на неоадъювантную химиотерапию, на основании которого построена математическая модель.

В основе математической модели лежит множественная линейная регрессия, которая предполагает, что зависимая переменная является линейной функцией независимых переменных: $F = K_0 + K_1 X_1 + K_2 X_2 + \dots + K_n X_n$, где F – зависимая переменная, K_0 – константа, $K_1, K_2, \dots, K_n$ – коэффициенты регрессии, $X_1, X_2, \dots, X_n$ – предикторы.

Для определения достижения лечебного патоморфоза 3–4 степени была создана модель бинарной логистической регрессии, в которой возможно исследовать зависимость дихотомической переменной от предикторов.

Базовая модель логистической регрессии выглядит следующим образом: $P = 1 / (1 + e^{-F})$, где P – вероятность того, что произойдет интересующее событие, $e = 2,71$ (основание натуральных логарифмов), F – формула множественной линейной регрессии.

Таблица 1. Параметры математической модели для определения эффективности неoadъювантной химиотерапии у больных с диагнозом трижды негативный РМЖ

предикторы	X	коэффициент регрессии K	значение коэффициента K	статистическая ошибка	статистика Вальда	степень свободы	P
Размер первичной опухоли	X1	K1	-4,124	1,813	7,873	1	0,021
Поражение регионарных лимфоузлов	X2	K2	-0,153	,012	4,247	1	0,049
Уровень экспрессии Ki-67	X3	K3	1,782	,013	3,579	1	0,039

В модель были включены 98 пациентов с диагнозом трижды негативный РМЖ II–III стадии, которым проводилась неoadъювантная химиотерапия по схеме AC. Создание математической модели было направлено на определение патоморфоза 3–4 степени по данным гистологического исследования удаленного препарата. Кодировка результатов проводилась следующим образом: патоморфоз 1–2 степени по данным гистологического исследования – 0; патоморфоз 3–4 степени по данным гистологического исследования – 1. В модель в качестве предикторов включены: возраст, размер молочной железы, гистологическая форма рака молочной железы, гистологическая дифференцировка, размер первичной опухоли, поражение регионарных лимфоузлов, уровень экспрессии Ki-67, число курсов химиотерапии.

Результаты

В данном исследовании математическая модель построена в модуле логистической регрессии с помощью алгоритма Вальда. Проводилось пошаговое исключение в программе SPSS 10.0. При использовании данного метода изначально брались в расчет все восемь предикторов, после чего они ранжировались и пошагово исключались в соответствии с их вкладом в модель.

В результате была получена модель, включающая три наиболее значимых предиктора ($X_1 - X_3$), влияющих на эффективность химиотерапии: X_1 – размер первичной опухоли, X_2 – поражение регионарных лимфоузлов, X_3 – уровень экспрессии Ki-67.

Параметры математической модели для определения эффективности неoadъювантной химиотерапии у больных с диагнозом трижды негативный РМЖ представлены в табл. 1.

При проверке значимости при помощи статистики Вальда установлено, что все три предиктора статистически отличаются от 0. Число степеней свободы в данном случае равно 1 при проверке гипотезы равенства нулевого коэффициента обычной либо индексной переменной, а для категориальной переменной равно числу значений без единицы (числу соответствующих индексных переменных). В табл. 1 критерий значимости предикторов был на уровне 5%, математическая модель, рассчитываемая по формуле: $P = 1 / (1 + e^{-F})$, где $F = K_0 + K_1 X_1 + K_2 X_2 + K_3 X_3$.

Конечный вид математической модели для определения эффективности неoadъювантной химиотерапии у больных с диагнозом трижды негативный РМЖ выглядит следующим образом: $P = 1 / (1 + 2,71^{-F})$, где $F = 4,56 - 4,1X_1 - 0,15X_2 + 1,78X_3$.

Порог отсечения для данной математической модели составляет 0,5. При результатах $P \geq 0,5$ эффективность неoadъювантной химиотерапии высока, при $P < 0,5$ – низкая эффективность неoadъювантной химиотерапии.

Из 98 больных на основании расчетов математической модели можно было прогнозировать следующее. Среди 43 больных эффективность подтверждена по данным гистологического исследования у 40 пациентов (истинноположительный результат – ИПР), оставшиеся 3 составили ложноположительный результат (ЛПР). Достижение 1–2 степени лечебного патоморфоза зафиксировано в 56 наблюдениях, из них у 4 пациентов – по данным гистологического исследования (ложноотрицательный результат – ЛОР), у остальных 52 – истинноотрицательный результат (ИОР). Учитывая полученные данные, была просчитана чувствительность, специфичность и точность данной математической модели при точке отсечения 0,5.

Чувствительность = $(\text{ИПР} / (\text{ИПР} + \text{ЛОР})) \times 100 = 40 / (40 + 4) \times 100 = 90,91\%$.

Специфичность = $(\text{ИОР} / (\text{ИОР} + \text{ЛПР})) \times 100 = 52 / (52 + 3) \times 100 = 94,55\%$.

Точность = $(\text{ИПР} + \text{ИОР}) / (\text{ИПР} + \text{ЛПР} + \text{ЛОР} + \text{ИОР}) \times 100 = (40 + 52) / (40 + 3 + 4 + 52) \times 100 = 93,88\%$.

При точке отсечения, равной 0,5, для математической модели в целом была правильно определена степень лечебного патоморфоза 93,88% от больных и 90,91% от тех, у кого 3–4 степень лечебного патоморфоза.

На основании полученной данной математической модели была создана и внедрена в клиническую практику компьютерная программа, позволяющая рассчитать эффективность неoadъювантной химиотерапии у больных с диагнозом РМЖ (рис. 1).

Используя математическую модель, программа рассчитывала эффективность неoadъювантной химиотерапии у больных с диагнозом трижды негативный рак молочной железы. При проведении расчетов были получены значения от 0 до 1. Компьютерная программа предлагала два варианта решения в зависимости от полученных значений, высокую либо низкую вероятность эффективности неoadъювантной химиотерапии.

Рисунок 1. Свободное окно для ввода информации в компьютерной программе расчета эффективности неоадьювантной химиотерапии у больных с диагнозом трижды негативный рак молочной железы

Обсуждение

Согласно исследованию Giladi A.M., Chung K.C., Aliu O. (2015) [1], выбор тактики лечения больных с диагнозом РМЖ базируется на стадии заболевания и биологическом подтипе опухоли, в нашем исследовании мы учли данный факт и создали математическую модель для выработки схемы лечения. Разработанная в условиях Самарского областного клинического онкологического диспансера математическая модель и компьютерная программа для ЭВМ при высоких диагностических значениях чувствительности 90,91%, специ-

Программа «Расчет эффективности неоадьювантной химиотерапии у больных с диагнозом трижды негативный рак молочной железы» запатентована в Федеральной службе по интеллектуальной собственности (Роспатент) (Свидетельство о государственной регистрации программ для ЭВМ № 2017660720 от 25.09.2017).

фичности 94,55% и точности 93,88% позволяет определить эффективность неоадьювантной химиотерапии по схеме с включением антрациклинов. В результате данная разработка дает возможность правильно подобрать схему лечения больных с диагнозом трижды негативный рак молочной железы.

Литература • References

1. Giladi A.M., Chung K.C., Aliu O. Changes in use of autologous and prosthetic postmastectomy reconstruction after Medicaid expansion in New York state. *Plast Reconstr Surg* 2015; 135: 1: 53–62.
2. Offodile A.C., Tsai T.C., Wenger J.B., et al. Racial disparities in the type of postmastectomy reconstruction chosen. *J Surg Res* 2015; 195: 1: 368–376.
3. Preminger B.A., Trencheva K., Chang C.S., et al. Improving access to care: breast surgeons, the gatekeepers to breast reconstruction. *J Am Coll Surg* 2012; 214: 3: 270–276.
4. Shippee T.P., Kozhimannil K.B., Rowan K. et al. Health insurance coverage and racial disparities in breast reconstruction after mastectomy. *Women's Health Issues* 2014; 24: 3: 261–269.
5. Yang R.L., Newman A.S., Reinke C.E. et al. Racial disparities in immediate breast reconstruction after mastectomy: impact of state and federal health policy changes. *Ann Surg Oncol* 2013; 20: 2: 399–406.

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-50-55

Цитирование: Каспаров Б. С., Семиглазова Т. Ю., Ковлен Д. В., Пономаренко Г. Н., Ключе В. А. и др. Наукометрический анализ доказательных исследований физических факторов реабилитации больных раком молочной железы // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:50–55

Наукометрический анализ доказательных исследований физических факторов реабилитации больных раком молочной железы

Б.С. Каспаров¹, Т.Ю. Семиглазова^{1,2}, Д.В. Ковлен⁴, Г.Н. Пономаренко⁵, В.А. Ключе¹, А.А. Крутов¹, М.А. Зернова¹, К.О. Кондратьева¹, Б.М. Адхамов⁴, В.В. Семиглазов^{1,3}, А.М. Беляев^{1,2}

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

² ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

³ ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁴ ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова» Министерства обороны РФ, Санкт-Петербург, Россия

⁵ ФГБУ «Федеральный научный центр реабилитации инвалидов им. Г.А. Альбрехта» Министерства труда и социальной защиты РФ, Санкт-Петербург, Россия

Резюме: Последнее десятилетие ознаменовалось ростом количества исследований, посвященных рассматриваемой тематике. Использование тех или иных физических факторов должно быть обосновано результатами качественных рандомизированных контролируемых клинических исследований, которые служат базой для разработки клинических рекомендаций.

В статье представлены данные наукометрического анализа исследований 1980–2018 гг., посвященных использованию лечебных физических факторов и физических упражнений в реабилитации больных раком молочной железы. Наиболее изученными из факторов, имеющих доказанный эффект, являются физические упражнения, гидрокинезотерапия и компрессионная терапия. Важно, что процесс обобщения и анализа данных исследований должен носить регулярный характер.

Ключевые слова: физическая терапия, реабилитация, рак молочной железы, наукометрический анализ

Постоянное повышение качества медицинской помощи и эффективности лечебных мероприятий, активное внедрение новых медицинских технологий создают предпосылки для скорейшего излечения и оптимизации процесса реабилитации больных раком молочной железы (РМЖ). В настоящее время в отечественной практике отмечается дефицит исследований, посвященных реабилитации онкологических пациентов, основанных на многоцентровых рандомизированных исследованиях. Быстрый рост числа новых технологий привел к тому, что медицинские специалисты часто не в состоянии охватить весь объем информационных потоков, касающихся реабилитации больных РМЖ. В то же время в международных специализированных базах данных, содержащих более 40 тыс. рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), посвященных исключительно применению технологий физической и реабилитационной медицины (ФРМ) у пациентов различного клинического профиля, онкологическая патология входит в число наиболее исследованных областей (около 2000 РКИ), наряду с патологией сердечно-сосудистой, нервной систем и травмами.

Наиболее эффективным инструментом практического внедрения технологии ФРМ, обладающим доказанной

эффективностью у пациентов онкологического профиля, является наукометрический анализ РКИ с последующей разработкой специальных инструментов поддержки принятия решений врачами-специалистами, – клинических практических рекомендаций (КР), обновляемых на периодической основе [1, 2, 18].

КР являются ключевым инструментом практического внедрения принципов доказательной медицины:

- обеспечивают практических специалистов актуальной информацией, основанной на доказательной базе;
- служат инструментами поддержки принятия клинических решений и оценки качества медицинской помощи.

Стратегия быстрого внедрения реабилитационных мероприятий с доказанной эффективностью, в том числе и в онкологическую практику, диктует необходимость знания мультидисциплинарной командой специалистов современных доказательных исследований и методов [3]. Наукометрический подход позволяет исследовать развитие науки через оценку и статистическую обработку большого объема научной информации.

Все вышеизложенное и определило актуальность настоящего исследования, которое заключается:

- в проведении анализа базы доказательных исследований, содержащих обоснованные данные об использо-

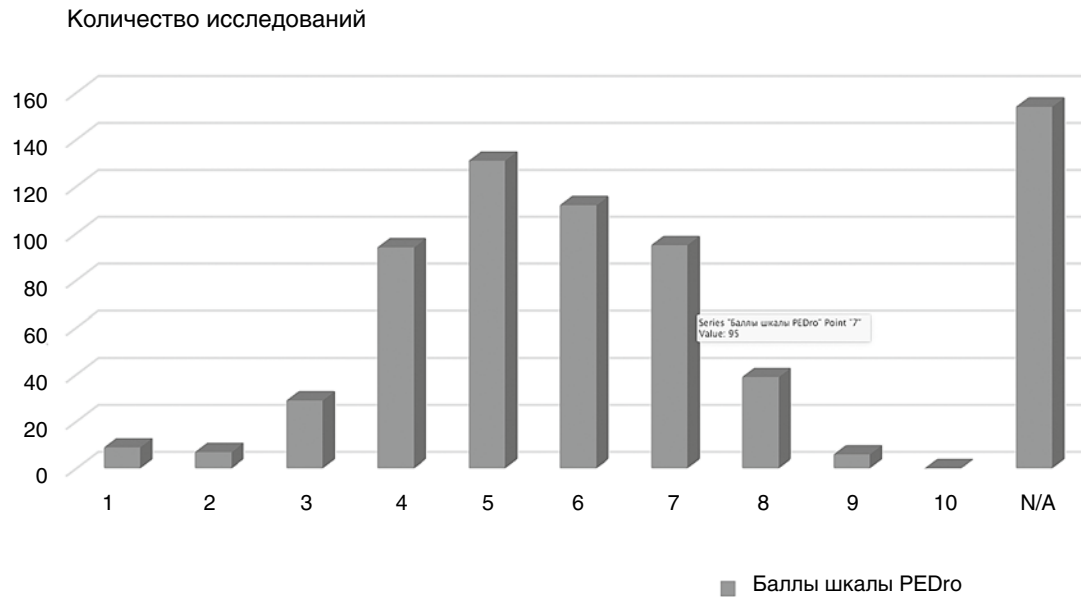


Рисунок 1. Распределение доказательных исследований в области применения ЛФФ у больных РМЖ по баллам шкалы PEDro

вании физических методов в реабилитации больных РМЖ;

- разработке базы для рекомендаций по применению лечебных физических факторов, основанной на полученных в ходе анализа доказательствах.

Методы исследования

Анализ доказательств включал поиск оригинальных исследований по ключевым словам в электронных базах данных (PEDro, PubMed, E-library), базах данных систематических обзоров (Кохрановская библиотека) с последующим полнотекстовым анализом за период с 1980 по 2018 г. В качестве ключевых слов были приняты следующие актуальные термины на русском и английских языках:

- рак молочной железы, breast cancer;
- реабилитация, rehabilitation;
- физиотерапия, physical therapy.

В итоговый анализ включали преимущественно данные зарубежных систематических обзоров, метаанализы РКИ, а также данные отдельных РКИ на русском или английском языках (либо имеющие абстракт на английском языке).

РКИ оценивались по шкале PEDro минимум на 5 из 10 баллов, включающей 10 параметров уровня доказательств и качества выполнения РКИ, таких как рандомизация, сравнительный характер исследования, оценка по конечным точкам, ослепление и др. В категорию оценки РКИ «не применимо» (на английском языке – N/A) были включены руководства (guidelines), систематические обзоры и результаты метаанализов РКИ, которые не подлежали балльной оценке.

Результаты и обсуждение

В электронных базах данных (PEDro, PubMed, E-library) на 2018 г. число публикаций по применению лечебных физических факторов (ЛФФ) у больных РМЖ, в которых представлены оригинальные исследования, метаанализы и систематические обзоры, составило 748 источников. Проанализированные КИ включали сведения о 261643 больных РМЖ.

Большинство работ (471–63%) имели от 4 до 8 баллов по шкале PEDro (рис. 1). Количество исследований с 9 баллами было незначительным – 7 (0,01%). В категорию «не применимо» (N/A) были включены 154 (20,6%) КИ. Полностью отсутствовали исследования, оцененные на 10 баллов. Это объясняется тем, что зачастую в исследованиях с использованием физических факторов в реабилитации невозможно выполнить плацебо-контроль и ослепление. Таким образом, анализ распределения доказательных исследований по баллам шкалы PEDro показал, что доброкачественными исследованиями в медицинской реабилитации могут быть признаны РКИ, имеющие не менее 5 баллов по шкале PEDro (рис. 1).

Большинство доказательных исследований (91,6%) выполнено после 2005 г. Ступенчатый рост количества исследований по применению ЛФФ в реабилитации больных РМЖ характеризует активацию интереса к данной проблематике и потенциал наукоемкости этого направления (рис. 2).

Изучение структуры распределения ЛФФ, используемых при реабилитации больных РМЖ, в группе доброкачественных РКИ (не менее 5 баллов по шкале PEDro) показало широту использования данных факторов. Подавляющее число исследований посвящено изучению эф-

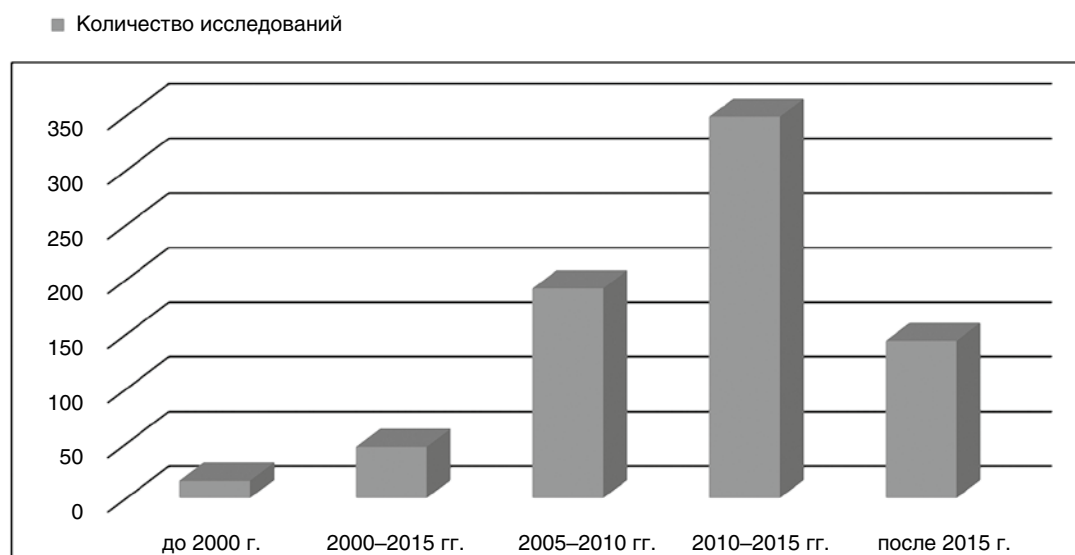


Рисунок 2. Распределение исследований в области применения ЛФФ у больных РМЖ по годам публикации

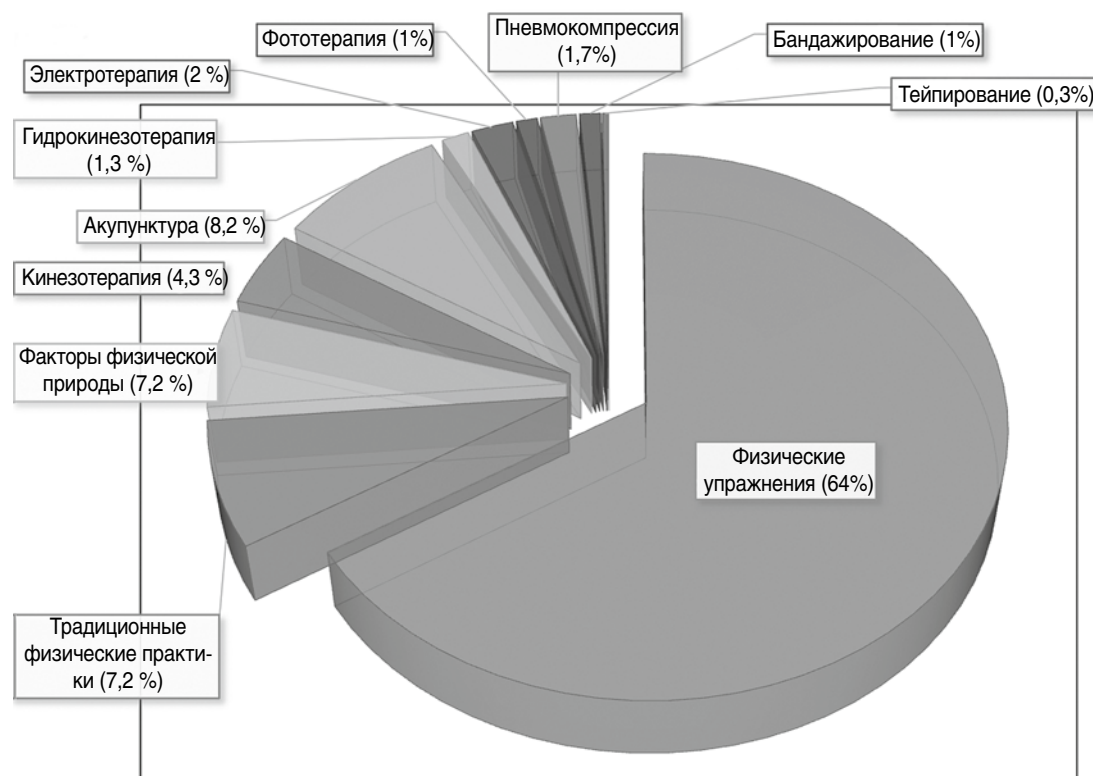


Рисунок 3. Структура распределения ЛФФ, используемых при реабилитации больных РМЖ, изученных в доброкачественных РКИ (не менее 5 баллов по шкале PEDro), %

фективности применения физических упражнений (64%), акупунктуры (8,2%), традиционных физических практик (Йога, Тай Чи, Пилатес) (7,2%) и факторов физической природы (общий массаж, лимфодренажный массаж, миофасциальный релизинг) (5,7%). Часть исследований была посвящена различным видам кинезотерапии (4,3%), таким как скандинавская ходьба, лечебная гимнастика, гидрокинезотерапии (1,3%). Отдельно стоит отметить такие попу-

лярные методы, как пневмокомпрессия и бандажирование. Доля качественных РКИ по изучению данных факторов составила 1,7 и 1% соответственно. Набирающий популярность метод кинезиотейпирования у данного контингента пациентов был изучен в 0,3% качественных РКИ (рис. 3).

Анализ публикаций показал, что большинство исследований посвящены применению различных видов физических упражнений у больных РМЖ. Повышение физической

Таблица 1. Доказательные исследования по применению ЛФФ в реабилитации больных РМЖ

Автор	Тип исследования	Число больных	Длительность наблюдения / режим воздействия	Лечебный физический фактор	Группа наблюдения / сравнения	Показатели, характеризующие эффект терапии
Morris D. et al. [6]	CO 8 РКИ	313	От 1 дня до 6 мес.	Кинезиотейпирование	Кинезиотейпирование / физическое тейпирование, УЗ и чрескожная электростимуляция, эластичное бинтование, физические упражнения	Достоверных различий по сравнению с группами сравнения обнаружено не было
Mourao e Lima M.T.B.R. et al. [8]	CO 4 РКИ	149	3–4 раза в нед. по 3–4 нед. с интервалом между двумя блоками 8 нед.	Низкочастотная лазеротерапия	Низкочастотная лазеротерапия / контроль	Уменьшение объема верхней конечности с лимфедемой в среднем на 28 % с 448 до 320 мл с максимальным эффектом на 4-й нед., уменьшение внутритканевого давления от 33,2 до 15,3 % в нескольких точках измерения. Улучшение функции верхней конечности согласно шкале DASH на 37 %
Groef A.D. [10]	CO 18 РКИ	2389	3 раза в неделю по 45 мин. от 4 до 8 нед.	Физические упражнения	Физические упражнения / контроль	Физические упражнения достоверно увеличивают объем движений в плечевых суставах в диапазоне от 15 до 24°, максимальный результат отмечался при комбинации с растяжками и иммобилизацией в послеоперационном периоде. Также уменьшают болевой синдром в послеоперационном периоде
Dos Santos S. et al. [9]	CO 12 РКИ	612	2–3 раза в нед. первые 2 нед., затем 1 раз в нед. до 6 мес.	Акупунктура, акупрессура, электро-акупунктура	Акупунктура / контроль, акупрессура / контроль, электроакупунктура / контроль	Электроакупунктура достоверно снижает частоту приступов рвоты, связанной с проведением химиотерапевтического лечения, и частоту «приливов» после проведенного лечения. Акупрессура достоверно снижает выраженность общей слабости и одышки, но в сравнении с акупунктурой результат менее выраженный. Акупунктура достоверно снижает все вышеперечисленные проявления, также увеличивает объем движений в суставах верхних конечностей за счет уменьшения выраженности лимфедемы
Sarati C.J. et al. [11]	РКИ	71	3 раза в нед. 21 день с перерывом между циклами 8 нед. № 2	Низкочастотная лазеротерапия	Лазеротерапия / контроль	Достоверное уменьшение объема увеличенной верхней конечности через 1 и 3 мес. после двух циклов на 31 % (p=0,01).
Leal N.F.B.S. et al. [7]	CO 3 РКИ	38		Высокочастотная электростимуляция	Высокочастотная электростимуляция / контроль	Достоверное уменьшение объема увеличенной верхней конечности.
Leal N.F.B.S. et al. [7]	CO 15 РКИ	1768		Лимфодренажный массаж, компрессионное бинтование, физические упражнения, пневмокомпрессия	Лимфодренажный массаж, компрессионное бинтование, физические упражнения, пневмокомпрессия / контроль	2 РКИ не продемонстрировали достоверного различия в объеме и функции верхних конечностей. В остальных исследованиях отмечается уменьшение объема конечности, болевого синдрома, увеличение объема движений в суставах верхних конечностей. эффект усиливался при использовании пневмокомпрессии
Bufart L.M. et al. [14]	CO 13 РКИ	783	По 60–120 мин. 1–2 раза в нед., 6–12 нед.	Йога	Йога / контроль	Йога достоверно уменьшает проявления тревожности, общую слабость, депрессию. Улучшает качество жизни
Huang T.W. et al. [15]	CO 10 РКИ	566	30–45 мин. в день, 4–5 дней в нед., 2–4 нед.	Лимфодренажный массаж	Лимфодренажный массаж / контроль	Данных за достоверное уменьшение объема конечности при постмастэктомической лимфедеме не получено
Kim J. et al. [13]	CO 1 РКИ и 3 НерКИ	291	От 20 до 60 мин., 1–5 дней в нед. до 8 нед.	Рефлексотерапия	Рефлексотерапия / контроль	Достоверных данных за уменьшение болевого синдрома, слабости, нарушение настроения не получено
Omar M.T.A. et al. [12]	CO 8 РКИ	230	3–14 нед.	Низкочастотная лазеротерапия	Лазеротерапия / контроль	Достоверное уменьшение объема увеличенной верхней конечности при дозе излучения 1–2 Дж/см² фиброзной ткани
Santander-Villanueva et al. [5]	РКИ	66	3 раза в нед. 8 нед. по 60 мин.	Гидрокинезотерапия	Акваэробика / контроль	Достоверное увеличение пальаторного болевого порога в области шеи, также болевых точек в указанных зонах
Belmonte R. et al. [16]	РКИ	36	5 дней в нед. 10 сеансов с интервалами между курсами 1 мес.	Низкочастотная низкоинтенсивная электротерапия	Низкочастотная низкоинтенсивная электротерапия / контроль	Достоверных различий в уменьшении объема измененной лимфедемой конечности не получено. Однако достоверно уменьшается болевой синдром, тяжесть в верхней конечности и нарушения подвижности в суставе, что улучшает качество жизни
Balzarini A. et al. [4]	РКИ	150	2 курса с 4-месячным интервалом	Ультразвуковая терапия	Ультразвуковая терапия / пневмомассаж	Достоверных различий в уменьшении объема лимфедемы верхней конечности не получено

Примечание: CO – систематический обзор, УЗ – ультразвук, DASH – Disability of the Arm, Shoulder and Hand Outcome Measure

Таблица 2. Рекомендованный доказательный профиль применения технологий на основе физических факторов реабилитации больных РМЖ

Доброкачественные исследования проводились			Качество исследований низкое, или исследования не проводились (методика рекомендована на основании согласованного мнения экспертов)
Эффект на клинику, качество жизни и/или прогноз доказан	Эффективность доказана в ряде исследований, однако требует уточнения	Доказана неэффективность и/или вред от применения	
Физические упражнения (I, A)	Низкочастотная лазеротерапия (IIa, B)	Кинезио-тейпирование (III, D)	Фототерапия (IIb, C)
Компрессионное бинтование, физические упражнения, пневмокомпрессия (I, A)	Низкочастотная низкоинтенсивная электротерапия (IIa, B)	Ультразвуковая терапия (III, D)	Нормобарическая гипокситерапия, транскраниальная электростимуляция (IIb, C)
Гидрокинезотерапия (I, A)	Лимфодренажный массаж (IIb, B)		Магнитотерапия (IIb, C)
Высокочастотная электростимуляция (IIa, A)	Акупунктура, акупрессура, электроакупунктура (IIb, B)		
Традиционная оздоровительная гимнастика (IIa, A)			

Примечание: в скобках указаны уровень доказательств и класс рекомендаций по ГОСТ Р 56034–2014 [17]

активности при выполнении упражнений улучшает общее физическое состояние, способствует контролю веса и демонстрирует дополнительные психологические и социальные эффекты, которые повышают качество жизни пациента. Основными результатами в исследованиях по применению физических упражнений в реабилитации пациентов с РМЖ являются: достоверное увеличение объема движений в плечевых суставах, уменьшение выраженности болевого синдрома в послеоперационном периоде (табл. 1).

На основе детального анализа доказательных исследований нами систематизирован следующий рекомендованный доказательный профиль применения технологий физической и реабилитационной медицины у больных РМЖ (табл. 2).

Физические упражнения больным РМЖ достоверно показаны как в неoadъювантном предоперационном периоде, так и на адъювантном этапе, включающем лучевую и лекарственную терапию. Физические нагрузки эффективны и в домашних условиях, и в виде ЛФК в условиях лечебного учреждения (I, A).

Аквагимнастика как один из вариантов гидрокинезотерапии рекомендована как пациентам с ранними формами, так и с метастатическим РМЖ. Групповые занятия в составе больших и малых групп продолжительностью от 15 до 30 мин. проводятся ежедневно или через день с дозированием нагрузки в зависимости от формы РМЖ.

Назначение ЛФФ противопоказано больным РМЖ с нестабильной гемодинамикой в случаях индивидуальной непереносимости, а также при наличии общих противопоказаний для назначения ЛФФ.

Заключение

На сегодняшний день в различных информационных базах представлено достаточное количество исследований различного уровня доказательности, посвященных применению ЛФФ в реабилитации пациентов с РМЖ. Ряд отечественных работ не попали в итоговый анализ, так как не содержат международные клинические критерии и не отвечают требованиям GCP (надлежащей клинической практики).

Данные наукометрического анализа дают возможность практическим врачам применять наиболее эффективные доказательные ЛФФ с целью их оптимального использования, экономически обоснованного применения аппаратуры и распределения кадров. Данный анализ должен лечь в основу разработки клинических рекомендаций с максимально высоким уровнем доказательств эффективности применения ЛФФ и физических упражнений в реабилитации больных раком молочной железы.

Литература • References

1. Ковлен Д. В. Физическая терапия гипертонической болезни: наукометрический анализ доказательных исследований/ Д. В. Ковлен, Г. Н. Пономаренко // Физиотерапия, бальнеология и реабилитация. 2017. №3. С. 121–127.
2. Ковлен Д. В. Научные основы разработки клинических рекомендаций по физической и реабилитационной медицине/ Дис. док. мед. наук: 14.03.11/Ковлен Денис Викторович. СПб, 2018. 356 с.
3. Пономаренко Г. Н. Клинические практические рекомендации – новый этап развития физиотерапии/Физиотерапия, бальнеотерапия, реабилитация. 2014. №2. С. 36–40.

4. Balzarini A., Pirovano C., Diazzi G., Olivieri R., Ferla F., Galperti G., et al. Ultrasound therapy of chronic arm lymphedema after surgical treatment of breast cancer / *Lymphology*. 1993. Vol. 26. P. 128–134.
5. Cantarero-Villanueva I., Fernandez-Lao C., Fernandez-de-las-Penas C., Lopez-Barajas I.B., Del-Moral-Avila R., De la-Llave-Rincon A.I., et al. Effectiveness of Water Physical Therapy on Pain, Pressure Pain Sensitivity, and Myofascial Trigger Points in Breast Cancer Survivors: A Randomized, Controlled Clinical Trial / *Pain Medicine*. 2012. Vol. 26 (1). P. 67–72.
6. Morris D., Jones D., Ryan H., Ryan G. The clinical effects of Kinesio Tex taping: A systematic review / *Physiotherapy Theory and Practice*. 2013. Vol. 29 (4). P. 259–270.
7. Leal N.F.B.S., Carrara H.H.A., Vieira K.F., Ferreira C.H.J. Physiotherapy treatments for breast cancer-related lymphedema: A literature review / *Rev. Latino-am. Enfermagem*. 2009. Vol. 17(5). P. 730–737.
8. Mourao e Lima M.T.B.R., Mourao e Lima J.G., Carvalho de Andrade M.F., Bergmann A. Low-level laser therapy in secondary lymphedema after breast cancer: systematic review / *Lasers Med Sci*. 2012. Vol. 18 (4). P. 884–890.
9. Dos Santos S., Hill N., Morgan A., Smith J., Thai C., Cheifetz O. Acupuncture for Treating Common Side Effects Associated with Breast Cancer Treatment: A Systematic Review / *Medical Acupuncture*. 2010. Vol. 22(2). P. 233–239.
10. De Groef A., Van Kampen M., Dieltjens E., Christiaens M.R., Neven P., Geraerts I., et al. Effectiveness of Postoperative Physical Therapy for Upper Limb Impairments Following Breast Cancer Treatment: A Systematic Review / *Archives of physical medicine and rehabilitation*. 2015. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25595999>.
11. Carati C.J., Anderson S.N., Gannon B.J., Piller N.B. Treatment of Postmastectomy Lymphedema with Low-Level Laser Therapy / *Cancer*. 2003. Vol. 98. P. 1114–22.
12. Omar M.T.A., Shaheen A.A.M., Hamayun Z. A systematic review of the effect of low-level laser therapy in the management of breast cancer-related lymphedema / *Support Care Cancer*. 2012. Vol. 20. P. 2977–2984.
13. Kim J., Myeong S.L., Won Kang J., Choi D.Y., Edzard E. Reflexology for the Symptomatic Treatment of Breast Cancer: A Systematic Review / *Integrative Cancer Therapies*. 2010. Vol. 9(4). P. 326–330.
14. Buffart L.M., Van Uffelen J.G.Z., Riphagen I.I., Brug J., Van Mechelen W., Brown W.J., et al. Physical and psychosocial benefits of yoga in cancer patients and survivors, a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / *BMC Cancer*. 2012. Vol. 12. P. 559.
15. Huang T.W., Tseng S.H., Lin C.C., Bai C.H., Chen C.S., Hung C.S., et al. Effects of manual lymphatic drainage on breast cancer-related lymphedema: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / *World Journal of Surgical Oncology*. 2013. Vol. 11. P. 15.
16. Belmonte R., Tejero M., Ferrer M. et al. Efficacy of low-frequency low-intensity electrotherapy in the treatment of breast cancer-related lymphoedema: a cross-over randomized trial / *Clinical Rehabilitation*. 2011. Vol. 26(7). P. 607–618.
17. ГОСТ Р 56034-2014 Клинические рекомендации (протоколы лечения). Общие положения. М., 2014. 23 с.
18. Семиглазова Т.Ю., Ключе В.А., Каспаров Б.С., Кондратьева К.О., Крутов А.А., Зернова М.А. и др. Международная модель реабилитации онкологических больных. Медицинский Совет. 2018. № 10. С. 108–116.

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-56-69

Цитирование: Багиров Н. С., Петухов И. Н., Дмитриев Н. В., Григорьевская З. В. Микробиом и рак: есть ли связь? Обзор литературы // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:56–69

Микробиом и рак: есть ли связь? Обзор литературы

Н. С. Багирова, И. Н. Петухова, Н. В. Дмитриева, З. В. Григорьевская

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия
Для корреспонденции: nbagirova@mail.ru

Резюме. Микробиом человека находится в тесном взаимодействии с процессами обмена человека и может либо способствовать нашей жизнедеятельности, либо вызвать заболевания, непосредственно изменяя экспрессию генов человека. Проведены многочисленные исследования, направленные на поиск механизмов, с помощью которых микробные сообщества желудочно-кишечного, дыхательного трактов и прочих локусов функционально связаны с процессами метаболизма человека. Сейчас пришло понимание того, что микробиом играет важную и уникальную роль в здоровье и болезни человека. Предпринимаются шаги, направленные на регулирование процессов, происходящих в микробных сообществах. Цели различных исследований в этом направлении многогранны, начиная с регулирования метаболизма человека, иммунной и воспалительной реакций и до предотвращения канцерогенеза, ингибирования прогрессирования рака и повышения эффективности лечения онкологических заболеваний.

Ключевые слова: микробиом, рак, канцерогенез

Методы обнаружения микробов на основе генома, появившиеся за последнее десятилетие, выявили обширные сообщества бактерий, вирусов и грибов, которые, как известно, обитают почти на каждом участке тела человека и формируют его микробиом. (Микробиом, микробиота – собирательное название микроорганизмов, находящихся в симбиозе с организмом хозяина, в данном случае «хозяином» рассматривается человек. Сообщества микроорганизмов, или микрофлора, находятся в тесном взаимодействии с нашим организмом. Они могут способствовать нашей жизнедеятельности либо вызвать заболевания). Выявлены тысячи новых микробных видов, способных содействовать аутоиммунным и воспалительным заболеваниям. Стало очевидным, что в развитии одного определенного заболевания участвует целое сообщество микроорганизмов, а не один конкретный возбудитель. Именно группа микроорганизмов, по-видимому, создает дисфункцию посредством вмешательства в процессы обмена человека. Обязательным условием сохранения микробиома внутри иммунных клеток хозяина является деградация врожденной иммунной защиты. При этом микроорганизмы также вмешиваются и в другие процессы метаболизма человека, непосредственно изменяя экспрессию генов. Кумулятивный эффект этих изменений в метаболизме может привести к катастрофическому разрушению метаболизма человека в целом [1].

Проведены многочисленные исследования, направленные на поиск механизмов, с помощью которых микробные сообщества желудочно-кишечного, дыхательного трактов и проч. локусов функционально связаны с процессами

метаболизма человека. Сейчас пришло понимание того, что микробиом играет важную и уникальную роль в здоровье и болезни человека. Предпринимаются шаги, направленные на регулирование процессов, происходящих в микробных сообществах. Цели различных исследований в этом направлении многогранны, начиная с регулирования метаболизма человека, иммунной и воспалительной реакций и до предотвращения канцерогенеза, ингибирования прогрессирования рака и повышения эффективности лечения онкологических заболеваний. В 2007–2008 гг. под эгидой Национального института здоровья США стартовал Проект «Микробиом человека» (Human Microbiome Project). Цель данного проекта заключалась в расшифровке 900 полных геномов микробов, в создании подробной карты микрофлоры, населяющей организм трехсот здоровых добровольцев. Геном человека содержит около 22 000 генов. По оценкам Проекта, микробы наделяют наш организм еще восьмью миллионами генов [2, 3].

После завершения Проекта «Микробиом человека» начались исследования посредством использования различных технологий на основе изучения ДНК, которые были разработаны для декодирования генома человека, для изучения микробных геномов, которые находятся в организме человека. Европейское объединение MetaHit основано в 2008 г. и финансируется из средств Еврокомиссии. В консорциум в настоящее время входят 13 промышленных и исследовательских организаций из восьми стран Европы. Оба проекта подразумевают изучение человеческого микробиома в самых различных направлениях: создание баз данных генов, геномов микробиома человека, поиск

взаимосвязей между микробиомом и заболеваниями человека, разработка новых методов анализа метагеномных данных и т.д. [4, 5].

В Канаде и России существуют группы по метагеномным исследованиям. В России такое объединение появилось в 2009 г. под названием «Русский метагеномный проект». Главное международное объединение, в которое входят практически все консорциумы, – International Human Microbiome Consortium [2].

Патогенез множества заболеваний и одновременно способы их лечения прямо или косвенно связаны с ферментативной и биохимической активностью микрофлоры и ее влиянием на организм человека. Из этого следует, что мы не можем изучать болезнь, изучая геном человека отдельно от генома микробиома. Выделены миллионы белков и метаболитов микробиомов, которые постоянно взаимодействуют с геномом человека, изменяя его. Персистенция микроорганизмов, например *Mycobacteria tuberculosis*, *Borrelia burgdorferi*, *Chlamydia trachomatis*, *Aspergillus fumigatus*, цитомегаловирусов, влияет на экспрессию генов человека. Показано, например, что экспрессия по меньшей мере 463 человеческих генов изменяется при персистенции в организме человека *Mycobacterium tuberculosis* [1]. Патогены, которые наиболее часто вызывают заболевание, как правило, персистируют внутри клеток иммунной системы. На примере *M. tuberculosis* и вируса Эпштейн–Барра изучена способность этих внутриклеточных патогенов выживать в клетках человека и непосредственно вмешиваться в процессы транскрипции, трансляции и восстановления ДНК. Если накопление ошибок, возникающих в результате этой интерференции, превышает способность механизмов восстановления клеток, наступает состояние нестабильности функционирования органов и систем человеческого организма. *M. tuberculosis* и вирус Эпштейн–Барра выживают вследствие подавления экспрессии гена ядерного рецептора витамина D (VDR) из группы орфанных рецепторов. Всего десять лет назад VDR изучался почти исключительно в контексте метаболизма кальция. В настоящее время, однако, этот рецептор, как было показано, ответственен за экспрессию по меньшей мере 1 000 генов [6]. VDR участвует не только в обмене кальция и фосфора, метаболизме костной ткани, но и регулирует функции иммунной системы, рост и дифференцировку клеток. Экспрессия VDR определяется главным образом в почках, кишечнике и костной ткани. VDR в небольших количествах обнаруживают и во многих других тканях человека [7]. Активность VDR в присутствии *M. tuberculosis* снижается более чем в три раза, в присутствии вируса Эпштейн–Барра – более чем в 10 раз. Подавление экспрессии рецептора VDR приводит к тому, что микроорганизмы могут избегать элиминации из организма человека вследствие нарушения в системе врожденного иммунитета [8]. Наиболее выраженный эффект отмечается в незрелых клетках лимфоидного ряда [9]. Рецептор VDR также экспрессирует гены,

связанные с развитием рака, включая белок-супрессор метастазов (MTSS1), который играет ключевую роль в апоптозе и подавлении клеточного цикла в опухолевых клетках [6]. В дополнение к своей ключевой роли в регуляции транскрипции VDR также влияет на силу ответа врожденного иммунитета человека. VDR регулирует выработку толл-подобного рецептора (TLR2), который «позволяет» иммунной системе распознавать бактериальные полисахариды. Кроме того, он влияет на экспрессию кателицидина и некоторых антимикробных пептидов, которые играют жизненно важную роль в распознавании внутриклеточных патогенов. Таким образом, любой микроорганизм, способный к подавлению активности VDR, может в значительной степени отключить врожденный иммунный ответ, облегчая персистенцию возбудителя. Действительно, некоторые патогены, наиболее часто связанные с воспалительным заболеванием, фактически эволюционировали, чтобы выжить именно таким образом. Дисрегуляция VDR создает ряд дисбалансов, которые еще больше ухудшают гомеостаз и иммунитет. Активированный VDR отвечает за экспрессию CYP24A1, фермента, ответственного, прежде всего, за дезактивацию метаболита витамина D – 1,25-дигидроксивитамина D (1,25-D) [10]. Кроме того, воспаление, связанное с персистирующими внутриклеточными микробами, вызывает избыточное производство фермента CYP27B1. Это приводит к усилению процесса превращения 25-гидроксивитамина D (25-D) в 1,25-D. Оба процесса вызывают увеличение концентрации 1,25-D. Повышенные концентрации 1,25-D, попадающие в кровоток, были продемонстрированы при нескольких воспалительных состояниях, включая туберкулез и ревматоидный артрит [11]. Показано, что при увеличении концентрации 1,25-D может также нарушаться регуляция экспрессии генов посредством ядерных рецепторов, отличных от VDR [12]. Таким образом, когда 1,25-D накапливается в инфицированных клетках, он может также отключить активность этих рецепторов, в результате чего происходит еще большее ослабление иммунитета. Другой рецептор из группы орфанных, прегнанный X-ядерный рецептор (PXR), впервые выявлен у мышей в 1998 г. Увеличенные концентрации 1,25-D препятствуют активации рецептора PXR и экспрессии фермента CYP27A1, концентрация в крови 25-D также снижается. Высокий уровень экспрессии PXR наблюдается в ткани печени, тонкой и ободочной кишке. В небольших количествах PXR обнаруживается в ткани (как здоровой, так и опухолевой) молочной железы людей. Указанные ткани отличаются наиболее высокой экспрессией цитохрома P4503A (CYP3A) – фермента, ответственного за гидроксилирование желчных кислот [13, 14]. Лиганды PXR отличаются неоднородностью структуры и включают: антимикробные (например, рифампицин, клотримазол), противоопухолевые (циклофосфамид, тамоксифен, паклитаксел), противовоспалительные (дексаметазон), гипотензивные (нифедипин, спиронолактон) и проч. препараты,

лекарственные травы (зверобой, полинезийский перец), желчные кислоты, промежуточные продукты их синтеза, эстрогены. PXR регулирует транскрипцию генов, кодирующих белки, ответственные за метаболизм, транспорт и элиминацию перечисленных выше соединений [13, 14]. Активаторы PXR (например, рифампицин) влияют на функции клетки человека: PXR встраивается в процесс экспрессии генных продуктов. В итоге тестирование минимальной ингибирующей концентрации препарата *in vitro* не распознает эти изменения, и пока неизвестно, каким образом активаторы влияют на микробную выживаемость, а также элиминацию возбудителей [15–17]. Организм человека способен извлекать гены резистентности к антибиотикам из продуктов при их употреблении, а затем встраивать эти гены в свой метаболизм [18].

Белки и метаболиты, образующиеся в результате жизнедеятельности микробиома, проникают в ткани человека. Взаимодействие между белками человека и белками микробного сообщества влияет на весь спектр метаболических процессов в организме человека. Например, наличие или отсутствие определенных метаболитов микробов в крови любого человека приводит к тому, что лекарственный препарат метаболизирует по-разному у различных людей [19]. Эти трансгеномные взаимодействия осложняются тем, что структуры большинства микробных белков идентичны или очень похожи на структуры генома человека. Например, у некоторых бактерий метаболизм глюкозы сходен с метаболизмом этого соединения в организме человека. Последствия подобного сходства связаны с нарушением функций человеческого организма, так как белки и метаболиты, созданные микробами, встраиваются в процессы обмена человека вместо его собственных. Эта «молекулярная мимикрия» чрезвычайно распространена.

Состав микробиома у пациентов со временем может изменяться при ряде хронических воспалительных заболеваний, включая диабет первого и второго типов, болезнь Крона, язвенный колит и псориаз, а также при злокачественных новообразованиях [19]. Некоторые микроорганизмы, вернее их количество в составе микробиома человека, могут служить своеобразными прогностическими биологическими маркерами состояния того или иного локуса человека. Показано, что количество *Bacteroidetes* и *Firmicutes phyla* существенно снижено в опухолевых тканях, тогда как количество *Fusobacterium spp.*, напротив, повышено. У больных хронической болезнью Лайма, при синдроме хронической усталости выявлены значительно измененные протеомы спинномозговой жидкости, которые также отличаются от таковых у здоровых лиц [20, 21]. *Fusobacterium nucleatum* может ускорять прогрессирование рака и ингибировать иммунные ответы, опосредуемые Т-клетками, при колоректальном раке. У 1069 пациентов, страдающих колоректальным раком, в микробиоме кишки выявлены высокие концентрации *F. nucleatum*. Более высокое количество ДНК *F. nucleatum*

в опухолевой ткани связано с худшим прогнозом [22]. Недавние исследования показали, что общее количество *Fusobacterium spp.* в тканях опухоли при колоректальном раке в 400 раз выше, чем в соседних нормальных тканях [23]. Следовательно, это может служить потенциальным прогностическим биомаркером в отношении колоректального рака.

Учитывая, что почти все атипичные белки в организме человека являются микробными по происхождению, эти протеомные различия непосредственно отражают сдвиги в составе микробиома. Микробиота больных людей отличается от микробиома здорового человека. Хронические заболевания, обусловленные инфекцией, вероятно, связаны с изменениями в сложных микробных сообществах, а не с одним каким-то патогеном. Из этого следует, что постулаты Коха, которые диктуют, что одно инфекционное заболевание должно быть вызвано одним патогеном, в нынешнюю эпоху метагенома (метагеном – набор генов всех микроорганизмов, находящихся в исследуемом образце) становятся сомнительными. К сожалению, исследования микробного сообщества осложняются влиянием множества факторов окружающей среды, которые также могут вызывать значительные сдвиги в микробных популяциях человека [24]. К ним относятся, например, географическое положение, потребление определенных продуктов питания, потребление воды разного качества и использование лекарств и различных пищевых добавок. Хотя идентификация видов, присутствующих у пациентов с воспалительными заболеваниями, может дать ценные сведения о болезни, мы не можем сосредоточиться просто на исследованиях, основанных только на изучении микробной популяции. Вместо этого мы должны подробно изучить, что на самом деле делают микробные геномы, чтобы пересистировать в организме человека и влиять на его процессы метаболизма. Под воздействием микробиома происходит множество изменений в клетках, они накапливаются в течение жизни человека, и на каком-то этапе начинают проявляться симптомы заболеваний.

Канцерогенез – многофакторный процесс, связанный с генетическими и экологическими изменениями. В 1990 г. было зарегистрировано 15,4–17,8% случаев рака, связанных с инфекциями, при этом в 21,0–26,3% случаях – в развивающихся странах и значительно меньше – в развитых странах (5–9%) [25]. Среди 3,7–1 030 микроорганизмов, обитающих на Земле, лишь немногие были определены международным агентством по изучению рака (International Agency for Research on Cancer, IARC) как канцерогенные агенты: пока к ним относят *Helicobacter pylori*, вирус гепатита В и С, ВИЧ-1, вирусы папилломы человека, вирус Эпштейн–Барра, герпеса человека тип 8, Т-клеточный лимфотропный вирус человека тип 1, *Opisthorchis viverrini*, *Clonorchis sinensis* и *Schistosoma haematobium* и некоторые другие. Люди колонизированы триллионами микробов, но только

немногие из них связывают с развитием рака. Микробиота в совокупности со многими другими факторами риска приводит к коллективной ответственности за процесс канцерогенеза. К настоящему времени опубликовано достаточно исследований, посвященных связи между кишечной микробиотой и развитием злокачественных новообразований дыхательного, мочеполового, желудочно-кишечного трактов. Высказывается предположение, что проводимые исследования в этом направлении будут способствовать снижению заболеваемости и летальности от рака путем улучшения профилактики, диагностики и лечения. В последнее десятилетие проблемы взаимодействия микроорганизмов с опухолевыми тканями привлекли большое внимание ввиду изучения особенностей различных сложных микробных сообществ, а также возможных механизмов, посредством которых микробиота участвует в профилактике рака, канцерогенезе и противоопухолевой терапии. Большое количество исследований показали, что микробный дисбиоз способствует восприимчивости к раку посредством множественных механизмов.

Микробиом и рак пищевода

Рак пищевода гистологически подразделяется на две основные группы: плоскоклеточный рак пищевода и аденокарцинома пищевода. Сообщалось, что карциномы верхнего отдела желудочно-кишечного тракта тесно связаны с общими потенциальными факторами риска, такими как вирус папилломы человека [26–28] и вирус Эпштейна – Барра, хотя механизмы патогенеза пока остаются спорными [29]. В дополнение к вирусам бактериальные инфекции также способствуют развитию злокачественных новообразований пищевода. Существует более высокая относительная численность бактерий семейства *Enterobacteriaceae* в желудке пациентов с эзофагитом и пищеводом Барретта по сравнению со здоровыми людьми. Было высказано предположение, что антибиотики могут изменять микробиом пищевода пациентов с гастроэзофагальным рефлюксом [30]. Кишечная микробиота, колонизирующая пищевод и желудок, заметно изменяется при лечении ингибиторами протонной помпы. Однако пока не до конца ясно, являются ли изменения, вызванные ингибиторами, полезными [31]. Последний системный обзор и метаанализ показывают, что ингибиторы протонной помпы не уменьшают развитие дисплазии и аденокарциномы пищевода при гастроэзофагальном рефлюксе [32].

Микробиом и рак желудка. *H. pylori*

Рак желудка считается раком, связанным с воспалением. Колонизация слизистой желудка *H. pylori* признана фактором риска воспалительных заболеваний данного

локуса. Онкопротеины являются критическими факторами вирулентности *H. pylori*. Повышенное накопление воспалительных цитокинов обнаруживается в желудке индивидов, инфицированных *H. pylori*. Вследствие этого стимулируются различные типы иммунных клеток (лимфоциты, периферические мононуклеарные клетки, эозинофилы, макрофаги, нейтрофилы, тучные клетки и дендритные клетки). Активность онкогенных путей активируется инфекцией, обусловленной *H. pylori*. Генерация факторов, связанных с воспалением, может приводить к инактивированию генов опухолевых супрессоров (например, индуцированная мутация P53) [25]. Инфекция, обусловленная *H. pylori*, может стимулировать иммунные реакции и воспаление, регулировать многие сигнальные пути и индуцировать ахлоргидрию, эпителиальную атрофию и дисплазию, поэтому эффективная эрадикация *H. pylori* может способствовать предотвращению рака желудка [33].

Современные технологии секвенирования позволяют исследователям глубоко погружаться в сложный мир микробиома, на который может влиять несколько факторов [34]. Микробиом человека, колонизированного *H. pylori*, характеризуется увеличением в своем составе одних бактерий (*Proteobacteria*, *Spirochaetes* и *Acidobacteria*) и уменьшением доли других (*Actinobacteria*, *Bacteroidetes*, и *Firmicutes*) [35]. Микробиом людей, не колонизированных *H. pylori*, содержит повышенное количество *Firmicutes*, *Bacteroidetes* и *Actinobacteria* [36]. Изменения в микробном соотношении (дисбиоз/дисбактериоз) связывают с процессами канцерогенеза в тканях желудка [37]. Методами на основе полимеразной цепной реакции было показано, что больные раком желудка отличаются очень разнообразным составом микробиоты, примером которого является сниженное количество одних микроорганизмов (*Porphyromonas*, *Neisseria*, *Prevotella pallens*, *Streptococcus sinensis*) с одновременным повышением других (*Lactobacillus coleohominis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii* и *Lachnospiraceae spp.*) [26, 38, 39].

Безусловно, чтобы точно выяснить корреляции между изменениями состава микробиома и патогенезом рака желудка, необходимы дальнейшие исследования.

Микробиом и колоректальный рак

Сообщество микроорганизмов в кишечнике имеет тесную связь с развитием колоректального рака, воздействуя на механизмы обмена человека и регулируя физиологическую функцию кишечника и даже всей системы пищеварения. В основе связи микробиома кишечника и развития колоректального рака лежит выработка токсичных и генотоксичных метаболитов путем ферментации ингредиентов пищи. Эти метаболиты могут связывать специфические рецепторы поверхности клеток кишечника и впоследствии влиять на трансдукцию внутриклеточного

сигнала. Развитие колоректального рака связано с целым рядом факторов риска, и диета является хорошо известным и важным фактором окружающей среды, связанным с колоректальным раком. Целый ряд метаболитов кишечного микробиома обладает либо опухолегенными, либо противоопухолевыми характеристиками [25].

Липополисахарид, экспрессируемый в колоноцитах, ингибирует гибель клеток, активирует клеточный иммунный ответ через TLR2, а затем стимулирует передачу сигнала для выработки провоспалительных цитокинов, что приводит к канцерогенезу. Липотейхоевая кислота входит в состав клеточной стенки грамположительных бактерий и рассматривается как аналог липополисахарида, компонента клеточной стенки грамотрицательных бактерий. Употребление в пищу продуктов с высоким содержанием жиров повышает относительное количество сульфатредуцирующих бактерий, таких как *Desulfovibrio vulgaris*, который участвует в метаболизме желчных кислот, например литохолевой и дезоксихолевой, которые известны своей потенциальной опухолегенностью. Напротив, масляная кислота, важная короткоцепочечная жирная кислота, которая образуется из ферментируемых волокон при питании кишечных бактерий, как было показано, отличается противоопухолевыми свойствами. Масляная кислота используется митохондриями колоноцитов для поддержания здорового энергетического баланса и способствует пролиферации клеток эпителия кишечника.

Хроническое воспаление опосредуется воспалительными медиаторами (например, фактор некроза опухоли, цитокины – IL6, IL1b) и др., которые активируют транскрипционный ядерный фактор (NF-kB), что способствует канцерогенезу в толстой кишке [40]. Воспалительные заболевания кишечника связаны с более высоким риском развития колоректального рака. Например, пациенты с распространенным колитом имеют более серьезный риск развития рака по сравнению с пациентами с ограниченным колитом [41]. Микробиом кишечника пациентов с воспалительными заболеваниями имеет меньшее разнообразие и дисбактериоз, характеризующиеся более низким содержанием *Firmicutes* и *Bacteroidetes* по сравнению со здоровыми субъектами [42]. Энтеротоксигенные *Bacteroides fragilis* обнаруживают значительную корреляцию с наличием активного воспалительного заболевания кишечника [43, 44]. Было продемонстрировано, что пациенты с колоректальным раком, сопровождающимся воспалительными заболеваниями, имеют худший прогноз, чем пациенты без него [45]. Токсины, секретируемые *B. fragilis*, могут приводить к опухолегенезу в толстой кишке [46, 47]. Аденоматозные полипы, аденомы считаются предраковыми заболеваниями при колоректальном раке. Разнообразие, относительное изобилие и состав микробиома кишечника у пациентов с аденомой значительно отличаются от таковых у здоровых. У пациентов с колоректальной аденомой в микробиоме значительно

больше *Proteobacteria* и меньше *Bacteroidetes* по сравнению со здоровыми людьми. Сделан вывод, что дисбиоз кишечной микробиоты способствует процессу образования опухолей в толстой кишке [48–50].

Кишечная микробиота и рак поджелудочной железы

Аденокарцинома протока поджелудочной железы – один из наиболее злокачественных видов рака и является наиболее распространенным видом рака поджелудочной железы. Накопленные исследования показали, что микробиота кишечника может влиять и на канцерогенез поджелудочной железы [51, 52], способствуя воспалению, активируя иммунный ответ и укрепляя связанное с раком воспаление [53].

К факторам риска аденокарциномы поджелудочной железы относятся возраст, курение сигарет, ожирение, хронический панкреатит и диабет. Обзор сотен метаанализов по раку поджелудочной железы показал, что инфекция, обусловленная *H. pylori*, является еще одним значительным фактором риска [54]. *H. pylori* участвует в развитии острого и хронического панкреатита [55–57], а также аутоиммунного панкреатита [58]. Микробы вызывают устойчивые иммунные ответы и воспалительные реакции, приводящие к развитию рака поджелудочной железы [59].

Микробиом кишечника, ожирение и рак печени

Ожирение увеличивает вероятность различных видов рака, таких как рак печени, и вызывает микробный дисбиоз. В условиях ожирения плотность эпителиального слоя кишечника изменяется из-за хронического воспаления. В результате наблюдается увеличение проницаемости кишечника и количества бактерий и их метаболитов, проникающих из кишечника в кровоток вследствие хронического воспаления [60–62]. IL-6 и ингибитор активатора плазминогена, концентрации которого возрастают при ожирении, также приводят к воспалительным реакциям и активации канцерогенеза. Кроме того, количество грамположительных бактерий, а также уровень дезоксихолевой кислоты увеличиваются в сыворотке у мышей с ожирением, что указывает на то, что связь «дезоксихолевая кислота – секреторный фенотип, связанный со старением», играет критическую роль в прогрессировании процессов ожирения и рака печени [63, 64]. Печень обычно считается стерильной, состояние ее внутренней среды в значительной степени зависит от микроорганизмов, составляющих микробиом желудочно-кишечного тракта и их метаболитов, которые через венозную систему могут изменять внутреннюю среду печени. Печень «защищается»

от негативного влияния микробных сообществ хозяина путем фильтрации кровотока, очищения его от продуктов метаболизма, нейтрализации токсинов кишечных микробов. Развитие стойкого нарушения микробного соотношения (дисбактериоз) способствует гепатокарциногенезу, потому что микробиом и микробные метаболиты встраиваются в процессы обмена человека и модифицируют его [65]. Было выдвинуто предположение, что чрезмерный рост микробов, дисбактериоз кишечника, может способствовать развитию рака печени. Это предположение требует дополнительного изучения [66].

Микробиом легких

Экологические детерминанты формирования микробиома легких – распространение, выведение, условия размножения – все они значительно изменяются при острых и хронических заболеваниях легких [67]. При сравнении микробиома легких здоровых людей и пациентов с какой-либо легочной патологией обнаружены значительные различия в его составе [68]. Было описано увеличение разнообразия видов микробов при хронических заболеваниях дыхательного тракта. У здоровых людей в микробиоме преобладали бактерии *Bacteroidetes*, а у пациентов с патологией доминировали микроорганизмы *Proteobacteria*, большое разнообразие грамотрицательных бактерий.

Микробиота включает в себя различные микроорганизмы, состоящие из бактерий, грибов, вирусов и простейших, распределенных по разным локусам человеческого тела, включая кожу, влагалище, кишечник и дыхательные пути, с наибольшей плотностью в кишечнике. Микробиота кишечника активно влияет на нашу метаболическую, эндокринную и иммунную системы, а также периферическую и центральную нервную системы. Недавно была обнаружена двусторонняя связь между микробиомами кишечника и легкого, что говорит о том, что изменения в одном локусе могут повлиять на другой, будь то микробный состав или функциональность. Кроме того, эта двусторонняя связь проявляется в измененном иммунном ответе в одном локусе после изменений в другом. Стимуляция иммунной системы возникает как вследствие изменения самих микробных клеток, так и их метаболитов. Это взаимодействие может как усиливать иммунологический ответ против процесса канцерогенеза в легочной ткани, так и способствовать этому процессу [69].

Изучение микробиоты легкого и ее взаимосвязь с другими системами и органами является новой областью исследования, в которой быстро накапливаются доказательства, свидетельствующие о том, что легкие на самом деле не стерильны, но содержат различные микробные сообщества [70]. Недавние исследования показали, что некоторые микробы и дисбиоз микробиоты кишечника в целом коррелируют с развитием рака легких [71, 72].

Аналогично у людей с синдромом раздраженного кишечника иногда отмечается нарушения функции легких [73]. Это позволяет предположить, что связь между процессами в легких и в желудочно-кишечном тракте можно считать двусторонней.

Дыхательный тракт человека является первичным и непрерывным порталом для доступа в него воздушно-капельным путем многочисленных микроорганизмов и частиц, таких как вирусы, бактерии или грибы. Микробиом дыхательных путей отличается от микробных сообществ других локусов человеческого тела и включает в себя ряд микроорганизмов, которые в основном выявляют в жидкости, полученной при выполнении бронхоальвеолярного лаважа, или в образцах тканей, полученных при пункции. Поскольку микробиом легких стали изучать сравнительно недавно, крайне важно помнить, что тип образца, метод отбора проб и возможность контаминации микрофлорой соседних локусов во время отбора влияют на конечные результаты. Поэтому из-за недостатка общих исследований в этой области необходимо принимать во внимание применяемую методологию и ее возможные преимущества и недостатки. Исследования, которые посвящены анализу микробиома легочной ткани, полученной путем стерильного хирургического доступа, также были проведены и подтверждают, что нижний отдел дыхательных путей содержит микробиом, который отличается от микробного сообщества верхних дыхательных путей [74]. Экологические детерминанты микробиома легкого (иммиграция, элиминация и региональные условия роста) изменяются при острой и хронической болезни легких, например при хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ) (часто предраковое воспалительное состояние) и раке легкого [70, 75]. Известно, что вялотекущий воспалительный процесс, вызванный повреждением легких, колонизацией патогенов или внутренними факторами, часто является общей отправной точкой последующего развития рака [76].

Возбудители, которые могут быть причиной развития рака легких, до сих пор не известны, в отличие от многих генетических предрасположенностей и мутаций, которые лежат в основе различных типов рака легких [77]. На данный момент можно предположить негенетическое развитие рака легких, если имеет место ХОБЛ – хроническое воспалительное состояние, где начальное поражение легких, независимо от его причины, создает микробный дисбактериоз и колонизацию, что ухудшает общее состояние легких и часто приводит к развитию рака.

Микробиом, рак, иммунитет

В связи с рядом генетических изменений, приводящих к потере нормальных клеточных регуляторных процессов, начинают вырабатываться неоантигены опухолевых

клеток. Концепция связи канцерогенеза и иммунитета положена в основу утверждения о значительной роли микробиома кишечника в противоопухолевой защите [78]. Можно предположить, что по крайней мере временное нарушение функций кишечного барьера и транслокация микробиоты является основным фактором в формировании связи между микробиомом кишечника, иммунной системой и канцерогенезом.

Важность микробиоты кишечника и его состава уже давно признана для нормального функционирования системы пищеварения. Микробиом легких и кишечника постоянно подвергаются воздействию различных факторов окружающей среды, что, в свою очередь, влияет на наш местный и системный иммунитет. Два микробиома теперь рассматриваются как «функционирующие в диалоге», опровергая предыдущие идеи о стерильности воздуха легких и о наличии «барьера» между двумя локусами, обусловленного расстоянием или функциональными различиями. Кишечная микробиота через собственную сигнальную систему усиливает защитный барьер кишечника, стимулируя созревание Т- и В-клеток, обеспечивая усиление защиты слизистой оболочки через антитела. Этот эффект не только сохраняется в кишечнике, но и распространяется на другие поверхности слизистой оболочки посредством лимфатической и кровеносной систем, влияя на иммунный ответ в удаленных локусах. Таким образом, хотя антиген находился в кишечнике, иммунологический ответ также может быть получен и в легких, хотя прямого контакта с антигеном не было, и наоборот. Бактерии и их продукты, которые проходят первый иммунологический барьер, также достигают дистальных участков через лимфатическую и кровеносную системы, модулируют ответ иммунной системы в удаленных участках. Тот локус, в котором происходит первый контакт между иммунной системой и микробными антигенами, также важен, поскольку это влияет на реактивность и приток этих клеток в другие ткани.

Микробиом женских половых органов и рак

Проведен микробиологический скрининг тканей фаллопиевых труб и яичников, удаленных у 25 женщин по медицинским показаниям (доброкачественные и злокачественные новообразования) [79]. В исследование не включали пациенток, принимавших антибиотики в течение трех месяцев перед операцией, а также страдавших раком шейки или тела матки. Скрининг проводили, экстрагируя и секвенируя высококонсервативные последовательности участка V1-V2 16S-субъединицы бактериальных рибосом, получив в среднем около 70 тыс. прочтений на каждый образец. Полученные данные обработали многофакторным анализом. Сделаны выводы о том, что все отделы придатков матки обладают собственным разно-

образным микробиомом, причем его состав различается в проксимальном отделе и бахромке фаллопиевых труб, и оба они отличаются от микробиоты поверхности яичников. У пациенток с эпителиальным раком яичника имеются незначительные, но характерные отличия бактериального состава по сравнению с женщинами, не страдавшими злокачественными новообразованиями. При онкологическом заболевании обнаруженная микробиота была более патогенной. Выяснить, влияет ли микробиом придатков матки на развитие злокачественных новообразований, предстоит в последующих исследованиях. Если такая связь обнаружится, она откроет путь к разработке новых методов скрининга и, возможно, профилактики и лечения опухолей женской репродуктивной системы.

Микробиом и опухоли молочной железы

Группа ученых из американского общества микробиологов [80] обнаружила присутствие бактерий в молочной железе и решила выяснить, каков видовой состав этого микробиома, а также понять, какие функции выполняют эти микроорганизмы. Бактериальная ДНК из образцов тканей 58 женщин, проходивших лечение по поводу рака молочной железы, сравнили с результатами анализа бактериальной ДНК, взятой из тканей молочной железы здоровых женщин. У здоровых женщин преобладали *Lactococcus spp.* и *Streptococcus spp.*, а при раке молочной железы было увеличено количество энтеробактерий, стафилококков. Ранее было показано, что эти микроорганизмы провоцируют появление двухцепочечных разрывов в ДНК культур клеток человека, а накопление таких повреждений провоцировало развитие опухолей. Ранее считалось, что двухцепочечные разрывы возникают под действием реактивных форм кислорода, но теперь очевидно, что причиной их появления в клетках тканей молочной железы могут быть и бактерии. Авторы отмечают, что использованная ими выборка слишком мала и потому требуются гораздо более масштабные исследования.

Будущие направления исследований

Микробиом кишечника тесно связан с развитием злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. Пребиотики, пробиотики, синбиотики и некоторые антибиотики часто применяются для «оздоровления» кишечника.

Применение пребиотиков ориентировано на конкретную микробную группу и может быть хорошим способом восстановить «здоровую» микробную композицию, которая, следовательно, усилит функцию кишечного барьера и стимулирует иммунную систему. Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) определяет «пребиотики»

как «нежизнеспособный пищевой компонент, который приносит пользу здоровью хозяина, связанную с модуляцией микробиоты» [81]. Актуальность естественной микробной поддержки для эффективности проводимой химиотерапии уже была продемонстрирована. В будущем дальнейшие открытия, безусловно, будут проводиться в этой новой области исследований, основанных на естественном поведении организма, увеличении долговечности, а также на снижении терапевтических побочных эффектов или последствий заболевания. Несколько недавних исследований показали, что кишечная микробиота влияет на эффективность противоопухолевых методов лечения, включая химиотерапию и иммунотерапию.

Стандартом лечения для большинства аутоиммунных и воспалительных заболеваний является иммуносупрессия. Обычно используемые иммунодепрессанты включают кортикостероиды, метотрексат и фактор некроза опухоли. Хотя эти терапевтические варианты часто обеспечивают кратковременное ослабление симптомов, но при этом наблюдаются плохие долгосрочные прогнозы, связанные с нестабильностью результатов лечения и развитием рецидивов. Действительно, никакие проведенные исследования не выявили кортикостероиды, способные улучшить долгосрочный прогноз или снизить летальность. Например, при саркоидозе использование стероидов приводит к рецидиву и способствует увеличению длительности заболевания [82]. На сегодняшний день было проведено более 150 клинических испытаний, в которых тестировались потенциальные агенты, предназначенные для блокирования воспаления у пациентов с сепсисом, и все они потерпели неудачу [83].

Большинство иммунодепрессантов были разработаны с целью замедлить процесс, называемый сверхактивным иммунным ответом. Однако эффективность этих препаратов должна быть пересмотрена. Ослабляя иммунный ответ, иммунодепрессанты подавляют процессы воспаления и выделения цитокинов. Хотя эти процессы приводят к краткосрочному улучшению самочувствия пациента, иммунная система может быть угнетена до такой степени, что она больше не сможет правильно поддерживать гомеостаз микробиома. Это ухудшает течение основного заболевания, и пациенты становятся более уязвимыми к приобретению новых патогенов.

Микробы опосредованно могут усилить терапевтический эффект иммунотерапии злокачественных новообразований [84]. Было показано, что противоопухолевая эффективность и иммуностимулирующий эффект от блокады цитотоксического действия белков, связанных с Т-лимфоцитами (блокада CTLA-4), являются следствием жизнедеятельности различных видов *Bacteroides*, таких как *B. thetaiotaomicron* и *B. fragilis* [85]. Пробиотики – живые микроорганизмы, которые при введении в достаточных количествах приносят пользу здоровью человека. Назначение пробиотика, содержащего *Bifidobacterium spp.*, в дополнение к основной иммунотерапии, связывают со зна-

чительным замедлением прогрессирования опухоли [86]. В ряде исследований утверждается, что пробиотики способствуют подавлению процессов развития колоректального рака посредством влияния на силу ответа врожденной иммунной системы, на апоптоз, снижение окислительного стресса и улучшение состояния микробного сообщества кишечника [87–89]. *Lactobacillus spp.* наиболее часто используют в качестве пробиотика в клинических испытаниях, считают, что именно эти бактерии способствуют значительному снижению численности условно-патогенной микрофлоры семейства *Enterobacteriaceae*, регуляции иммунного ответа у пациентов с колоректальным раком, тогда как введение *Bifidobacterium longum* не оказывает такого мощного эффекта [90]. Кроме того, прием пробиотиков на основе *Lactobacillus spp.* способствует восстановлению микробиоты кишечника. Предложено использовать подобные пробиотики для профилактики рака толстой кишки [91]. Пробиотик, в состав которого входит *Lactobacillus acidophilus*, *Bifidobacteria bifidum* и *Bifidobacteria infantum*, и обогащенный олигофруктозой и мальтодекстрином, уменьшает количество видов *Pseudomonas*, *Congregibacter*, *Clostridium*, *Escherichia*, *Helicobacter* при одновременном увеличении количества лактобацилл [92]. Было показано, что популяция кишечной микробиоты пополняется бактериями, таким как *Prevotella spp.* и *Oscillibacter spp.*, при этом создается благоприятная среда для активации противовоспалительных механизмов [93]. Кроме того, обычное лечение инфекции, например, обусловленной *Helicobacter pylori* (амоксациллин + кларитромицин + ингибитор протонной помпы), может изменять микробиом кишечника и сопряжено с развитием резистентности к антибиотикам [94]. Но дополнительное назначение пробиотиков помогает кишечной микробиоте сохранять свою стабильность и нормальное функционирование на пользу организму человека, несмотря на противомикробную терапию [95].

Синбиотики (комбинации пребиотиков и пробиотиков). Российский ГОСТ определяет синбиотик как физиологически функциональный пищевой ингредиент, представляющий собой комбинацию из пробиотиков и пребиотиков, в которой пробиотики и пребиотики оказывают взаимноусиливающее воздействие на физиологические функции и процессы обмена веществ в организме человека. Проведено немало исследований по их влиянию на микробиом человека. Доказано, например, что добавление симбиотиков к неоадъювантной химиотерапии при раке пищевода улучшает состояние микробиома кишечника и уменьшают побочные эффекты, вызванные химиотерапевтическими средствами [81, 96]. Поскольку изменения в микробиоме желудка связывают с увеличением частоты аденокарциномы пищевода, особенно при их локализации на границе желудок-пищевод, микробиом пищевода предложено корректировать с помощью антибиотиков, пробиотиков или ингибиторов

конкретных клеток человека, чтобы предотвратить дисбаланс на этом участке [97].

Показано влияние микробиоты и ее метаболитов не только непосредственно на канцерогенез (индукция воспаления и иммунной дисрегуляции приводит к генетической нестабильности), но и на фармакодинамику противоопухолевых препаратов [98]. В качестве примера можно привести 5-фторурацил (5-FU), который является важным химиотерапевтическим средством для лечения колоректального рака. Однако использование 5-FU ограничено хеморезистентностью. В опухолевых клетках, устойчивых к 5-FU, *Lactobacillus plantarum* (LPSN) ингибирует экспрессию конкретных биомаркеров стволовых клеток опухоли, способствует гибели клеток и апоптозу, избирательно инактивирует передачу определенных сигналов, тем самым повышая эффективность 5-FU и реверсирование развития резистентности к противоопухолевым препаратам. Это означает, что пробиотики могут быть полезной терапевтической альтернативой в качестве биотерапевтических средств

для химиорезистентных опухолевых клеток при колоректальном раке [99].

Другой пример: иринотекан – одно из основных химиотерапевтических средств у пациентов, страдающих колоректальным раком. Микробиота кишечника подвергается воздействию токсичной химиотерапии иринотеканом, которая может вызывать потерю функции микробиома как защитного барьера кишки [100]. После введения иринотекана увеличивается концентрация *Clostridium spp.*, грамотрицательных палочек семейства *Enterobacteriaceae*, в том числе патогенной *E. coli*. Для нивелирования негативных последствий функционирования измененного микробиома кишечника, для снижения токсичности иринотекана предлагается лечение глутамином [101].

Необходимы дальнейшие исследования для определения связи между микробиомом, иммунной системой человека и опухолевым генезом. Это приведет к более глубокому пониманию механизма влияния микробиоты на развитие опухолей и изменения микробиома под влиянием роста опухолей.

Литература • References

1. Amy D. Proal, Paul J. Albert, Trevor G. Marshall. Chapter 10, Infection, Autoimmunity, and Vitamin D, in: Infection and autoimmunity, 2015, Second Edition, Edited by Yehuda Shoenfeld Zabłudowicz, 163–182. <http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-63269-2.00007-6>.
2. Курильщикова А. М., Тикунова Н. В., Кабилов М. Р.. Методы и объекты метагеномных исследований. Вестник НГУ, Серия: Биология, клиническая медицина. 2012, Том 12, Выпуск 1, стр. 191–201. <http://lib.nsu.ru:8081/xmlui/handle/nsu/5047>.
3. Turnbaugh PJ, Ley RE, Hamady M, Fraser-Liggett CM, Knight R, Gordon JL. The human microbiome project. Nature 2007; 449 (7164):804–10. doi: 10.1038/nature06244.
4. Methe BA, Nelson KE, Pop M, Creasy HH, Giglio MG, Huttenhower C, et al. (248 collaborators: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22699610>). Human Microbiome Project Consortium. A framework for human microbiome research. Nature 2012; 486 (7402):215–21. doi:10.1038/nature11209.
5. Ehrlich SD. MetaHIT: The European Union Project on metagenomics of the human intestinal tract. New York: Springer; 2011, p. 307–16. doi: 10.1007/978-1-4419-7089-3_15.
6. Wang TT, Tavera-Mendoza LE, Laperriere D, Libby E, MacLeod NB, Nagai Y, Bourdeau V, Konstorum A, Lallemand B, Zhang R, Mader S, White JH. Large-scale in silico and microarray-based identification of direct 1,25-dihydroxyvitamin D3 target genes. Mol Endocrinol 2005; 19 (11):2685–95. doi: 10.1210/me.2005–0106.
7. Шептулина А. Ф., Широкова Е. Н., Ивашкин В. Т. Ядерные рецепторы в регуляции транспорта и метаболизма желчных кислот. Ж. Гепатология (2013), 5:32–45. РЖГК он-лайн – www.gastro-j.ru.
8. X. U. Yongzhong, XIE. Jianping, LI Yao, YUE Jun, CHEV Jianping, CHUNYU Lijuan and WANG Honghai. Using a cDNA microarray to study cellular gene expression altered by Mycobacterium tuberculosis. Chinese Med J 2003; 116 (7): 1070–1073
9. Yenamandra S. P., Klein G., Kashuba E. NUCLEAR RECEPTORS AND THEIR ROLE IN EPSTEIN – BARR VIRUS INDUCED B CELL TRANSFORMATION. Review. Experimental Oncology 2009. 31 (2):67–73.
10. Marshall TG. Vitamin D, discovery outpaces FDA decision making. BioEssays 2008; 30 (2):173–82.
11. Bell NH. Renal and nonrenal 25-hydroxyvitamin D-1alpha-hydroxylases and their clinical significance. J Bone Miner Res 1998; 13 (3):350–3. DOI: 10.1359/jbmr.1998.13.3.350.
12. Proal AD, Albert PJ, Marshall TG. Dysregulation of the vitamin D nuclear receptor may contribute to the higher prevalence of some autoimmune diseases in women. Ann NY Acad Sci 2009; 1173:252–9. doi: 10.1111/j.1749-6632.2009.04672. x
13. Zhang B., Xie W., Krasowski M. D. PXR: a xenobiotic receptor of diverse function implicated in pharmacogenetics Pharmacogenomics. 2008. Vol. 11, N 9, 1695–1709. doi: 10.2217/14622416.9.11.1695
14. Jonkera J. W., Liddle C., Downes M. FXR and PXR: Potential therapeutic targets in cholestasis. J. Steroid Biochem. Mol. Biol. 2012. N 130 (0):147–158. doi: 10.1016/j.jsbmb.2011.06.012.

15. Lehmann JM, DD. McKee, MA. Watson, TM. Willson, JT. Moore, and SA. Kliewer. The Human Orphan Nuclear Receptor PXR Is Activated by Compounds That Regulate CYP3A4 Gene Expression and Cause Drug Interactions. *J. Clin. Invest.* Vol. 102, No. 5, September 1998, 1016–1023. <https://doi.org/10.1172/JCI3703>.
16. Goran Bertilsson, Jessica Heidrich, Kristian Svensson, Michael Asman, Lena Jendeberg, Mona Sydow-Backman, Rolf Ohlsson, Hans Postlind, Patrik Blomquist, and Anders Berkenstam. Identification of a human nuclear receptor defines a new signaling pathway for CYP3A induction. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, Vol. 95, pp. 12208–12213, October 1998. <https://doi.org/10.1073/pnas.95.21.12208>.
17. Steven A. Kliewer Bryan Goodwin Timothy M. Willson. The Nuclear Pregnane X Receptor: A Key Regulator of Xenobiotic Metabolism. *Endocrine Reviews*, Vol. 23, Issue 5, 1 October 2002, Pages 687–702, <https://doi.org/10.1210/er.2001-0038>.
18. Chris S. Smillie, Mark Burnham Smith, Jonathan J Friedman, Otto X. Cordero, Lawrence A David, Eric John Alm. Ecology drives a global network of gene exchange connecting the human microbiome. *Nature*. 2011 Oct 30; 480 (7376):241-4. <http://doi:10.1038/nature10571>.
19. Clayton TA, Baker D, Lindon JC, Everett JR, Nicholson JK. Pharmacometabonomic identification of a significant host-microbiome metabolic interaction affecting human drug metabolism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009; 106 (34):14728-33. doi: 10.1073/pnas.0904489106.
20. Brown DG, Rao S, Weir TL, O'Malia J, Bazan M, Brown RJ, Ryan E.P. Metabolomics and metabolic pathway networks from human colorectal cancers, adjacent mucosa, and stool. *Cancer Metab* 2016; Jun 6; 4:11. doi: 10.1186/s40170-016-0151-y.
21. Ginsburg I. Role of lipoteichoic acid in infection and inflammation. *Lancet Infect Dis* 2002; 2:171-9. doi: 10.1016/S1473-3099 (02) 00226-8.
22. Kosuke Mima, Reiko Nishihara, Zhi Rong Qian, Yin Cao, Yasutaka Sukawa, Jonathan A. Nowak, Juhong Yang, Ruoxu Dou, Yohei Masugi, Mingyang Song, Aleksandar D. Kostic, Marios Giannakis, Susan Bullman, Danny A. Milner, Hideo Baba, Edward L. Giovannucci, Levi A. Garraway, Gordon J. Freeman, Glenn Dranoff, Wendy S. Garrett, Curtis Huttenhower, Matthew Meyerson, Jeffrey A. Meyerhardt, Andrew T. Chan, Charles S. Fuchs, MD, and Shuji Ogino. *Fusobacterium nucleatum* in colorectal carcinoma tissue and patient prognosis. *Gut*. 2016 December; 65 (12): 1973–1980. doi:10.1136/gutjnl-2015-310101.
23. Repass J, Maherali N, Owen K, Biology RPC, Biology RPC. Registered report: *Fusobacterium nucleatum* infection is prevalent in human colorectal carcinoma. *Elife* 2016; 5: e10012. doi: 10.7554/eLife.10012.
24. McHardy I. H., Goudarzi M., Tong M., Ruegger P. M., Schwager E., Weger J. R., Graeber T. G., Sonnenburg J. L., Horvath S., Huttenhower C., McGovern D. P. B., Fornace A. J., Borneman J. and Braun J. Integrative analysis of the microbiome and metabolome of the human intestinal mucosal surface reveals exquisite inter-relationships. *Microbiome* (2013), 1 (17):2-19. <http://www.microbiomejournal.com/content/1/1/17>.
25. Changting Meng, Chunmei Bai, Thomas D. Brown, Leroy E. Hood, Qiang Tian. REVIEW. Human Gut Microbiota and Gastrointestinal Cancer. *Genomics Proteomics Bioinformatics*. 2018 Feb; 16 (1):33–49. doi: 10.1016/j.gpb.2017.06.002.
26. Jing Wang, Lei Zhao, Han Yan, Juanjuan Che, Li Huihui, Wu Jun, Bing Liu, Bangwei Cao. A metaanalysis and systematic review on the association between human papillomavirus (types 16 and 18) infection and esophageal cancer worldwide. *PLoS One* 2016; 11 (7): e0159140. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0159140>.
27. Mohiuddin, Mohammed Khaliq; Chava, Srinivas; Upendrum, Pavani; Latha, Madhavi; Zubeda, Syeda; Kumar, Ajith; Ahuja, Yog Raj; Hasan, Quratulain; Mohan, Vasavi. Role of human papilloma virus infection and altered methylation of specific genes in esophageal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*; Vol. 14, Issue 7, 2013, pp. 4187–4193. doi:10.7314/APJCP. 2013.14.7.4187.
28. Ludmir EB, Stephens SJ, Palta M, Willett CG, Czito BG. Human papillomavirus tumor infection in esophageal squamous cell carcinoma. *J Gastrointest Oncol*. 2015 Jun; 6 (3): 287–295. doi: 10.3978/j.issn.2078-6891.2015.001.
29. Xu W, Liu Z, Bao Q, Qian Z. Viruses, other pathogenic microorganisms and esophageal cancer. *Gastrointest Tumors* 2015; 2 (1): 2–13. doi: 10.1159/000380897.
30. Neto AG, Whitaker A, Pei Z. Microbiome and potential targets for chemoprevention of esophageal adenocarcinoma. *Semin Oncol* 2016; 43:86–96. doi:10.1053/j.seminoncol.2015.09.005.
31. Amir I, Konikoff FM, Oppenheim M, Gophna U, Half EE. Gastric microbiota is altered in oesophagitis and Barrett's oesophagus and further modified by proton pump inhibitors. *Environ Microbiol* 2014; 16:2905-14. doi: 10.1111/1462-2920.12285.
32. Hu Q, Sun TT, Hong J, Fang JY, Xiong H, Meltzer SJ. Proton pump inhibitors do not reduce the risk of esophageal adenocarcinoma in patients with Barrett's esophagus: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2017; Jan 10, 12 (1): e0169691. doi: 10.1371/journal.pone.0169691.
33. Doorakkers E, Lagergren J, Engstrand L, Brussaers N. Eradication of *Helicobacter pylori* and gastric cancer: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *J Natl Cancer Inst*. 2016 Jul 14; 108 (9). pii: djw132. doi: 10.1093/jnci/djw132.

34. De Witte C, Schulz C, Smet A, Malfertheiner P, Haesebrouck F. Other *Helicobacters* and gastric microbiota. *Helicobacter*. 2016 Sep; 21 Suppl 1:62-8. doi: 10.1111/hel. 12343.
35. Maldonado-Contreras A, Goldfarb KC, Godoy-Vitorino F, Karaoz U, Contreras M, Blaser MJ, Brodie EL, Dominguez-Bello MG. Structure of the human gastric bacterial community in relation to *Helicobacter pylori* status. *ISME J*. 2011 Apr; 5 (4):574-9. doi: 10.1038/ismej.2010.149. Epub 2010 Oct 7.
36. Bik EM, Eckburg PB, Gill SR, Nelson KE, Purdom EA, Francois F, Guillermo Perez-Perez, Martin J. Blaser, and David A. Relman. Molecular analysis of the bacterial microbiota in the human stomach. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2006 Jan 17; 103 (3):732-7. Epub 2006 Jan 4. doi: 10.1073/pnas.0506655103.
37. Iizasa H, Ishihara S, Richardo T, Kanehiro Y, Yoshiyama H. Dysbiotic infection in the stomach. *World J Gastroenterol*. Oct 28, 2015; 21 (40): 11450–11457. doi: 10.3748/wjg.v21.i40.11450.
38. Aviles-Jimenez F, Vazquez-Jimenez F, Medrano-Guzman R, Mantilla A, Torres J. Stomach microbiota composition varies between patients with non-atrophic gastritis and patients with intestinal type of gastric cancer. *Sci Rep*. 2014 Feb 26; 4:4202. doi: 10.1038/srep04202.
39. Dias-Jacome E, Libanio D, Borges-Canha M, Galaghar A, Pimentel-Nunes P. Gastric microbiota and carcinogenesis: the role of non-*Helicobacter pylori* bacteria – a systematic review. *Rev Esp Enferm Dig*. 2016 Sep; 108 (9):530–40. doi: 10.17235/reed. 2016.4261/2016.
40. Saleh M, Trinchieri G. Innate immune mechanisms of colitis and colitis-associated colorectal cancer. *Nat Rev Immunol*. 2011 Jan; 11 (1):9–20. doi: 10.1038/nri2891. Epub 2010 Dec 10.
41. Tomasello G, Tralongo P, Damiani P, Sinagra E, Di Trapani B, Zeenny MN, Hussein IH, Jurjus A, Leone A. Dismicrobism in inflammatory bowel disease and colorectal cancer: changes in response of colocytes. *World J Gastroenterol*. 2014 Dec 28; 20 (48):18121–30. doi: 10.3748/wjg.v20.i48.18121.
42. Sokol H, Leducq V, Aschard H, Pham HP, Jegou S, Landman C, Cohen D, Liguori G, Bourrier A, Nion-Larmurier I, Cosnes J, Seksik P, Langella P, Skurnik D, Richard ML, Beaugerie L. Fungal microbiota dysbiosis in IBD. *Gut*. 2017 Jun; 66 (6): 1039–1048. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310746.
43. Prindiville TP, Sheikh RA, Cohen SH, Tang YJ, Cantrell MC, Silva J. *Bacteroides fragilis* enterotoxin gene sequences in patients with inflammatory bowel disease. *Emerg Infect Dis* 2000; 6 (2):171–4. doi: 10.3201/eid0602.000210.
44. Basset C, Holton J, Bazeos A, Vaira D, Bloom S. Are *Helicobacter* species and enterotoxigenic *Bacteroides fragilis* involved in inflammatory bowel disease? *Dig Dis Sci* 2004; 49:1425–32. doi.org/10.1023/B:DDAS.0000042241.13489.88.
45. Ou B, Zhao J, Guan S, Lu A. Survival of colorectal cancer in patients with or without inflammatory bowel disease: a metaanalysis. *Dig Dis Sci*. 2016 Mar; 61 (3):881–9. doi: 10.1007/s10620-015-3940-1. Epub 2015 Oct 30.
46. Wu S, Powell J, Mathioudakis N, Kane S, Fernandez E, Sears CL. *Bacteroides fragilis* enterotoxin induces intestinal epithelial cell secretion of interleukin-8 through mitogen-activated protein kinases and a tyrosine kinase-regulated nuclear factor-kappaB pathway. *Infect Immun* 2004; 72 (10):5832–9. doi: 10.1128/IAI.72.10.5832-5839.2004.
47. Wu S, Rhee KJ, Albesiano E, Rabizadeh S, Wu X, Yen HR, Huso DL, Brancati FL, Wick E, McAllister F, Housseau F, Pardoll DM, Sears CL. A human colonic commensal promotes colon tumorigenesis via activation of T helper type 17 T cell responses. *Nat Med* 2009; 15 (9):1016–22. doi: 10.1038/nm.2015. Epub 2009 Aug 23.
48. Coleman OI, Nunes T. Role of the microbiota in colorectal cancer: updates on microbial associations and therapeutic implications. *Biores Open Access* 2016;5 (1): 279–88. doi: 10.1089/biores.2016.0028
49. Gagne`re J, Raisch J, Veziat J, Barnich N, Bonnet R, Buc E, Bringer MA, Pezet D, Bonnet M.. Gut microbiota imbalance and colorectal cancer. *World J Gastroenterol* 2016; 22 (2):501–18. doi: 10.3748/wjg. v22.i2.501.
50. Shen XJ, Rawls JF, Randall T, Burcal L, Mpande CN, Jenkins N, Jovov B, Abdo Z, Sandler RS, Keku TO. Molecular characterization of mucosal adherent bacteria and associations with colorectal adenomas. *Gut Microbes* 2010; 1 (3):138–47. doi: 10.4161/gmic. 1.3.12360. Epub 2010 May 13.
51. Wang C, Li J. Pathogenic microorganisms and pancreatic cancer. *Gastrointest Tumors* 2015; 2 (1):41–7. doi: 10.1159/000380896.
52. Michaud DS, Izard J. Microbiota, oral microbiome, and pancreatic cancer. *Cancer J* 2014; 20 (3):203–6. DOI: 10.1097/PP0. 0000000000000046.
53. Zambirinis CP, Pushalkar S, Saxena D, Miller G. Pancreatic cancer, inflammation, and microbiome. *Cancer J* 2014; 20:195–202.
54. Yu H, Pardoll D, Jove R. STATs in cancer inflammation and immunity: a leading role for STAT3. *Nat Rev Cancer* 2009; 9 (11):798–809. doi: 10.1038/nrc2734.
55. Warzecha Z, Dembinr ski A, Ceranowicz P, Dembinr ski M, Sendur R, Pawlik WW, Konturek SJ. Deleterious effect of *Helicobacter pylori* infection on the course of acute pancreatitis in rats. *Pancreatology* 2002; 2 (4):386–95. DOI: 10.1159/000065086.

56. Niemann T, Larsen S, Mouritsen EA, Thorsgaard N. Helicobacter pylori infection in patients with chronic pancreatitis and duodenal ulcer. *Scand J Gastroenterol* 1997; 32 (12):1201-3.
57. Manes G, Dominguez-Munoz JE, Hackelsberger A, Leodolter A, Roessner A, Malfertheiner P. Prevalence of Helicobacter pylori infection and gastric mucosal abnormalities in chronic pancreatitis. *Am J Gastroenterol* 1998; 93 (7):1097-100. DOI: 10.1111/j.1572-0241.1998.336.b.x.
58. Kountouras J, Zavos C, Chatzopoulos D. A concept on the role of Helicobacter pylori infection in autoimmune pancreatitis. *J Cell Mol Med* 2005; 9 (1):196-207.
59. Wormann SM, Diakopoulos KN, Lesina M, Algul H. The immune network in pancreatic cancer development and progression. *Oncogene*. 2014 Jun 5; 33 (23):2956-67. doi: 10.1038/ncr.2013.257. Epub 2013 Jul 15.
60. Carvalho BM, Saad MJ. Influence of gut microbiota on subclinical inflammation and insulin resistance. *Hindawi Publishing Corporation Mediators of Inflammation*, 2013, Volume 2013, Article ID 986734, 13 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/986734>.
61. Turati F, Talamini R, Pelucchi C, Polesel J, Franceschi S, Crispo A, Izzo F, La Vecchia C, Boffetta P, Montella M. Metabolic syndrome and hepatocellular carcinoma risk. *Br J Cancer* 2013; 108 (1):222-8. doi: 10.1038/bjc.2012.492. Epub 2012 Nov 20.
62. Borena W, Strohmaier S, Lukanova A, Bjurke T, Lindkvist B, Hallmans G, Edlinger M, Stocks T, Nagel G, Manjer J, Engeland A, Selmer R, Haggstrom C, Tretli S, Concin H, Jonsson H, Stattin P, Ulmer H. Metabolic risk factors and primary liver cancer in a prospective study of 578,700 adults. *Int J Cancer* 2012; 131 (1):193-200. doi: 10.1002/ijc.26338. Epub 2011 Sep 8.
63. Yoshimoto S, Loo TM, Atarashi K, Kanda H, Sato S, Oyadomari S, Iwakura Y, Oshima K, Morita H, Hattori M, Honda K, Ishikawa Y, Hara E, Ohtani N. Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature* 2013; 499 (7456):97-101. doi: 10.1038/nature12347. Epub 2013 Jun 26.
64. Park EJ, Lee JH, Yu GY, He G, Ali SR, Holzer RG, Osterreicher CH, Takahashi H, Karin M. Dietary and genetic obesity promote liver inflammation and tumorigenesis by enhancing IL-6 and TNF expression. *Cell* 2010; 140 (2):197-208. doi: 10.1016/j.cell.2009.12.052.
65. Ohtani N. Microbiome and cancer. *Semin Immunopathol*. 2015 Jan; 37 (1):65-72. doi: 10.1007/s00281-014-0457-1. Epub 2014 Nov 18.
66. Chng KR, Chan SH, Ng AH, Li C, Jusakul A, Bertrand D, Andreas Wilm, Su Pin Choo, Damien Meng Yew Tan, Kiat Hon Lim, Roy Soetinko, Choon Kiat Ong, Dan G. Duda, Simona Dimah Irinel Popescu, Chaisiri Wongkham, Zhu Feng, Khay Guan Yeoh, Bin Tean Teh, Puangrat Yongvanit, Sopit Wongkham, Vajaraphongsa Bhudhisawasdi, Narong Khuntikeo, Patrick Tan, Chawalit Pairojkul, Joanne Ngeow, and Niranjana Nagarajan. Tissue microbiome profiling identifies an enrichment of specific enteric bacteria in *Opisthorchis viverrini* associated cholangiocarcinoma. *EBioMedicine* 2016; 8:195-202. doi: 10.1016/j.ebiom.2016.04.034.
67. Dickson RP, Martinez FJ, Huffnagle GB. The role of the microbiome in exacerbations of chronic lung diseases. *Lancet*. 2014 Aug 23; 384 (9944):691-702. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61136-3.
68. Dickson RP, Erb-Downward JR, Huffnagle GB. The role of the bacterial microbiome in lung disease. *Expert Rev Respir Med*. 2013; 7 (3): 245-257. doi: 10.1586/ers.13.24.
69. Bingula R., Filaire M., Radosevic-Robin N., Bey M., Berthon J.-Y., Bernalier-Donadille A, Vasson M.-P., Filaire E. Desired Turbulence? Gut-Lung Axis, Immunity, and Lung Cancer. Review Article. *Journal of Oncology*, Vol. 2017, Article ID 5035371, 15 p., <https://doi.org/10.1155/2017/5035371>.
70. Markus Hilty, Conor Burke, Helder Pedro, Paul Cardenas, Andy Bush, Cara Bossley, Jane Davies, Aaron Ervine, Len Poulter, Lior Pachter, Miriam F. Moffatt, William O. C. Cookson. Disordered microbial communities in asthmatic airways, *PLoS ONE*, vol. 5, no. 1, Article ID e8578, 2010. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008578>.
71. Wang H, Liu JS, Peng SH, Deng XY, Zhu DM, Javidiparsijani S, Wang GR, Li DQ, Li LX, Wang YC, Luo JM. *World J Gastroenterol*. 2013 Oct; 19 (40):6794-804. doi: 10.3748/wjg.v19.i40.6794.
72. Jess T., Horvath-Puhro E., Fallingborg J., Rasmussen H. H., Jacobsen B. A., Cancer risk in inflammatory bowel disease according to patient phenotype and treatment: a Danish population-based cohort study, *Am J Gastroenterol*. 2013 Dec; 108 (12):1869-76. doi: 10.1038/ajg.2013.249. Epub 2013 Aug 27.
73. Keely S., Talley N. J., Hansbro P. M., Pulmonary-intestinal cross-talk in mucosal inflammatory disease, *Mucosal Immunology*, 2012, 5 (1): 7-18. doi: 10.1038/mi.2011.55.
74. Goddard F., Staudinger B. J., Dowd S. E., Amruta J.-D., Wolcott R. D., Aitken M. L., Fligner C. L., Pradeep K. S. Direct sampling of cystic fibrosis lungs indicates that DNA-based analyses of upper-airway specimens can misrepresent lung microbiota. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2012 Aug 21; 109 (34): 13769-13774. doi: 10.1073/pnas.1107435109.
75. Sze M. A., Dimitriu P. A., Hayashi S., Elliott W. M., McDonough J. E., Gosselink J. V., Cooper J., Sin D. D., W. M. William, Hogg J. C. The lung tissue microbiome in chronic obstructive pulmonary disease, *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 May 15; 185 (10): 1073-1080. doi: 10.1164/rccm.201111-2075OC.

76. S. Raviv, K. A. Hawkins, M. M. DeCamp Jr., Kalhan R., Lung cancer in chronic obstructive pulmonary disease: Enhancing surgical options and outcomes, *Am J Respir Crit Care Med*. 2011, 183 (9): 1138–1146, 2011. doi: 10.1164/rccm.201008-1274Cl.
77. El-Telbany A., Ma P. C., Cancer genes in lung cancer: racial disparities: are there any? *Genes and Cancer*, Vol. 3, Issue 7-8, 2012, Pages 467–480. doi: 10.1177/1947601912465177.
78. Chen D. S., Mellman I., Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle, *Immunity*, 2013 Jul 25; 39 (1):1–10, doi: 10.1016/j.immuni.2013.07.012.
79. Wendy R. Brewster, Emily Meichun Ko, Temitope O Keku. An evaluation of the microbiota of the upper genital tract of women with benign changes and epithelial ovarian cancer. *J Clin Oncol* 34 (15), 2016 (suppl; abstr 5568. 2016 ASCO Annual Meeting). doi: 10.1200/JCO.2016.34.15_suppl.5568.
80. Camilla Urbaniak, Gregory B. Gloor, Muriel Brackstone, Leslie Scott, Mark Tangney, Gregor Reid. The Microbiota of Breast Tissue and Its Association with Breast Cancer. *Applied and Environmental Microbiology*. 2016, 82 (16): 5039–5048. doi: 10.1128/AEM.01235-16.
81. Pandey KR., Naik SR., Vakil BV. Probiotics, prebiotics and synbiotics – a review. *J. Food Sci. Technol*. 2015. Dec.; 52 (12): 7577-87. doi: 10.1007/s13197-015-1921-1. Epub 2015 Jul 22.
82. Gottlieb JE, Israel HL, Steiner RM, Triolo J, Patrick H. Outcome in sarcoidosis. The relationship of relapse to corticosteroid therapy. *Chest* 1997; 111 (3):623-31. doi: <https://doi.org/10.1378/chest.111.3.623>.
83. Seok J, Warren HS, Cuenca AG, Mindrinos MN, Baker HV, Xu W, Richards DR, McDonald-Smith GP, Gao H, Hennessy L, Finnerty CC, Lopez CM, Honari S, Moore EE, Minei JP, Cuschieri J, Bankey PE, Johnson JL, Sperry J, Nathens AB, Billiar TR, West MA, Jeschke MG, Klein MB, Gamelli RL, Gibran NS, Brownstein BH, Miller-Graziano C, Calvano SE, Mason PH, Cobb JP, Rahme LG, Lowry SF, Maier RV, Moldawer LL, Herndon DN, Davis RW, Xiao W, Tompkins RG; Inflammation and Host Response to Injury, Large Scale Collaborative Research Program. Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2013 Feb 26; 110 (9):3507-12. doi: 10.1073/pnas.1222878110. Epub 2013 Feb 11.
84. Leslie M. Microbiome. Microbes aid cancer drugs. *Science*. 2015 Nov 6; 350 (6261):614-5. doi: 10.1126/science.350.6261.614.
85. Vertizou M, Pitt JM, Daille`re R, Lepage P, Waldschmitt N, Flament C, Rusakiewicz S, Routy B, Roberti MP, Poirier-Colame V, Roux A, Becharef S, Formenti S, Golden E, Cording S, Eberl G, Schlitzer A, Ginhoux F, Mani S, Yamazaki T, Jacquelot N, Enot DP, Berard M, Nigou J, Opolon P, Eggermont A, Woerther PL, Chachaty E, Chaput N, Robert C, Mateus C, Kroemer G, Raoul D, Boneca IG, Carbonnel F, Chamillard M, Zitvogel L. Anticancer immunotherapy by CTLA-4 blockade relies on the gut microbiota. *Science*. 2015 Nov 27; 350 (6264):1079-84. doi: 10.1126/science.aad1329. Epub 2015 Nov 5.
86. Sivan A, Corrales L, Hubert N, Williams JB, Aquino-Michaels K, Earley ZM, Franco W. Benyamin, Yuk Man Lei, Bana Jabri, Maria-Luisa Alegre, Eugene B. Chang, Thomas F. Gajewski. Commensal *Bifidobacterium* promotes antitumor immunity and facilitates anti-PD-L1 efficacy. *Science*. 2015 Nov 27; 350 (6264): 1084-1089. doi: 10.1126/science.aac4255.
87. Zhu Y, Michelle Luo T, Jobin C, Young HA. Gut microbiota and probiotics in colon tumorigenesis. *Cancer Lett*. 2011 October 28; 309 (2): 119-27. doi:10.1016/j.canlet.2011.06.004
88. Tojo R, Suar rez A, Clemente MG, de los Reyes-Gavilarn CG, Margolles A, Gueimonde M, Ruas-Madiedo P. Intestinal microbiota in health and disease: role of bifidobacteria in gut homeostasis. *World J Gastroenterol*. 2014, Nov 7; 20 (41):15163-76. doi: 10.3748/wjg.v20.i41.15163.
89. Ambalam P, Raman M, Purama RK, Doble M. Probiotics, prebiotics and colorectal cancer prevention. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2016; 30 (1):119-31. doi: 10.1016/j.bpg.2016.02.009. Epub 2016 Feb 19.
90. Gianotti L, Morelli L, Galbiati F, Rocchetti S, Coppola S, Beneduce A, Gilardini C, Zonenschain D, Nespoli A, Braga M. A randomized double-blind trial on perioperative administration of probiotics in colorectal cancer patients. *World J Gastroenterol*. 2010 Jan 14; 16 (2):167-75. doi: 10.3748/wjg.v16.i2.167.
91. Zhang M, Fan X, Fang B, Zhu C, Zhu J, Ren F. Effects of *Lactobacillus salivarius* Ren on cancer prevention and intestinal microbiota in 1,2-dimethylhydrazine-induced rat model. *J Microbiol*. 2015 Jun; 53 (6):398–405. doi: 10.1007/s12275-015-5046-z. Epub 2015 May 30.
92. Kuugbee ED, Shang X, Gamallat Y, Bamba D, Awadasseid A, Suliman MA, Zang S, Ma Y, Chiwala G, Xin Y, Shang D. Structural change in microbiota by a probiotic cocktail enhances the gut barrier and reduces cancer via TLR2 signaling in a rat model of colon cancer. *Dig Dis Sci*. 2016 Oct; 61 (10):2908–2920. doi: 10.1007/s10620-016-4238-7. Epub 2016 Jul 6.
93. Li J, Sung CY, Lee N, Ni Y, Pihlajamaki J, Panagiotou G, El-Nezami H. Probiotics modulated gut microbiota suppresses hepatocellular carcinoma growth in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016 Mar 1; 113 (9):E1306–15. doi: 10.1073/pnas.1518189113. Epub 2016 Feb 16.

94. Jakobsson HE, Jernberg C, Andersson AF, Sjöstrand-Karlsson M, Jansson JK, Engstrand L. Short-term antibiotic treatment has differing long-term impacts on the human throat and gut microbiome. *PLoS One*. 2010 Mar 24; 5 (3):e9836. doi: 10.1371/journal.pone.0009836.
95. Oh B, Kim BS, Kim JW, Kim JS, Koh SJ, Kim BG, Lee KL, Chun J. The effect of probiotics on gut microbiota during the *Helicobacter pylori* eradication: randomized controlled trial. *Helicobacter* 2016; 21 (3):165-74. doi: 10.1111/hel. 12270. Epub 2015 Sep 23.
96. Motoori M, Yano M, Miyata H, Sugimura K, Saito T, Omori T, Fujiwara Y, Miyoshi N, Akita H, Gotoh K, Takahashi H, Kobayashi S, Noura S, Ohue M, Asahara T, Nomoto K, Ishikawa O, Sakon M. Randomized study of the effect of synbiotics during neoadjuvant chemotherapy on adverse events in esophageal cancer patients. *Clin Nutr* 2017; 36 (1):93-9. doi: 10.1016/j.clnu.2015.11.008. Epub 2015 Nov 25.
97. Abreu MT, Peek RM. Gastrointestinal malignancy and the microbiome. *Gastroenterology*. 2014 May; 146 (6): 1534–1546.e3. doi: 10.1053/j.gastro.2014.01.001.
98. Panos Lehouritis, Joanne Cummins, Michael Stanton, Carola T. Murphy, Florence O. McCarthy, Gregor Reid, Camilla Urbaniak, William L. Byrne & Mark Tangney. Local bacteria affect the efficacy of chemotherapeutic drugs. 2015. *Scientific Reports* 5:14554. doi: 10.1038/srep14554.
99. Fukata M, Abreu MT. Microflora in colorectal cancer: a friend to fear. *Nat Med* 2010; 16:639-41. doi: 10.1038/nm0610-639.
100. Wallace B. D., Venkatesh M., Jobin C., Li-An Yeh., Mani S., Redinbo M. R. Alleviating cancer drug toxicity by inhibiting a bacterial enzyme. *Science* 2010; 330:831-5. doi: 10.1126/science.1191175.
101. Lin XB, Dieleman LA, Ketabi A, Bibova I, Sawyer MB, Xue H, Field C. J., Baracos V. E., Ganzle M. G. Irinotecan (CPT- 1) chemotherapy alters intestinal microbiota in tumour bearing rats. *PLoS ONE* 7(7): e39764. doi: 10.1371/journal.pone.0039764.

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-70-75

Цитирование: Пароконная А. А. Вопросы репродукции и BRCA-ассоциированный рак молочной железы (обзор) // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:70-75

Вопросы репродукции и BRCA-ассоциированный рак молочной железы (обзор)

А. А. Пароконная

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия
Для корреспонденции: ANAPAR1@yandex.ru

Резюме: Вопросы сохранения фертильности и безопасность последующей беременности приобретают в последнее время особую значимость, составляя неотъемлемую часть реабилитационных мероприятий у молодых пациенток с диагностированным раком молочной железы (РМЖ). В этой связи немаловажным является учет генетических особенностей для планирования семьи и деторождения в группе молодых пациенток. Однако не существует единой концепции, позволяющей однозначно ответить на вопросы: как беременность и роды влияют на риск развития РМЖ у носительниц мутаций генов BRCA1/2; действуют ли такие «репродуктивные факторы», как возраст первых родов, длительность лактации, возраст наступления менархе, в качестве модификаторов риска в группе носителей мутаций BRCA1/2; каков исходный репродуктивный потенциал пациенток из этой группы; безопасна ли последующая беременность и влияет ли она на прогноз заболевания при BRCA-ассоциированном раке.

Ключевые слова: BRCA1-мутация, беременность, фертильность, рак молочной железы

В последнее десятилетие решение вопросов этиологии, патогенеза, ранней диагностики и профилактики рака молочной железы (РМЖ) связывают с открытиями в области молекулярной генетики, благодаря которым появилась возможность выявлять гены, вовлеченные в процесс канцерогенеза и определяющие предрасположенность к данному заболеванию. Сегодня стало возможным детальное изучение наследственной предрасположенности к развитию РМЖ, выявление лиц с потенциально высоким риском заболевания с последующим использованием эффективных профилактических и лечебных мер. В этой связи немаловажным является учет генетических особенностей для планирования семьи и деторождения.

Наследственные мутации гена BRCA1 обуславливают 56–87% риска развития РМЖ в возрасте 70 лет и 33–50% в возрасте 50 лет [1]. По данным Любченко Л. Н. (2009), при оценке возраста пик максимальной заболеваемости женщин, наследующих мутации гена BRCA1, отмечен в возрастной период 35–39 лет. Доля «молодых» среди всех пациенток с мутацией достоверно выше, чем среди пациенток без мутаций: 62,5 и 29% соответственно [2]. У женщин моложе 35 лет с диагнозом РМЖ частота BRCA1 составляет около 10%, что более чем в 10 раз превышает частоту в общей популяции [1].

Положительная семейная история рака молочной железы является основным фактором риска среди молодых женщины. У женщин в возрасте до 35 лет с положительной семейной историей болезни в 3–4 раза выше риск развития рака [3]. На сегодняшний день генетическое тестиро-

вание рекомендуется всем пациенткам с установленным диагнозом РМЖ и/или яичников в возрасте до 45 лет (National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer (Version 3.2018)). Исследование рекомендовано проводить на этапе диагностики и амбулаторного обследования для планирования варианта лечения, в том числе профилактической контралатеральной мастэктомии и/или профилактической двухсторонней овариоэктомии.

По данным Любченко Л. И., у пациенток в возрасте до 30 лет с онкологически отягощенным анамнезом, страдающих РМЖ, при отсутствии мутации гена BRCA1 в 13,6% были выявлены инактивирующие герминальные мутации TP53, что значительно превышает общепопуляционную частоту [2]. По данным зарубежных исследователей, возможность обнаружения мутации TP53 при отсутствии мутации BRCA1 в возрастной группе до 30 лет составляет 4–8% [4]. Эти данные обеспечивают основу для рекомендаций экспертов, одобряющих тестирование мутаций гена TP53 либо одновременно, либо после отрицательного теста BRCA у женщин с диагностированным раком молочной железы в возрасте до 35 лет (National Comprehensive Cancer Network. Breast Cancer (Version 3.2018)).

Генетические факторы при беременности

До настоящего времени не существует единой концепции, позволяющей однозначно ответить на вопрос, как бе-

ременность и роды влияют на риск развития РМЖ у носительниц мутаций генов BRCA1/2. Связано это, прежде всего, с малым количеством наблюдений и проведенных исследований, которые относятся к периоду 90-х гг. прошлого века.

По мнению Jernstrom H. (1999), рожавшие женщины – носительницы мутаций BRCA1 или BRCA2 существенно чаще (в 1,71 раза) заболевают РМЖ в возрасте до 40 лет, чем не рожавшие. Каждая беременность у них ассоциируется с возрастанием риска заболеть РМЖ в возрасте до 40 лет [5].

Противоположную точку зрения высказал Cullinane C. в 2005 г., основываясь на данных международного многоцентрового исследования (Северная Америка, Европа, Израиль). По его мнению, у женщин – носительниц мутаций гена BRCA1, имеющих четырех и более детей, снижается риск развития РМЖ на 38% по сравнению с женщинами, не имевших беременность и роды. В то же время у носительниц мутаций гена BRCA2 отмечаются противоположные тенденции. Риск заболеть РМЖ у носительниц мутаций гена BRCA2, имеющих двух и более детей, повышен в 1,5 раза по сравнению с не имеющими роды. При этом риск заболевания возрастает на 17% с каждой последующей беременностью и «поддерживается» в течение первых двух лет после родов на уровне 70% [6].

В «историческом» швейцарском исследовании 1998 г. у молодых пациенток – носителей мутаций генов BRCA1/2 (292 больных) диагноз «рак молочной железы» во время беременности ставился чаще. Johannsson O., исследовав 29 семей с носителями мутаций гена BRCA1 и 10 семей с носителями мутаций гена BRCA2, утверждает, что у женщин с такими мутациями беременность является фактором риска и требуется постоянный контроль и обследование в течение всей беременности [7]. В многоцентровом исследовании, проведенном в Японии также в 1990-х гг., семейная история рака молочной железы встречалась в 3 раза чаще в группе беременных и лактирующих пациенток, чем в группе небеременных больных (12,4 и 4,2% соответственно) [8].

Другое небольшое по количеству наблюдений исследование показало наличие мутаций гена BRCA2 у 8 из 9 женщин с РМЖ, ассоциированным с беременностью, по сравнению с тремя из 15 пациенток из контрольной группы [9].

Хотя в целом, на популяционном уровне, репродуктивные факторы в той или иной степени влияют на риск развития рака молочной железы, все же дискуссионным остается вопрос, действуют ли такие факторы в качестве модификаторов риска в группе носителей мутаций BRCA1/2. Результатом метаанализа 2014 г. десяти исследований послужили выводы о том, что длительность грудного вскармливания 1–2 года, поздний возраст наступления менопаузы являются защитными факторами, снижающими риск развития рака в группе носителей мутации BRCA1 на 37 и 34% соответственно.

Однако ни один из репродуктивных факторов не был связан с риском РМЖ среди носителей мутаций BRCA2 [10]. Такую же «защитную» роль длительности лактации и позднего возраста при менархе отмечает в своем исследовании Kotsopoulos J. (2012), указывая, что данные факторы имеют значение лишь для носителей мутаций гена BRCA1 [11].

В общей популяции ранний возраст первых полноценных завершенных родов снижает риск развития РМЖ. Однако данная связь неясна для женщин с мутацией в BRCA1 или BRCA2. В метаанализе Pan. H. (2014) получен вывод о более низком риске (на 38%) развития РМЖ в группе носителей мутаций гена BRCA1, но не при уменьшении, а при увеличении возраста первых родов [10]. Однако в продолженном исследовании Kotsopoulos J. (2018) на примере изучения 2 295 случаев РМЖ при BRCA-ассоциированном раке не были получены убедительные данные о влиянии возраста первых завершенных родов на манифестацию заболевания в этой группе больных [12].

В НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина изучен вклад молекулярно-генетических факторов в развитие и патогенез РМЖ на фоне беременности. В 2009 г. Пароконной А.А. проанализированы особенности прогноза и течения болезни, клиничко-патологические особенности РМЖ, связанного с беременностью (РМЖСБ), в зависимости от наличия наиболее частой для российской популяции мутации гена 5382 insC в экзоне 20 гена BRCA1, а также полиморфизм гена BRCA2 [13]. В анализируемой группе из 74 пациенток РМЖСБ обнаружено 17,5% функционально значимых наследуемых мутаций гена BRCA1: 92,3% составила мутация 5382 insC в 20 экзоне. В 7,7% – С61G в 5 экзоне гена BRCA1. Миссенс-мутация S1040N в 11 экзоне BRCA1 обнаружена у 23% больных. В 78,5% случаев (11/14) беременные больные РМЖ – носители мутаций гена BRCA1 имели онкологически отягощенный анамнез, что подтверждает вклад наследственной предрасположенности в развитие РМЖ на фоне беременности, а беременность (гормональные изменения), в свою очередь, возможно, запускает процессы наследственного канцерогенеза [2, 13]. В исследовании обращает на себя внимание более молодой возраст пациенток на момент диагностики РМЖ на фоне беременности и лактации в группе больных с мутациями гена BRCA1 по сравнению с больными из группы с полиморфным вариантом гена BRCA2 и из группы без носительства мутаций. Различия в общей и безрецидивной выживаемости между молодыми пациентками с имеющимися мутациями и без них в исследовании статистически незначимы (малая выборка в группе с мутациями BRCA1, n=13). Однако очевидна тенденция к более высокой общей и безрецидивной выживаемости в группах больных РМЖСБ – носительниц мутаций генов BRCA1/2 по сравнению с группой больных без носительства [14].

Носительство мутаций гена BRCA1 у больных РМЖ и сохранение фертильности

Пациентки с диагнозом «рак молочной железы» имеют на 70% меньшую вероятность иметь детей после лечения, чем в общей популяции [15]. Применение цитостатиков в той или иной степени вызывает преждевременную недостаточность яичников у онкологических больных, уменьшение овариального резерва, вплоть до его полного истощения. В современной литературе достаточно широко представлены данные о влиянии современных химиотерапевтических препаратов и используемых режимов с оценкой в процентном соотношении риска потери фертильности пациентки. Снижение овариального резерва зависит от целого ряда факторов: от применяемого препарата, дозы, режима лечения, метода приема (перорально или в/венно), продолжительности лечения, проведения адъювантной эндокринной терапии, возраста и первоначальных репродуктивных возможностей пациентки. Обсуждение с молодой пациенткой вопросов сохранения фертильности, дальнейшее направление больной к специалисту репродуктивной медицины, использование методов вспомогательных репродуктивных технологий с криоконсервацией полового материала – рекомендовано сегодня экспертами для внедрения в повседневную практику онколога [16].

На сегодняшний день методы вспомогательных репродуктивных технологий для сохранения полового материала до начала цитостатического лечения наиболее часто применяются в группе больных РМЖ и лимфопролиферативных заболеваний: в 34 и 29% соответственно.

Вариант криоконсервации овариальной ткани с целью сохранения фертильности у больных – носителей мутаций генов BRCA не рассматривается сегодня как допустимый вследствие теоретической возможности последующей реимплантации пораженной яичниковой ткани. Однако ни одна из женщин с мутацией BRCA еще не прошла трансплантацию яичников, и, следовательно, эффективность и безопасность такого варианта нам не известна. В этой связи основной интерес представляет возможность криоконсервации ооцитов и эмбрионов у этой группы больных. Репродуктивный потенциал пациенток с мутацией генов BRCA1/2 до недавнего времени не исследовался. Единственное на сегодняшний день проведенное многоцентровое исследование 2013 г. на примере 1 426 молодых женщин с ранним раком молочной железы показало, что частота аменореи после химиотерапии у носителей мутаций генов BRCA1 или BRCA2, не выше чем в группе женщин без носительства [17]. Авторы показали, что аменорея зависит лишь от возраста пациентки, получающей цитостатическое лечение: 7% развития аменореи у пациенток в возрасте до 30 лет, 12% – в возрасте 31–35 лет и 52% – у больных в возрасте после 36 лет. При сравнении авторами частоты аменореи с учетом возраста в груп-

пе носителей мутации с частотой в контрольной группе без носительства показатели были одинаковыми: 35,6 и 49% ($p=0,18$) [17].

Полученные данные аналогичны результатам предыдущих исследований, которые рассматривали «репродуктивные вопросы» на примере спорадического РМЖ [18].

Тем не менее ряд авторов считают исходный репродуктивный потенциал онкологических пациенток – носителей мутации гена BRCA1 низким. На неудовлетворительные результаты стимуляции суперовуляции у больных с мутацией гена BRCA1 обратили свое внимание Oktay K. и Wang E. в 2010 и 2014 гг. По мнению авторов исследований, пациентки с мутацией гена BRCA1, направляемые на получение и последующую криоконсервацию ооцитов и эмбрионов, имели значительно более сниженный ответ на стимуляцию суперовуляции летрозолом и тамоксифеном. Среднее число ооцитов, полученных у пациенток – носительниц мутации BRCA1, соответствовало 7,9 против 11,3, полученных у пациенток без мутации. При носительстве ПВ гена BRCA такой ассоциации не отмечено [20, 21]. Авторы предположили, что фолликулы пациенток с мутацией гена BRCA1 имеют сниженный потенциал к репарации ДНК и более чувствительны к повреждению цитостатиками, в том числе препаратами платины, которые «несут промежуточный риск» потери фертильности (40–60%) и которые на сегодняшний день активно рекомендуются для лечения местного или метастатического BRCA-ассоциированного рака молочной железы [22]. Однако израильское исследование 2015 г. показало одинаковую эффективность протокола стимуляции суперовуляции у 20 пациенток с BRCA1-мутацией в сравнении с 36 пациентками без мутаций по количеству «собранных» ооцитов, эмбрионов и частоты оплодотворения [23]. Недостатком сравнения двух проведенных работ Oktay K. и Shapira M. можно считать сравнение чрезвычайно разных популяций: американской и израильской, а также использование в каждой работе различных по методике протоколов стимуляции.

Относительная безопасность метода стимуляции летрозолом у больных РМЖ для получения большего количества полового материала для криоконсервации была показана лишь в одном проспективном исследовании, опубликованном в 2016 г. Из 337 пациенток до начала цитостатического лечения 120 выполнены протоколы стимуляции суперовуляции. У 227 больных протокол не использовался. Авторы, помимо эффективности такого подхода, интересовала безопасность и влияние метода стимуляции на прогноз заболевания. За 5 лет наблюдения различий в выживаемости между двумя группами отмечено не было ($OR=0,77$). В исследование были включены 47 пациенток – носительниц мутации BRCA1. Из 47 пациенток с носительством у 26 был применен протокол стимуляции. 21 пациентка вошла в группу контроля. Авторы не отметили существенной разницы в показателях безре-

цидивной выживаемости между двумя группами после проведенной процедуры стимуляции [24].

Носительство мутаций гена BRCA1 и безопасность последующей беременности

Адьювантная химиотерапия уменьшает число фертильных пациенток, но тем не менее как минимум 5–15% женщин после лечения РМЖ с сохраненной менструальной функцией в последующем имеют одного или более детей [25].

Метаанализы, проведенные в 2012–2016 гг., показали, что последующая беременность не ухудшает прогноз заболевания у больных РМЖ даже в случае гормонопозитивного рака. Отмечено также снижение риска смерти в группе больных, родивших детей после лечения [26, 27]. Однако убедительных данных о безопасности наступления последующей беременности в группе больных – носителей мутаций генов BRCA1/2 нет. Фактически на сегодняшний день опубликовано лишь одно исследование (в 2013 г.): многоцентровое ретроспективное когортное, которое включало 12084 женщин с наличием мутаций генов BRCA1/2. В 128 случаях диагноз был поставлен на фоне беременности или пациентки имели беременность после лечения. Группа контроля состояла из 269 больных с наличием мутаций, однако не имевших беременность в анамнезе. В группе больных РМЖ, связанного с беременностью, 15-летняя выживаемость была отмечена у 91,5%; в группе больных, не имевших такой связи, – у 88,6% (OR=0,76). Авторами сделан вывод о «нейтральном» влиянии наступившей беременности у носительниц мутаций генов BRCA на прогноз заболевания [28].

Результатом отечественного исследования 2009 г. по изучению прогноза заболевания с учетом наступления последующей беременности явился вывод о безопасности и равной выживаемости в группе больных с последующей беременностью, наступившей в сроки после двух лет после окончания лечения [13]. Однако в группе из 46 пациенток, имевших последующую беременность, отмечен высокий процент случаев контрлатерального рака молочной железы (19,5%). Получить данные о наличии или отсутствии мутаций генов BRCA1/2 в исследуемой группе больных на момент сбора материала не представлялось

возможным. Известно, что в группе молодых пациенток с диагнозом «рак молочной железы» при наличии мутаций генов BRCA1/2 наблюдается удвоенный повышенный риск развития контрлатерального рака [29]. Совокупный риск в этом случае составляет около 13% за 10-летний период [30]. Отечественное исследование 2009 г. показало, что молодые пациентки с контрлатеральным поражением молочных желез составили 42% всех больных. Среди них выявлено 57% носительниц герминальных мутаций, что значительно превышает частоту мутаций среди пациенток старше 41 года – 25% ($p=0,0057$) [2]. По данным НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина, средний временной интервал между первичным и контрлатеральным РМЖ для больных – носителей мутаций BRCA составляет 8,3 года (диапазон 1–34) [2]. Однако в группе больных, имевших беременность после лечения, во всех случаях контрлатеральный рак отмечен спустя 1–2 года после наступления беременности [13]. При продолжении исследования в 2015 г. (на примере уже 67 случаев беременности после лечения) обращает на себя внимание также относительно высокий процент поражения второй молочной железы в исследуемой группе: 13,4% ($n=9$ из 67). Опухоль во всех случаях развивалась метакронно спустя 1–2 года после наступления беременности. В трех случаях из 9 (33,3%) известно о наличии мутации гена BRCA1. Семь пациенток из 9 имели семейную историю РМЖ. В контрольной группе поражение второй молочной железы отмечено лишь в 4,9% случаев ($n=13$ из 265) [31]. Данное наблюдение указывает на необходимость обязательного генетического тестирования в случае желания пациентки иметь детей в будущем. В случае положительного результата тестирования необходимо обсуждение возможного повышения риска поражения второй молочной железы в случае наступления беременности и сроки выполнения профилактической двухсторонней мастэктомии с учетом планирования последующей беременности. Пациентка должна знать все риски наследования мутации и возможности современного метода преимплантационной диагностики еще до принятия решения о сохранении детородной функции перед началом лечения. Пациентки репродуктивного возраста – носители BRCA-мутаций должны наблюдаться в условиях онкодиспансера на всем протяжении беременности.

Литература • References

1. Malone KE, Daling JR, Neal C, Suter NM, O'Brien C, Cushing-Haugen K, Jonasdottir TJ, Thompson JD, Ostrander EA. / Frequency of BRCA1/BRCA2 mutations in a population-based sample of young breast carcinoma case // *Cancer*. – 2000. – Vol. 88. – P. 1393–402.
2. Любченко Л.Н. Наследственный рак молочной железы и/или яичников: ДНК-диагностика, индивидуальный прогноз, лечение и профилактика: дис. ... д-ра мед. наук. – 14.01.12 / Людмила Николаевна Любченко; Москва, 2009 – 300.
3. Althuis MD, Brogan DD, Coates RJ, Daling JR, Gammon MD, Malone KE, Schoenberg JB, Brinton LA. / Breast cancers among very young premenopausal women (United States). // *Cancer Causes Control*. – 2003. – Vol. 14. – P. 151–6029.

4. Mouchawar J, Korch C, Byers T, Pitts TM, Li E, McCredie MRE, et al. / Population-based estimate of the contribution of TP53 mutations to subgroups of early-onset breast cancer: Australian Breast Cancer Family Study // *Cancer Res.* – 2010. – Vol. 70(12). P. 4795–800.
5. Jernstrom H, Lerman C, Ghadirian P, et al. / Pregnancy and risk of early breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2. // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354 (9193). – P. 1846–1850.
6. Cullinane C., Lubinski J., Neuhausen S. et al. / Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/BRCA2 mutation carriers // *Int J Cancer.* – 2005. – Jun 28. – P. 245–255.
7. Johannsson O., Borg A., Olsson H. / Pregnancy-associated breast cancer in BRCA1 and BRCA2 germline mutation carriers // *Lancet.* – 1998. – P. 1359–1360.
8. Ishida T, Yokoe T, Kasumi F, et al. / Clinicopathological characteristics and prognosis of breast cancer patients associated with pregnancy and lactation: analysis of case-control study in Japan. // *Jpn J Cancer Res.* – 1992. – Vol. 83. – P. 1143–1149.
9. Shen T, Vortmeyer AO, Zhuang Z, Tavassoli FA. / High frequency of allelic loss of BRCA2 gene in pregnancy-associated breast carcinoma. // *J Natl Cancer Inst.* – 1999. – Vol. 91. – P. 1686–1687.
10. Pan H, He Z, Ling L, Ding Q, Chen L, Zha X, Zhou W, Liu X, Wang S. / Reproductive factors and breast cancer risk among BRCA1 or BRCA2 mutation carriers: results from ten studies. // *Cancer Epidemiol.* – 2014 Feb. – Vol. 38(1). – P. 1–8.
11. Kotsopoulos J, Lubinski J, Salmena L, Lynch HT, Kim-Sing C, Foulkes WD, et al. / Breastfeeding and the risk of breast cancer in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers. // *Breast Cancer Res.* – 2012. – Vol. 14(2): R42.
12. Kotsopoulos J, Gronwald J, Lynch HT, Eisen A, Neuhausen SL, Tung N, Ainsworth P, Weitzel JN et al. / Age at first full-term birth and breast cancer risk in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers // *Breast Cancer Res Treat.* – 2018 Sep. – Vol. 171(2). – P. 421–426.
13. Пароконная А.А. Рак молочной железы и беременность (особенности клиники, диагностики и лечения, прогноз): дис ... д-ра мед. наук. – 14.01.12 / Анастасия Анатольевна Пароконная; Москва, 2009 – 300.
14. Пароконная А.А., Лушникова. А.А., Любченко Л.Н., Кампова- Полевая Е.Б., Поспехова Н.И. / Прогноз и течение рака молочной железы на фоне беременности и лактации: вирус-генетические особенности. // *Сибирский онкологический журнал.* – 2008. – № 2 (26) – С. 15–20.
15. Peccatori F. A., Azim H.A., Orecchia R, Hoekstra H.J, Pavlidis N., Kesic V. & Pentheroudakis G., on behalf of the ESMO Guidelines Working Group. Cancer, pregnancy and fertility / ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up // *Annals of Oncology.* – 2013. – Vol. 24 (Supplement 6). – P. 160–170.
16. Campbell JE, Assanasen C, Robinson RD, Knudtson JF. / Fertility Preservation Counseling for Pediatric and Adolescent Cancer Patients. // *J Adolesc Young Adult Oncol.* – 2016. – Vol. 5(1). – P. 58–63.
17. Valentini A, Finch A, Lubinski J, et al. / Chemotherapy-induced amenorrhea in patients with breast cancer with a BRCA1 or BRCA2 mutation. // *J Clin Oncol.* – 2013. – Vol. 31. – P. 3914–9.
18. Perez-Fidalgo JA, Rosello S, Garcia-Garre E, et al / Incidence of chemotherapy-induced amenorrhea in hormone-sensitive breast cancer patients: The impact of addition of taxanes to anthracycline-based regimens // *Breast Cancer Res Treat.* – 2010. – Vol. 120. – P. 245–251.
19. Morgan S, Anderson RA, Gourley C, et al. / How do chemotherapeutic agents damage the ovary? // *Hum Reprod Update.* – 2012. – Vol. 18. – P. 525–535.
20. Oktay K, Kim JY, Barad D, et al. / Association of BRCA1 mutations with occult primary ovarian insufficiency: a possible explanation for the link between infertility and breast/ovarian cancer risks. // *J Clin Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 240–4.
21. Wang ET, Pisarska MD, Bresee C, et al. / BRCA1 germline mutations may be associated with reduced ovarian reserve. // *Steril.* – 2014. – Vol. S0015–0282(14)2073–1.
22. Paluch-Shimon S, Pagani O, Partridge AH, Bar-Meir E, Fallowfield L, Fenlon D, et al. / Second international consensus guidelines for breast cancer in young women (BCY2). // *Breast.* – 2016. – Vol. 26. – P. 87–99.
23. Shapira M, Raanani H, Feldman B, Srebnik N, Dereck-Haim S, Manela D, et al. / BRCA mutation carriers show normal ovarian response in *in vitro* fertilization cycles. // *Fertil Steril.* – 2015. – Vol. 104(5). – P. 1162–7.
24. Kim J, Turan V, Oktay K. / Long-term safety of letrozole and gonadotropin stimulation for fertility preservation in women with breast cancer. // *J Clin Endocrinol Metab.* – 2016. – Vol. 101(4). – P. 1364–71.
25. Letourneau JM, Smith JF, Ebbel EE, Craig A, Katz PP, Cedars MI, et al. / Racial, Socioeconomic, and demographic disparities in access to fertility preservation in young women diagnosed with cancer. // *Cancer.* – 2012. – Vol. 118(18). – P. 4579–88.
26. Azim HA Jr, Santoro L, Pavlidis N et al. / Safety of pregnancy following breast cancer diagnosis: a meta-analysis of 14 studies. // *Eur J Cancer.* – 2011. – Vol. 47. – P. 74–83.

27. Hartman EK, Eslick GD. / The prognosis of women diagnosed with breast cancer before, during and after pregnancy: a meta-analysis. // *Breast Cancer Res Treat.* – 2016 Nov. – Vol. 160(2). – P. 347–360.
28. Valentini A, Lubinski J, Byrski T, Ghadirian P, Moller P, Lynch HT, et al. / The impact of pregnancy on breast cancer survival in women who carry a BRCA1 or BRCA2 mutation. // *Breast Cancer Res Treat.* – 2013. – Vol. 142(1). – P. 177–85.
29. Hartman M, Czene K, Reilly M, Bergh J, Laggiou P, Trichopoulos D, Adami HO, Hall P. / Genetic implications of bilateral breast cancer: a population based cohort study // *Lancet Oncol.* – 2005. – Vol. 6. – P. 377–82.
30. Lee KD, Chen SC, Chan CH, Lu CH, Chen CC, Lin JT, Chen MF, Huang SH, Yeh CM, Chen MC. / Increased risk for second primary malignancies in women with breast cancer diagnosed at young age: a population-based study in Taiwan. // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* – 2008. – Vol. 17. – P. 2647–55.
31. Нурбердыев М.Б. Течение и прогноз рака молочной железы при наступлении беременности после первичного лечения основного заболевания» : дис. канд. мед. наук. – 14.01.12 / Максат Байрамович Нурбердыев; Москва, 2015 – 101.

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-76-81

Цитирование: Покатаев И. А. Обзор новых исследований, способных изменить клиническую практику при раке поджелудочной железы // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:76–81

Обзор новых исследований, способных изменить клиническую практику при раке поджелудочной железы

И. А. Покатаев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия
Для корреспонденции: pokia@mail.ru

Предоперационная терапия

Несколько лет назад разработаны критерии резектабельности рака поджелудочной железы, которые основаны на степени вовлечения в опухоль крупных сосудов. Некоторое неудобство связано с тем, что критерии не унифицированы и существует несколько версий таких критериев. Однако они более удобны и постепенно вытеснили классификацию TNM при обсуждении тактики лечения пациентов, по крайней мере, при отсутствии отдаленных метастазов (табл. 1).

К сожалению, значительная часть пациентов с погранично резектабельными карциномами оперируются в объеме R1/R2-резекций. По данным крупного японского исследования, из 375 пациентов с неметастатическим раком поджелудочной железы 137 пациентов расценены как резектабельные на дооперационном этапе. В 77% случаев им удалось выполнить R0-резекцию. В отличие от этого, 142 пациентам с опухолями погранично резектабельности согласно классификации NCCN частота выполнения R0-резекций была существенно ниже: при вовлечении

воротной вены – 70%, при вовлечении общей печеночной артерии – 48%, а при вовлечении верхней брыжеечной артерии – 37% [3].

Результаты проведенных нерандомизированных исследований указывают, что произошедшее смещение концепции лечения неметастатического рака поджелудочной железы в сторону предоперационной терапии привело к заметному увеличению продолжительности жизни пациентов по сравнению с историческим контролем. В 2011 г. опубликованы результаты метаанализа, который включил 2 184 пациентов с резектабельными и нерезектабельными карциномами поджелудочной железы. Метаанализ продемонстрировал существенное уменьшение риска положительных краев резекции при проведении предоперационной химиолучевой терапии (отношение рисков (ОР) 0,44, 95% доверительный интервал (ДИ) 0,29–0,65) [4]. Увеличение вероятности выполнения R0-резекций отразилось и на отдаленных результатах лечения. Продemonстрировано увеличение продолжительности жизни по сравнению с группой пациентов, не получавших химиолучевую терапию (ОР=0,56, 95% ДИ 0,39–80). При этом продолжитель-

Таблица 1. Оценка резектабельности неметастатического рака поджелудочной железы (критерии клиники M.D. Anderson) [1, 2]

Сосуд	Категория		
	Резектабельный	Погранично резектабельный	Нерезектабельный
Верхняя брыжеечная артерия	Не вовлечена; нормальная жировая прослойка между опухолью и артерией	Опухолевая инфильтрация $\leq 180^\circ$ (половина или менее) окружности артерии; периаартериальная исчерченность и опухолевые очаги, выпуклой поверхностью контактирующие со стенкой сосуда (на небольшой площади), что повышает шанс их удаления	Опухолевая инфильтрация более 180°
Чревный ствол/печеночная артерия	Не вовлечены	Вовлечение футляра общей печеночной артерии на небольшом протяжении (чаще в зоне отхождения гастродуоденальной артерии); хирург должен быть готов к резекции сосуда с последующей реконструкцией	Опухолевая инфильтрация и отсутствие технических возможностей для реконструкции из-за распространения на чревный ствол на уровне отхождения селезеночной и левой желудочной артерии или на проксимальный отдел чревного ствола
Верхняя брыжеечная вена/воротная вена	Проходимы	Вовлечение короткого сегмента с неизменным сосудом выше и ниже; изолированное вовлечение сегмента вены без инвазии верхней брыжеечной артерии является редкостью и должно быть явно выражено на всех снимках КТ	Полная окклюзия и отсутствие перспектив реконструкции

Таблица 2. Результаты исследования PREOPANC [5]

Параметр	Операция + ХТ (n=127)	Предоперационная ХЛТ + операция (n=119)	Значение p
Частота резекций	91/127 (72%)	72/119 (60%)	0,065
Частота R0-резекций	28/91 (31%)	45/72 (63%)	<0,001
Частота серьезных нежелательных явлений	49 (39%)	55 (46%)	0,28
Медиана времени без рецидива	7,9 месяца	9,9 месяца	0,023
Медиана продолжительности жизни (предварительные данные)	13,7 месяца	17,1 месяца	0,074
Время до появления отдаленных метастазов	10,6 месяца	18,4 месяца	0,013
Время до локорегионарного рецидива	11,8 месяца	Не достигнута	0,002

Таблица 3. Результаты Южнокорейского рандомизированного исследования II фазы [6]

Параметр	Неoadъювантная ХЛТ (n=27)	Адъювантная ХЛТ (n=23)	Значение p
Двухлетняя выживаемость	40%	26%	0,0028
Медиана ПЖ	21 месяц	12 месяцев	
Частота резекций	17/27 (63%)	18/23 (78%)	0,39
Частота R0-резекций	14/17 (82%)	6/18 (33%)	0,010

ность жизни при погранично резектабельных и нерезектабельных опухолях сравнивалась с продолжительностью жизни при исходно резектабельных опухолях.

Рандомизированные исследования, посвященные оценке пользы предоперационной химиотерапии у таких пациентов, впервые опубликованы в 2018 г. Исследование PREOPANC, представленное на конгрессе ASCO, было посвящено оптимальной тактике лечения пациентов с резектабельными и погранично резектабельными карциномами поджелудочной железы. В исследование включено 248 пациентов, которые были рандомизированы в группу хирургического лечения с последующей адъювантной химиотерапией гемцитабином и группу индукционной химиотерапии гемцитабином с последующей химиолучевой терапией и операцией на последнем этапе. Почти половина пациентов имели погранично резектабельные опухоли на момент начала лечения [5].

Предоперационная терапия привела к увеличению частоты R0-резекций в 2 раза (с 31% в группе операции на первом этапе до 63% в группе предоперационной терапии, $p<0,01$). Безрецидивная выживаемость была статистически значимо больше в группе предоперационной терапии. Также имелась тенденция к увеличению продолжительности жизни (табл. 2).

Данные, полученные в голландском исследовании PREOPANC, подтверждаются данными другого исследования II фазы, выполненного в Южной Корее. Авторы выполнили рандомизацию пациентов с погранично резектабельным процессом на группу предоперационной химиолучевой терапии, в которой пациенты получали лучевую терапию в дозе СОД 54 Гр в сочетании с гемцитабином в радиосенсибилизирующей дозе 400 мг/м² еженедельно с последующей операцией и 4 курсами адъювантной химиотерапии гемцитабином, или группу, где лечение начиналось с операции с последующей адъювантной хи-

миолучевой терапией и химиотерапией [6]. Исследование включило 50 пациентов. Проведение предоперационной терапии несколько уменьшило общее число резекций, однако существенно и статистически значимо увеличило частоту выполнения R0-резекций с 33 до 82% (табл. 3). Это привело к увеличению медианы продолжительности жизни с 12 до 21 месяца.

В отличие от предыдущих исследований, итальянское рандомизированное исследование II фазы РАСТ-15 включало только пациентов с I-II стадиями заболевания и обязательным условием отсутствия инвазии верхних брыжеечных артерии и вены, воротной вены, чревного ствола и общей печеночной артерии [7]. В исследование включено 88 пациентов, которые были рандомизированы в контрольную группу (операция с последующей адъювантной химиотерапией гемцитабином), группу операции с последующей адъювантной терапией режимом PEXG (цисплатин 30 мг/м², эпирубицин 30 мг/м², гемцитабин 800 мг/м² в дни 1, 15 каждые 4 недели и капецитабин 1 250 мг/м² в дни 1–28) или группу периоперационной терапии с проведением 3 курсов PEXG до операции и 3 курсов PEXG после операции. Наилучшие результаты получены в группе с периоперационной химиотерапией: авторы отметили отказ от необходимости резекции крупных вен, отсутствие послеоперационной летальности и меньшую частоту серьезных послеоперационных осложнений (табл. 4). Отдаленные результаты также были лучше в группе периоперационной химиотерапии. На основании этих данных запланировано исследование III фазы.

Таким образом, проведенные исследования подчеркнули, что стандартом лечения погранично резектабельного рака поджелудочной железы является проведение предоперационной терапии, в первую очередь химиотерапии. Вероятно, в скором времени предоперационная терапия станет стандартом лечения и исходно резектабельного

Таблица 4. Результаты исследования PACT-15 [7]

Параметр	Операция + гемцитабин (n=26)	Операция + PEXG (n=30)	PEXG-операция – PEXG (n=32)
Частота резекций	22 (85%)	27 (90%)	27 (84%)
Резекции вены	2/22 (9%)	2/27 (7%)	0
Послеоперационная летальность	1 (5%)	1 (4%)	0
Несущественные осложнения (Clavien-Dindo I–II)	9 (41%)	12 (44%)	13 (48%)
Существенные осложнения (Clavien-Dindo III–IV)	4 (23%)	5 (19%)	3 (11%)
Медиана времени без прогрессирования	4,7 месяца	12,4 месяца	16,9 месяца
Медиана продолжительности жизни	20,4 месяца	26,4 месяца	38,2 месяца
Лечебный патоморфоз [8]			
Выраженный	–	–	9 (36%)
Умеренный			8 (32%)
Слабый			8 (32%)

процесса, однако окончательный ответ на этот вопрос должно дать рандомизированное исследование III фазы.

Новые исследования также должны прояснить, какова роль предоперационной лучевой терапии в отношении отдаленных результатов лечения. Ранее опубликованные рандомизированные исследования не смогли доказать выигрыша в продолжительности жизни при добавлении лучевой терапии при местнораспространенном раке поджелудочной железы [10–13]. Либо лучевая терапия наконец найдет свое место в лечении метастатического рака поджелудочной железы, либо, как при раке желудка, стандартом лечения больных с резектабельным и погранично резектабельным раком поджелудочной железы станет пред-/периоперационная комбинированная химиотерапия.

Адьювантная химиотерапия

Опубликованное в 2017 г. исследование ESPAC-4 доказало преимущество комбинации гемцитабина и капецитабина над монотерапией гемцитабином в адьювантной терапии рака поджелудочной железы [14]. Монохимиотерапия гемцитабином или фторпиримидинами может рассматриваться как альтернатива комбинации для ослабленных пациентов [1, 15–17]. На ASCO в 2018 г. представлены результаты исследования PRODIGE 24 – рандомизированного исследования III фазы, посвященного оценке эффективности адьювантной химиотерапии по схеме FOLFIRINOX [18]. Пациенты после R0- или R1-резекции поджелудочной железы были рандомизированы в контрольную группу, получавшую монохимиотерапию гемцитабином, и группу, получавшую химиотерапию по схеме mFOLFIRINOX. В исследование включались только пациенты в возрасте 18–79 лет, в удовлетворительном состоянии (ECOG 0–1), без признаков заболевания по данным КТ после операции

и уровнем СА19-9 ниже 180 Ед/мл. Терапия FOLFIRINOX, несмотря на изначально предложенную редукцию доз, приводила к высокой частоте диареи, что потребовало внесения изменений в протокол в отношении доз препаратов. В итоге пациенты получали двухнедельные курсы, включающие иринотекан в дозе 150 мг/м², оксалиплатин 85 мг/м², фолиат кальция в дозе 400 мг/м², 5-фторурацил 2 400 мг/м² в режиме внутривенной инфузии в течение 46 часов без болюсного введения 5-фторурацила.

Результаты оказались существенно лучше ожидаемых. Медиана времени без рецидива заболевания

составила 21,6 и 12,8 месяца для терапии mFOLFIRINOX и гемцитабином соответственно ($p < 0,001$). Трехлетняя безрецидивная выживаемость на терапии mFOLFIRINOX достигла 40%. Поданализы по подгруппам показали, что выигрывают от терапии все пациенты вне зависимости от стадии, статуса лимфоузлов, краев резекции или степени дифференцировки опухоли. Пациенты с ECOG 1 статусом выигрывают от терапии mFOLFIRINOX несколько меньше, чем пациенты с ECOG 0. Медиана продолжительности жизни по предварительным данным составила 54,4 и 35,0 месяца для пациентов, получавших mFOLFIRINOX и гемцитабин соответственно ($p = 0,003$).

Еще ни одно крупное исследование не демонстрировало такой большой продолжительности жизни, какую получили авторы этого исследования на терапии mFOLFIRINOX. Учитывая высокую токсичность лечения (диарея 3–4 степени выявлена в 19% случаев, периферическая сенсорная полинейропатия 3 степени – в 9%, слабость 3 степени – в 11%, нейтропения 3–4 степени – в 28% случаев), данная комбинация в качестве адьювантной терапии может подойти только непожилым пациентам в удовлетворительном состоянии, без серьезных послеоперационных осложнений и сопутствующих заболеваний. Для остальных пациентов следует использовать менее интенсивные комбинации [1].

Оптимизация терапии метастатического рака поджелудочной железы

Проводимые ранее исследования, посвященные оценке эффективности химиотерапии метастатического рака поджелудочной железы, подразумевали назначение терапии до прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности [19]. Такая тактика выглядит логичной, поскольку меньше половины пациентов получают

химиотерапию второй линии вследствие быстрого прогрессирования опухолевого процесса и еще меньше получают от нее пользу [20]. Средняя продолжительность жизни пациентов с прогрессированием опухолевого процесса на фоне химиотерапии первой линии составляет 2–3 месяца [20].

С другой стороны, комбинированная химиотерапия рака поджелудочной железы высокотоксична, в том числе за счет кумулятивных видов токсичности, например периферической сенсорной полинейропатии. По этой причине французские исследователи провели рандомизированное исследование II фазы PRODIGE 35-PANOPTIMOX, в котором пациенты с метастатическим раком поджелудочной железы были рандомизированы в одну из трех групп: группу А, получавшую FOLFIRINOX в количестве 12 циклов, группу В, получавшую 8 циклов FOLFIRINOX с последующей поддерживающей терапией 5-фторурацилом и фолином кальция до прогрессирования и реиндукцией FOLFIRINOX после прогрессирования, и группу С, получавшую альтернирующие режимы FOLFIRI 3 и гемцитабин в монорежиме по 2 месяца каждый (режим FIRGEM).

Исследование не было спланировано для сравнительного анализа. Оно лишь должно было определить наилучший режим для последующего исследования III фазы. Тем не менее альтернирующий режим FIRGEM продемонстрировал наихудшие результаты. При этом эффективность лечения в группах А и В оказалась приблизительно одинаковой: 6-месячная выживаемость без прогрессирования составила 41 и 40% соответственно. Существенной разницы в продолжительности жизни также не получено: медианы составили 10,1 и 11,0 месяца для групп А и В соответственно. Неожиданно частота нейротоксичности 3 степени была выше в группе В, где FOLFIRINOX сменялся поддерживающей терапией фторпиримидинами (10,2 и 18,7% для групп А и В соответственно). Нарастание нейротоксичности в 30% случаев происходило уже после отмены оксалиплатина [21]. Авторы исследования делают вывод, что режимы FOLFIRINOX до прогрессирования и FOLFIRINOX с переходом на поддерживающую терапию фторпиримидинами после 8 курсов должны быть сравнены между собой в исследовании III фазы.

Индивидуализация терапии

Кроме эрлотиниба, ни один таргетный препарат на сегодняшний день не зарегистрирован для лечения рака поджелудочной железы [22]. Причины неудачи таргетной терапии следует искать в особенностях молекулярной биологии клеток протокового рака поджелудочной железы. У большинства пациентов с поздними стадиями рака поджелудочной железы имеются дефекты генов KRAS, CDKN2A, TP53, DPC4 [23–25]. Анализ образцов рака поджелудочной железы, полученных от 24 пациентов,

продемонстрировал в среднем наличие 63 генетических альтераций на один случай; эти альтерации затрагивали 12 основных сигнальных путей. Сложный и гетерогенный характер генетических альтераций при раке поджелудочной железы может ограничивать эффективность таргетной терапии, которая действует, как правило, на один сигнальный путь.

Между тем попытки индивидуализации терапии пациентов с карциномами поджелудочной железы сохраняются. В этом году вышла работа, в которой авторы проанализировали результаты программы KYT (Know Your Tumor – узнай свою опухоль). Данная программа запущена в 2014 г. в нескольких клиниках США [26]. Архивные или свежие образцы опухолевой ткани пациентов анализировали методами секвенирования следующего поколения (NGS), иммуногистохимии, а также в отдельных случаях оценивалось фосфорилирование некоторых рецепторных тирозинкиназ на наличие молекулярных нарушений, указывающих на потенциальную эффективность известных таргетных препаратов. К моменту анализа удалось выполнить такой анализ для 640 пациентов, которые далее были проконсультированы в одной из американских клиник. Авторы отметили, что в 27% случаев метод NGS выявил молекулярные нарушения, на которые возможно воздействовать существующими таргетными препаратами. Иммуногистохимия выявляла подобные нарушения в 5% случаях. Наиболее частыми из таких нарушений были мутации в генах репарации ДНК, выявляемые в 15% случаев (например, BRCA2 в 2,9% и ATM в 4,5%). Также в 2,8% случаев выявлялись активирующие мутации в гене ERBB2, IDH1, а также слияние онкогенов CCDC6-RET, NCOA4-RET, STRN-ALK, LMNA-NTRK1 и ETV6-NTRK3. Иммуногистохимический анализ выявил MSI-фенотип в 0,8% случаев, гиперэкспрессию HER2/neu в 0,8% случаев и PD-L1 в 6% случаев.

По разным причинам только 154 пациента начали новую терапию после получения результатов данного анализа. Из них только 17 человек получили таргетную терапию, подобранную исходя из выявленных биомаркеров. Из них 5 пациентов получали PARP-ингибиторы, 4 пациента – ингибиторы HER2/neu, 3 пациента – ингибиторы тирозинкиназ. После коррекции по количеству ранее проведенных линий химиотерапии, возрасту, полу многофакторный регрессионный анализ Кокса продемонстрировал статистически значимый выигрыш во времени без прогрессирования от подбора терапии на основании молекулярного профиля опухоли (отношение рисков = 0,47, 95% доверительный интервал: 0,24–0,94, $p=0,03$). Авторы отмечают важность использования не только данных NGS, но и других методов оценки молекулярных нарушений. Например, измерение фосфорилирования HER2/neu может повысить ценность NGS и иммуногистохимии, как это было показано при раке молочной железы [27–28].

Достаточно сложно сделать вывод из данной работы, поскольку в итоге из 640 пациентов менее 3% получили ту

терапию, для которой выполнялась биопсия и дорогостоящие методы молекулярной диагностики. При этом только 7 пациентов (менее половины) имели время без прогрессирования более 4 месяцев. Тем не менее мы ожидаем появления новых классов таргетных препаратов и удешевления методов молекулярной диагностики. Поэтому данный подход к индивидуализации терапии пациентов будет развиваться.

Заключение

Результаты исследований, представленных в 2018 г., несомненно, должны модифицировать существующую клиническую практику. Если несколько лет назад, до 2011 г.,

дискуссии о консервативном лечении складывались из обсуждения вопроса о целесообразности консервативной терапии этого заболевания как таковой, то теперь консервативное лечение выходит на первый план не только для местнораспространенного или метастатического процесса, но даже при исходно резектабельных опухолях. Внедрение режима FOLFIRINOX в стандарт адъювантной химиотерапии характеризует постепенный уход от монокимиотерапии к комбинированным режимам при всех стадиях болезни. Новые исследования, ожидаемые в ближайшем будущем, могут внести дополнительные уточнения по применению лучевой терапии при неметастатическом раке поджелудочной железы и других комбинированных режимов химиотерапии в рамках индукционной, адъювантной и паллиативной химиотерапии.

Литература • References

1. Покатаев И. А., Алиева С. Б., Гладков О. А., Загайнов В. Е., Кудашкин Н. Е., Патютко Ю. И. и соавт. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака поджелудочной железы // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7). С. 367–379.
2. Varadhachary G. R., Tamm E. P., Abbruzzese J. L. et al. Borderline Resectable Pancreatic Cancer: Definitions, Management, and Role of Preoperative Therapy // *Annals of Surgical Oncology*. – 2006. – V 13, N 8. – P. 1035–1046.
3. Yamada S., Fujii T., Sugimoto H., et al. Aggressive surgery for borderline resectable pancreatic cancer: Evaluation of National Comprehensive Cancer Network guidelines. // *Pancreas*. – 2013. – V. 42. – P. 1004–1010.
4. Laurence J. M., Tran P. D., Morarji K. et al. A systematic review and meta-analysis of survival and surgical outcomes following neoadjuvant chemoradiotherapy for pancreatic cancer. // *J Gastrointest Surg*. – 2011. – V. 15, N 11. – P. 2059–69.
5. Van Tienhoven G., Versteijne E., Suker M. et al. Preoperative chemoradiotherapy versus immediate surgery for resectable and borderline resectable pancreatic cancer (PREOPANC-1): A randomized, controlled, multicenter phase III trial. // *Journal of Clinical Oncology*. – 2018. – V. 36, N 18_suppl. – LBA4002.
6. Jang J. Y., Han Y., Lee H. et al. Oncological Benefits of Neoadjuvant Chemoradiation With Gemcitabine Versus Upfront Surgery in Patients With Borderline Resectable Pancreatic Cancer: A Prospective, Randomized, Open-label, Multicenter Phase 2/3 Trial. // *Ann Surg*. – 2018. – V. 268, N 2. – P. 215–222.
7. Reni M., Balzano G., Zanon S. et al. Safety and efficacy of preoperative or postoperative chemotherapy for resectable pancreatic adenocarcinoma (PACT-15): a randomised, open-label, phase 2–3 trial. // *Lancet Gastroenterol Hepatol*. – 2018. – Published Online April 3, 2018.
8. Hartman D. J., Krasinskas A. M. Assessing treatment effect in pancreatic cancer. // *Arch Pathol Lab Med*. – 2012. – V. 136. – P. 100–09.
9. Hammel P., Huguet F., Van Laethem J. et al. Effect of Chemoradiotherapy vs Chemotherapy on Survival in Patients With Locally Advanced Pancreatic Cancer Controlled After 4 Months of Gemcitabine With or Without Erlotinib: The LAP07 Randomized Clinical Trial // *JAMA*. – 2016. – V. 315, N 17. – P. 1844–1853.
10. Klaassen D. J., MacIntyre J. M., Catton G. E. et al. Treatment of locally unresectable cancer of the stomach and pancreas: a randomized comparison of 5-fluorouracil alone with radiation plus concurrent and maintenance 5-fluorouracil—an Eastern Cooperative Oncology Group study. // *J Clin Oncol*. – 1985. – V. 3. – P. 373–378.
11. Gastrointestinal Tumor Study Group. Treatment of locally unresectable carcinoma of the pancreas: comparison of combined-modality therapy (chemotherapy plus radiotherapy) to chemotherapy alone. Gastrointestinal Tumor Study Group. // *J Natl Cancer Inst*. – 1988. – V. 80. – P. 751–755.
12. Chauffert B., Mornex F., Bonnetain F., et al.: Phase III trial comparing initial chemoradiotherapy (intermittent cisplatin and infusional 5-FU) followed by gemcitabine vs. gemcitabine alone in patients with locally advanced non metastatic pancreatic cancer: a FFCD-SFRO study. // *J Clin Oncol* – 2006. – V. 24 (Suppl 18). – A-4008, P. 180s.
13. Loehrer P. J. Sr, Feng Y., Cardenes H. et al. Gemcitabine alone versus gemcitabine plus radiotherapy in patients with locally advanced pancreatic cancer: an Eastern Cooperative Oncology Group trial. // *J Clin Oncol*. – 2011. – V. 29, N 31. – P. 4105–12.

14. Neoptolemos J., Palmer D., Ghaneh P. et al. ESPAC-4: A multicenter, international, open-label randomized controlled phase III trial of adjuvant combination chemotherapy of gemcitabine (GEM) and capecitabine (CAP) versus monotherapy gemcitabine in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinoma. // J Clin Oncol. – 2016. – V. 34 (suppl). – LBA4006.
15. Neoptolemos J.P., Stocken D.D., Friess H. et al. A randomized trial of chemoradiotherapy and chemotherapy after resection of pancreatic cancer. // N Engl J Med – 2004. – V. 350. – P. 1200–10.
16. Neoptolemos J.P., Moore M.J., Cox T.F. et al. Effect of adjuvant chemotherapy with fluorouracil plus folinic acid or gemcitabine vs observation on survival in patients with resected periampullary adenocarcinoma: the ESPAC-3 periampullary cancer randomized trial. // JAMA. – 2012. – V. 308, N 2. – P. 147–56.
17. Oettle H., Neuhaus P., Hochhaus A. et al. Adjuvant chemotherapy with gemcitabine and long-term outcomes among patients with resected pancreatic cancer: the CONKO-001 randomized trial. // JAMA. – 2013. – V. 310, N 14. – P. 1473–81.
18. Conroy T., Hammel P., Hebbar M. et al. Unicancer GI PRODIGE 24/CTG PA.6 trial: A multicenter international randomized phase III trial of adjuvant mFOLFIRINOX versus gemcitabine (gem) in patients with resected pancreatic ductal adenocarcinomas. // Journal of Clinical Oncology – 2018. – V. 36, N 18_suppl. – LBA 4001.
19. Hall B.R., Cannon A., Atri P. et al. Advanced pancreatic cancer: a meta-analysis of clinical trials over thirty years. // Oncotarget. – 2018. – V. 9, N 27. – P. 19396–19405.
20. Nagrial A.M., China V.T., Sjoquist K.M. et al. Second-line treatment in inoperable pancreatic adenocarcinoma: A systematic review and synthesis of all clinical trials // Critical Reviews in Oncology/Hematology. – 2015. – V. 96. – P. 483–497.
21. Dahan L., Phelip J.M., Le Malicot K. et al. FOLFIRINOX until progression, FOLFIRINOX with maintenance treatment, or sequential treatment with gemcitabine and FOLFIRI.3 for first-line treatment of metastatic pancreatic cancer: A randomized phase II trial (PRODIGE 35-PANOPTIMOX). // Journal of Clinical Oncology. – 2018. – V. 36, N 15_suppl. – P. 4000.
22. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology, Pancreatic Adenocarcinoma, v 2.2018. Published online 10.07.2018. https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/pancreatic.pdf.
23. Maitra A., Hruban R.H. Pancreatic cancer. // Annu Rev Pathol. – 2008. – V. 3. – P. 157–188.
24. Jones S., Zhang X., Parsons D.W. et al. Core signaling pathways in human pancreatic cancers revealed by global genomic analyses. // Science. – 2008. – V. 321. – P. 1801–1806.
25. Hidalgo M. Pancreatic cancer. // N Engl J Med. – 2010. – V. 362. – P. 1605–1617.
26. Pishvaian M.J., Bender R.J., Halverson D. et al. Molecular Profiling of Pancreatic Cancer Patients: Initial Results from the Know Your Tumor Initiative. // Clin Cancer Res. – 2018. – In print
27. Frogne T., Laenkholm A.V., Lyng M.B. et al. Determination of HER2 phosphorylation at tyrosine 1221/1222 improves prediction of poor survival for breast cancer patients with hormone receptor-positive tumors. // Breast Cancer Res. – 2009. – V. 11. – P. R11.
28. Wulfkühle J.D., Berg D., Wolff C. et al. Molecular analysis of HER2 signaling in human breast cancer by functional protein pathway activation mapping. // Clin Cancer Res. – 2012. – V. 18. – P. 6426–35.

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-82-89

Цитирование: Козлов Н. А. Трудности морфологической верификации забрюшинных опухолей // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:82–89

Трудности морфологической верификации забрюшинных опухолей

Н. А. Козлов

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия

Ключевые слова: забрюшинная опухоль, малая биопсия, дифференциальный диагноз

Введение

Большая часть практической деятельности патолого-анатома отведена анализу биопсийного материала различного объема и диагностической сложности. В специализированных лечебных учреждениях онкологического профиля немалый объем биопсийного материала составляют забрюшинные объемные образования, выявленные как первично, так и у больных с уже верифицированным ранее гистологическим диагнозом доброкачественной или злокачественной опухоли. Даже при наличии у больного уже верифицированной ранее злокачественной опухоли никогда нельзя полностью исключить появление второго (синхронного или метакронного) опухолевого процесса.

Помимо широкого спектра опухолей переменного биологического потенциала, возникающих в забрюшинном пространстве, в данной анатомической зоне также могут возникать многочисленные неопухолевые и опухолеподобные объемные образования, требующие дифференциальной диагностики с гистологически сходными истинными опухолями.

Тяжелое состояние части онкологических больных, отсутствие возможности иного способа верифицировать диагноз забрюшинного новообразования и ограниченные технические возможности взятия расширенной биопсии измененной ткани неизбежно ведут к применению малоинвазивных методик получения диагностического материала, сопровождающихся, с одной стороны, наименьшим количеством осложнений после процедуры, с другой – неизбежно ограничивающими поле деятельности врача-морфолога. В подобных обстоятельствах особо остро проявляется один из фундаментальных принципов морфологической диагностики, гласящий «мало материала – мало информации» и имеющий двунаправленный эффект. С одной стороны, хирург, предоставив патологоанатому или цитологу ди-

агностический материал малого объема, никогда не может быть заранее уверен как в самой верификации диагноза с первого раза, так и в точности диагноза перед началом лечения. С другой стороны, морфолог, имея на руках скудный биоптат, оказывается в нелегком положении, где его возможности диагностического поиска буквально ограничены.

Общие принципы морфологической диагностики

Широкий спектр патологических процессов различной этиологии, возникающих в структурах забрюшинного пространства (табл. 1), их переменное течение и необходимость проведения специфической узконаправленной терапии ставят перед специалистами морфологической службы непростую задачу: по малому объему биопсийного материала установить точный и клинически релевантный диагноз для последующего выбора наиболее оптимальной лечебной тактики и корректной стратификации прогноза заболевания. Как и в других областях морфологической диагностики, в практической онкоморфологии следует неукоснительно соблюдать ряд фундаментальных принципов, позволяющих оптимизировать диагностический процесс с целью достижения наилучших результатов лечения больных с забрюшинными новообразованиями.

Общие принципы морфологической диагностики забрюшинных мезенхимальных опухолей забрюшинного пространства могут быть представлены следующим образом:

- анализ анамнестических (длительность заболевания, наличие симптоматики, наследственный анамнез) и клинико-лабораторных данных (объективный осмотр, биохимические показатели крови, онкомаркеры и др.), а также результатов лучевых методов ис-

следования (размеры и структура новообразования, распространенность, наличие некроза, накопление контраста) с целью сужения диапазона диагностического поиска;

- знание не только типичных, но и редких гистологических вариантов новообразований забрюшинного пространства, а также знание гистологически сходных, но отличающихся биологическим поведением новообразований. Так, дифференциальный диагноз злокачественной опухоли с бифазной морфологией должен включать гастроинтестинальную стромальную опухоль (ГИСО), саркоматоидный рак поджелудочной железы, почки или кишки, беспигментную меланому, эпителиоидную лейомиосаркому, злокачественную опухоль оболочек периферических нервов, метастазы незрелой тератомы; диагностический поиск при злокачественной плеоморфной опухоли – меланому, злокачественную ГИСО, саркоматоидный рак, дедифференцированную липосаркому, плеоморфные саркомы и их гистологические имитаторы, метастазы незрелой тератомы; при веретенноклеточной опухоли – ГИСО, меланому, саркоматоидный рак, лейомиосаркому, злокачественную опухоль оболочек периферических нервов, дедифференцированную липосаркому, гистологические имитаторы сарком, метастазы незрелой тератомы; при новообразованиях с «доброкачественной» морфологией – фиброматоз, ГИСО, атипичную липоматозную опухоль (ранее – высокодифференцированная липосаркома), лейомиому и липому [1]. Воспалительная миофибробластическая опухоль, отличающаяся варибельным строением, в ряде случаев при исследовании малых биопсий может имитировать грануляционную ткань (низкая клеточность, миксоидный матрикс, обилие мелких кровеносных сосудов), веретенноклеточные опухоли с миодной или фиброгистиоцитарной дифференцировкой (повышенная клеточность, пучковое строение), фиброматоз или неопухолевый склерозирующий/рубцовый процесс (низкая клеточность, обильный коллагеновый матрикс) [1]. Гетеротопическая оссификация брыжейки тонкой кишки гистологически идентична оссифицирующемуся миозиту мягких тканей конечностей, но также способна имитировать метастаз остеосаркомы. В спектр дифференциальной диагностики веретенноклеточных забрюшинных образований нередко входит периаортальный фиброз жировой клетчатки, в 60–75% случаев носящий идиопатический характер (идиопатический забрюшинный фиброз), в остальных случаях ассоциированный с протезированием аорты, лучевой терапией, оперативными вмешательствами на органах забрюшинного пространства [1]. Патологоанатомы международных экспертных групп отмечают, что эпителиоидная лейомиосаркома и эндометриальная стромальная саркома G3 часто ошибочно диагностируются как раз-

личные виды рака, неходжкинские лимфомы (НХЛ) и беспигментная меланома, а эпителиоидный вариант злокачественной опухоли оболочек периферических нервов – как недифференцированный рак и карциносаркома [13, 27];

- «скептический» принцип – данный подход ориентирован на рациональный анализ природы и биологического потенциала патологического процесса с целью исключения гипердиагностики или гиподиагностики редко встречающихся опухолей и неопухолевых процессов. В качестве иллюстрации практического применения данного принципа можно привести совет члена экспертного совета по патологии мягкотканых опухолей проф. Д. Брукса, который представляет собой правило типа decision-tree: «Это опухоль или опухолеподобный процесс?» → «Это рак? меланома? лимфома? Нет, это мезенхимальная опухоль» → «Доброкачественная или злокачественная?» → «Если это саркома, то какая у нее линия клеточной дифференцировки и степень злокачественности?»;
- «статистический» принцип – неизменные на протяжении многих лет статистические данные о частоте встречаемости мягкотканых новообразований в значительной части случаев позволяют онкологу и патологоанатому, ориентируясь на возраст и пол пациента, анатомическую локализацию, глубину расположения и скорость роста узлового образования, ограничить диагностический поиск 2–4 нозологическими единицами. Так, в дифференциальный диагноз забрюшинной жировой опухоли следует в последнюю очередь включать гистологически сходные образования, «предпочитающие» поверхностную локализацию на шее, спине или конечностях;
- обязательное участие специалистов морфологического профиля в работе мультидисциплинарной клинической команды при ведении больных с забрюшинными новообразованиями.

Основные причины ошибок врача-патологоанатома при диагностике забрюшинных опухолей по малой биопсии могут быть условно поделены на две больших группы: объективные и субъективные (табл. 2).

Одной из самых частых объективных причин, затрудняющих постановку гистологического диагноза, следует отметить недостаточный объем диагностически полезного материала в «малой» биопсии. В исследовании, выполненном Chang с соавт. [6], включавшем 963 биопсии опухолей, было отмечено, что общая доля неинформативных заключений составляла 15%, куда входили «недиагностические» случаи (1,0%), случаи с «недостаточным объемом опухолевой ткани» (1,1%) и биоптаты с нормальными тканями (13,9%). Авторами не было обнаружено достоверной связи между долей неинформативных биопсий и стажем хирурга, проводившего пункцию. Доля неинформативных биопсий при пункции узла лимфомы,

Таблица 1. Спектр доброкачественных и злокачественных новообразований, локализующихся в забрюшинном пространстве

Неопухолевые процессы	Доброкачественные	Местно-агрессивное течение/ низкая степень злокачественности	Умеренная/высокая степень злокачественности
Реактивная гиперплазия забрюшинных лимфатических узлов	Липома	Атипичная липоматозная опухоль (ВД липосаркома)	Липосаркома (дифференцированная, плеоморфная)
Идиопатический/вторичный забрюшинный фиброз		Гастроинтестинальная стромальная опухоль	
IgG4-ассоциированная склерозирующая болезнь	Ангиомиолипома	Воспалительная миофибробластическая опухоль	Саркоматоидный рак
Гетеротопическая оссификация брыжейки кишки		Склерозирующие варианты НХЛ Лимфома Ходжкина (нодулярный склероз)	
		Лейомиосаркома (веретеноклеточная, эпителиоидная)	
		Злокачественная опухоль оболочек периферических нервов	
		Опухоли стромы и полового тяжа	
		Солитарная фиброзная опухоль	Меланома (эпителиоидная, веретеноклеточная, пигментная, беспигментная)
		Фиброматоз	Плеоморфные саркомы
		Феохромоцитома (параганглиома)	

Таблица 2. Основные причины ошибок врача-патологоанатома при диагностике забрюшинных опухолей по малой биопсии

Объективные	Субъективные
Малый объем диагностически полезного материала в «малой» биопсии	Некритичный подход к «статистическому» мышлению
Неспецифическое гистологическое строение опухоли	Недооценка клинико-лабораторных данных
Малоспецифичный иммунофенотип, идентичный для целой группы (семейства) опухолей	Неверная интерпретация результатов ИГХ
Нетипичное строение (редкий гистологический вариант) опухоли	
Низкое качество готовых гистологических препаратов/нарушение антигенной сохранности ткани опухоли в парафиновых блоках	
Аберрантная (аномальная) экспрессия клетками опухоли нетипичных маркеров	
Механическая деформация ткани на долабораторном этапе	

саркомы, герминогенных и нейроэндокринных опухолей составила 17, 14, 0 и 0% соответственно. Столь значимое различие в показателях между лимфомами/саркомами и герминогенными/нейрональными опухолями можно объяснить вспомогательной диагностической ролью сывороточных маркеров крови, что позволяет значительно сузить зону диагностического поиска. Сводные данные о доли информативных пункционных и тонкоигловых биопсий приведены в табл. 3. Skrzynski с соавт. [26], проанализировав результаты исследования 62 предоперационных биопсий, отметили, что точность предоперационного диагноза составляла 84%, при этом 12,5% биоптатов оказались неинформативными, а в 6% информативных случаев изменилась предоперационная степень злокачественности саркомы. По данным Riemann с соавт., применявших различные автоматические системы для биопсии, общая частота неинформативных случаев составляла 5% при биопсии опухолей поджелудочной железы и 20% при биопсии опухолей почек [22].

Следует отметить, что не все из вышеуказанных исследователей выявили наличие взаимосвязи между долей неинформативных биопсий и квалификацией хирурга, проводившего пункцию.

Ряд исследователей [8, 17] обнаружили значительные различия в частоте выявления различных вариантов НХЛ в зависимости от объема полученного гистологического материала, что напрямую влияло на точность оценки морфологического строения опухоли. Так, в части случаев скудный объем материала кор-биопсии не позволяет диагностировать низкоккачественные НХЛ (фолликулярная лимфома low grade) с трансформацией в более агрессивные формы (диффузная В-крупноклеточная лимфома). Juhl с соавт. [17] при сравнении диагностической ценности биопсийного материала различного объема, полученного из лимфатических узлов пациентов с лимфомой, отметили, что при кор-биопсии частота неинформативных заключений в 4,5 раза превышала аналогичный показатель по сравнению с тотальной биопсией лимфатического узла.

Таблица 3. Доля информативных заключений при морфологической диагностике неэпителиальных опухолей по малой биопсии

Группа опухолей	Доля информативных «малых» биопсий, позволяющих верифицировать диагноз	Источник
Мезенхимальные опухоли	69–88%	[5, 6, 7, 25]
Неэпителиальные нейроэндокринные опухоли	95–100%	[6, 10]
Герминогенные опухоли	77–100%	[6, 21]
Гемобластозы	56–83%	[6, 8]

В исследовании Seng с соавт. [25] доля точных гистологических диагнозов по малой биопсии составила 88% (сравнение проведено с последующим операционным материалом). В группу 16 случаев с неверным предоперационным диагнозом (12%) входили неинформативные биопсии (5,1%), случаи конверсии доброкачественной опухоли в злокачественную и наоборот (4,6%), случаи с верным диагнозом злокачественной опухоли, но неверным гистологическим типом (2,3%). По данным Delivanis с соавт. [10], чувствительность и специфичность предоперационной пункционной биопсии опухоли надпочечника составили 88,5 и 93,4% соответственно, а доля конверсии предоперационного диагноза «аденома-рак/рак-аденома» составляла 16% случаев.

Как справедливо отмечают Schaefer и Fletcher [24], в ряде случаев точный гистологический диагноз забрюшинной саркомы по малой биопсии может быть технически невозможен. Например, при исследовании плеоморфной или дедифференцированной липосаркомы, если биоптат лишен высокодифференцированного компонента.

Тем не менее в ряде случаев исключение рака, меланомы и лимфомы по скудному объему гистологического материала и тонкоигольной аспирационной цитологии с помощью минимальной иммуногистохимической панели является в определенной степени достаточным для планирования лечения пациента с забрюшинной саркомой [11].

Неспецифическая морфология опухоли (объективные причины)

Одним из наиболее ярких примеров диагностически неинформативной морфологии являются круглоклеточные опухоли, нередко возникающие в забрюшинном пространстве у детей и взрослых пациентов: саркома Юинга, нейробластома, нефробластома, миксоидная липосаркома с преобладанием круглоклеточного компонента, мелкоклеточный рак, неходжкинские лимфомы, низкодифференцированная синовиальная саркома, десмопластическая мелкокруглоклеточная опухоль. Точность морфологического диагноза данной группы опухолей по большей части основывается на использовании

дополнительных методов исследования – иммуногистохимии, флюоресцентной *in situ* гибридизации, ПЦР и др. [23, 27].

Однако в ряде случаев иммуногистохимическое исследование может оказаться малоинформативным или стать источником диагностической ошибки, что нередко встречается при исследовании веретенчатых сарком или сарком с участками веретенчатого строения [25]. В частности, веретенчатый компонент некоторых сарком обладает либо крайне скудным иммунофенотипом (vimentin+) либо представлен малоспецифичными клетками с миофибробластической дифференцировкой (vimentin+/SMA±/MSA±/).

Артефакты, возникающие в материале биопсии на долабораторном этапе

Одним из наиболее негативных факторов, влияющих на точность постановки морфологического диагноза, является деформация малого биопсийного материала. Клиническая значимость исследования деформированной биопсии может быть представлена в виде спектра событий. Так, наиболее благоприятным исходом механической деформации биоптата следует считать получение онкологом ограниченного объема клинически релевантной информации. В свою очередь, промежуточную позицию будет занимать диагностическая непригодность материала, что требует ребиопсии новообразования. Тогда как наиболее неблагоприятным исходом будет признание патологоанатомом материала диагностически пригодным, несмотря на имеющиеся артефакты деформации и продолжение работы с ним. Ntanasis-Stathopoulos с соавт. [20] приводят описание нередко возникающей ситуации ошибочной диагностики – гипердиагностики метастаза мелкоклеточного рака в лимфатических узлах по материалу кор-биопсии с механической деформацией и искусственным формированием мелкоклеточной морфологии опухоли. Повторная биопсия, проведенная после неэффективной химиотерапии, носила более информативный характер и позволила верифицировать параганглиому.

Неинформативный материал биопсии

Длительно существующие массивные доброкачественные опухоли и быстрорастущие высокозлокачественные новообразования довольно часто подвергаются выраженному спонтанному некрозу и кровоизлияниям, захватывающим большую часть опухолевого узла, придавая ему кистозно-солидную структуру. Порой подобные дегенеративные изменения клиничко-рентгенологически могут быть ошибочно интерпретированы как «холодный» абсцесс, организующаяся гематома или псевдокиста поджелудочной железы [15, 18]. Кроме того, в части случаев диагностической материал, полученный при пункционной биопсии, носит неинформативный характер, так как со-

держит некротический детрит и единичные реактивные элементы (лимфоциты, эритроциты).

Трудности, возникающие при цитологическом исследовании материала тонкоигольной аспирационной биопсии (ТИАБ)

Наиболее частые технические проблемы, затрудняющие постановку диагноза, включают: аспирацию клеток соседней с опухолью неизменной ткани; аспирацию клеток жировой ткани с воспалительными изменениями, имитирующими клетки липосаркомы; аспирацию реактивных фибробластов, имитирующих веретенчатую саркому; аспирацию некротического детрита из массивной опухоли с дегенеративными изменениями; аспирацию крови – при пункции сосудистых опухолей, полное отсутствие клеток при аспирации гипоклеточных и сильно коллагенизированных опухолевых узлов [11, 20]. Описание редкой, но потенциально опасной клинико-диагностической ситуации приводит Ando с соавт. [3]: выраженный ксантогранулематозный пиелонефрит с распространением за пределы ворот почки может по материалу ТИАБ или кор-биопсии имитировать светлоклеточный почечно-клеточный рак или высокодифференцированную липосаркому. Подобная диагностическая ошибка объясняется наличием в инфильтрированной клетчатке множества гистиоцитов с липидными вакуолями в цитоплазме (ксантомные клетки), морфологически имитирующими липобласты – диагностические клетки липосаркомы. Иммуногистохимическое исследование с антителами к цитокератинам и MDM2 позволяет отвергнуть почечно-клеточный рак и высокодифференцированную липосаркому соответственно.

Редкие гистологические варианты типичных забрюшинных опухолей

Одной из наиболее частых причин диагностической ошибки при морфологическом исследовании малой биопсии шванномы с дегенеративными изменениями являются характерные изменения ядер, имитирующие ядра high-grade саркомы [14, 25]. Данное обстоятельство в совокупности с некротическим детритом и кистозно-солидными изменениями в опухоли (КТ, МРТ) зачастую не оставляют сомнений в ее злокачественном течении.

Более редким источником диагностической ошибки может служить круглоклеточный компонент саркомы, в части случаев составляющий единственный субстрат опухоли в полученном биоптате. Последнее вызывает необходимость проведения дифференциального диагноза с внескелетной саркомой Юинга и различными вариантами НХЛ. Примерами подобных новообразований являются как часто встречающаяся миксоидная липосаркома с круглоклеточным компонентом, так и редкая внескелетная хондросаркома с PNET-подобным компонентом [9].

Наличие бурого пигмента в опухолевых клетках нередко является независимой от патологоанатома или цитолога причиной ошибочной диагностики пигментной меланомы. Известно, что в отдельных случаях параангиома, шваннома и злокачественные герминогенные опухоли могут содержать переменное количество пигмента в цитоплазме [14, 19, 20].

Значительные затруднения в гистологической верификации диагноза мезенхимальной опухоли может вызвать наличие в ней нетипичного метапластического компонента, выявленного на световом этапе диагностики или в ходе иммуногистохимического исследования [2].

Одним из вариантов решения диагностической дилеммы, применимым не только к шваннومه, но и другим непителиальным опухолям с настораживающей морфологией, является оценка митотической активности. Последняя будет близка к нулю в доброкачественных процессах, несмотря на выраженную ядерную атипию. При этом слабой стороной оценки митотической активности опухоли в малой биопсии является крайне скудный объем опухолевого субстрата. Альтернативным способом определить биологический потенциал опухоли в биопсии малого объема будет оценка индекса пролиферативной активности (Ki-67). При неинформативности вышеописанных методик необходимо решать вопрос о повторной пункционной или лапароскопической биопсии. Отрицательной стороной определения биологического потенциала мезенхимальной опухоли в «малой» биопсии на основании индекса Ki-67 является неравномерное распределение зон пролиферации внутри опухоли и искусственное завышение индекса пролиферации в малой биопсии по сравнению с последующим операционным материалом [2]. Также необходимо отметить, что диагностическая ценность данного маркера для мезенхимальных опухолей до сих пор не доказана, что значительно ограничивает его применение до частых случаев, результаты которых необходимо интерпретировать с осторожностью.

Скудные иммунофенотипические признаки опухолей одного семейства или генетически различных новообразований

Опухольподобные процессы, поражающие брыжейку, а также доброкачественные и злокачественные опухоли с фибробластической, миофибробластической и фиброгистиоцитарной дифференцировкой отличаются крайне скудным и в значительной степени перекрывающимся иммунофенотипом (vimentin+/SMA±/MSA±/), что значительно затрудняет проведение дифференциальной диагностики по биопсийному материалу малого объема [1, 13]. Кроме того, в редких случаях морфолог может столкнуться со светлоклеточной саркомой (устар. син. – меланомой мягких тканей), растущей в брыжейке тонкой кишки, которая на микроскопическом и иммуногистохимическом уровнях неотличима от беспигментной меланомы. В свя-

зи с ограниченными возможностями ИГХ исследования для дифференциального диагноза рекомендуется использовать молекулярно-генетическое исследование.

Брыжеечный фиброматоз обладает идентичной с ГИСО иммуногистохимической экспрессией таких маркеров, как CD117, SMA, MSA и десмин, но не экспрессирует DOG1, CD34 и S100, что позволяет провести дифференциальный диагноз [1, 13]. Наличие очаговой или диффузной экспрессии S100 в забрюшинной опухоли требует включения в дифференциальный диагноз веретенноклеточной беспиgmentной меланомы, параганглиомы, ПЭКомы, клеточной шванномы, злокачественной опухоли оболочек периферических нервов, синовиальной саркомы, эпителиоидной плеоморфной липосаркомы. Экспрессия CD34, помимо сосудистых опухолей, характерна для солитарной фиброзной опухоли, злокачественной опухоли оболочек периферических нервов, лейомиомы и ГИСО [13, 27].

Аберрантная иммуногистохимическая экспрессия клетками опухоли нетипичных маркеров

Asch-Kendrick с соавт. [4] было показано, что 14% почечных ангиомиолипом аберрантно экспрессировали MDM2, являющийся диагностическим маркером атипичной липоматозной опухоли (высокодифференцированной липосаркомы). При этом по результатам последующей FISH было установлено, что ни в одной из MDM2-позитивных ангиомиолипом не была выявлена амплификация гена MDM2.

К группе субъективных причин можно отнести злоупотребление «статистическим» мышлением, т.е. нерациональная и некритическая постановка диагноза, основанного на статистических данных о наиболее часто встречающихся новообразованиях в данной локализации. Примером последнего могут служить общеизвестные статистические данные, что наиболее частой забрюшинной опухолью с липоидной дифференцировкой клеток является атипичная липоматозная опухоль (ранее – высокодифференцированная липосаркома). Однако в данном утверждении изначально заложена вероятность диагностической ошибки ввиду того, что в структурах забрюшинного пространства могут развиваться и другие доброкачественные и злокачественные опухоли, порой достигающие довольно крупных размеров и частично или полностью представленные липоцитами с различной степенью клеточной атипии. В частности, источниками потенциальной ошибки могут быть ангиомиолипома (например, экстраренальная), в ряде случаев представленная преобладающим или резко выраженным жировым компонентом [16], что будет согласовываться с данными компьютерной томографии перед биопсией. Среди других новообразований забрюшинного пространства с выраженным жировым компонентом следует отметить редко встречающиеся массивную липому, веретенноклеточную липому и лейомиому с жировой метаплазией.

Необходимо отметить, что часто возникающий вокруг медленно растущей доброкачественной забрюшинной опухоли перифокальный воспалительный процесс ведет к развитию реактивного фиброза, имеющего нечеткую размытую границу и ведущего к плотной фиксации опухоли с соседними органами и анатомическими структурами, что может на этапе лучевых исследований или интраоперационно создавать обманчивое, но при этом крайне убедительное впечатление инвазивного роста. В свою очередь, данные обстоятельства могут вести как к ошибочному радиологическому диагнозу злокачественной опухоли, так и к непреднамеренно завышенному объему оперативного вмешательства с мультиорганной резекцией.

Одной из разновидностей нерационального «статистического» мышления можно считать не всегда корректный диагностический подход по принципу «раз новообразование больших размеров, значит процесс злокачественный». Однако необходимо помнить, что в редких случаях забрюшинно могут развиваться липомы крупных размеров (1–2% случаев всех забрюшинных опухолей) или массивной шванномы с дегенеративными изменениями (1,5–3% случаев) [13, 15, 18, 27].

Нетипичное строение опухоли (субъективные причины)

Duregon с соавт. [12] при анализе 300 случаев забрюшинных новообразований с входящим гистологическим диагнозом «адренокортикальная аденома/рак», отметили, что общая частота расхождения гистологического диагноза после пересмотра составила 9%, среди которых 1,5% случаев составили мезенхимальные опухоли, остальные были отнесены к метастазам рака легкого и молочной железы или реклассифицированы из аденомы в рак и наоборот.

Заключение

Диагностическая онкоморфология является наиболее сложным разделом работы как патологоанатома, так и цитолога. Диагностические сложности объясняются не только широким спектром патологических процессов, возникающих в забрюшинном пространстве, но и ограничением диагностических возможностей ввиду малого объема биопсийного материала, неспецифичной морфологии целого ряда забрюшинных образований или их нетипичного гистологического строения. Практика показывает, что, несмотря на имеющийся в распоряжении онкоморфологов богатый арсенал дополнительных методов исследования, в части случаев окончательная верификация диагноза забрюшинного новообразования возможна только на послеоперационном материале. Невзирая на вышеупомянутые трудности в практической работе, принципи-

ально важно отметить, что краеугольным камнем диагностики любых опухолевых процессов для оптимального достижения результатов лечения является содружествен-

ная работа мультидисциплинарной команды специалистов-онкологов, включающей хирурга, радиолога, онколога, патологоанатома и генетика.

Литература • References

1. Al-Nafussi A, Wong NA. Intra-abdominal spindle cell lesions: a review and practical aids to diagnosis/Histopathology. – 2001; 38(5):387–402.
2. Anderson CE, Salter DM. Schwannoma with focal smooth muscle differentiation: a potential pitfall in the interpretation of core biopsies / Histopathology. – 2005; 46(5):592–4.
3. Ando SM, Moreno RA, Viana PCC, Yamauchi FI. Extensive renal sinus lipomatosis in xanthogranulomatous pyelonephritis simulating liposarcoma / Int Braz J Urol. – 2018; 44(3):642–644.
4. Asch-Kendrick RJ, Shetty S, Goldblum JR, Sharma R, Epstein JI, Argani P, Cimino-Mathews A. A subset of fat-predominant angiomyolipomas label for MDM2: a potential diagnostic pitfall / Hum Pathol. – 2016; 57:7–12.
5. Cardoso P, Rosa J, Esteves J, Oliveira V, Rodrigues-Pinto R. Fine needle aspiration for the diagnosis and treatment of musculoskeletal tumours / Acta Orthop Traumatol Turc. – 2017; 51(4):278–283.
6. Chang CY, Huang AJ, Bredella MA, Torriani M, Halpern EF, Rosenthal DI, Springfield DS. Percutaneous CT-guided needle biopsies of musculoskeletal tumors: a 5-year analysis of non-diagnostic biopsies / Skeletal Radiol. – 2015; 44(12):1795–803.
7. Chehab M, Zintsmaster S, Jafri SZ, Richards M, Roy A. CT-guided Transosseous Soft Tissue Biopsy: Techniques, Outcomes and Complications in 50 Cases / Cardiovasc Intervent Radiol. – 2017; 40(9):1461–1468.
8. Chen L, Kuriakose P, Hawley RC, Janakiraman N, Maeda K. Hematologic malignancies with primary retroperitoneal presentation: clinicopathologic study of 32 cases / Arch Pathol Lab Med. – 2005; 129(5):655–60.
9. El Demellawy D1, Denardi F, Alowami S. Cellular variant of extraskeletal myxoid chondrosarcoma with Ewing's sarcoma-like areas: a diagnostic pitfall in core needle biopsy / Pol J Pathol. 2010; 61(1):37–41.
10. Delivanis DA, Erickson D, Atwell TD, Natt N, Maraka S, Schmit GD, Eiken PW, Nathan MA, Young WF Jr, Bancos I. Procedural and clinical outcomes of percutaneous adrenal biopsy in a high-risk population for adrenal malignancy / Clin Endocrinol (Oxf). – 2016;85(5):710–716.
11. Domanski HA. Fine-needle aspiration cytology of soft tissue lesions: diagnostic challenges / Diagn Cytopathol. – 2007; 35(12):768–73.
12. Duregon E, Volante M, Bollito E, Goia M, Buttiglieri C, Zaggia B, Berruti A, Scagliotti GV, Papotti M. Pitfalls in the diagnosis of adrenocortical tumors: a lesson from 300 consultation cases / Hum Pathol. – 2015; 46(12):1799–807.
13. Fisher C, Montgomery EA (Eds). Biopsy interpretation of soft tissue tumors.-1st ed. / Philadelphia. LWW. – 2011. – 562.
14. Gong Y, DeFrias DV, Nayar R. Pitfalls in fine needle aspiration cytology of extraadrenal paraganglioma. A report of 2 cases / Acta Cytol. – 2003; 47(6):1082–6.
15. Gubbay AD, Moschilla G, Gray BN, Thompson I. Retroperitoneal schwannoma: a case series and review / Aust N Z J Surg. – 1995; 65(3):197–200.
16. Hruban RH, Bhagavan BS, Epstein JI. Massive retroperitoneal angiomyolipoma. A lesion that may be confused with well-differentiated liposarcoma / Am J Clin Pathol. – 1989; 92(6):805–8.
17. Johl A, Lengfelder E, Hiddemann W, Klapper W; German Low-grade Lymphoma Study Group. Core needle biopsies and surgical excision biopsies in the diagnosis of lymphoma-experience at the Lymph Node Registry Kiel / Ann Hematol. – 2016; 95(8):1281–6.
18. Kishi Y, Kajiwarra S, Seta S, Kawauchi N, Suzuki T, Sasaki K. Retroperitoneal schwannoma misdiagnosed as a psoas abscess: report of a case / Surg Today. – 2002; 32(9):849–52.
19. Murali R, Field AS, McKenzie PR, McLeod DJ, Stretch JR, Thompson JF, Scolyer RA. Melanotic schwannoma mimicking metastatic pigmented melanoma: a pitfall in cytological diagnosis / Pathology. – 2010; 42(3):287–9.
20. Ntanasis-Stathopoulos I, Tsilimigras DI, Klapsinou E, Daskalopoulou D, Vaida S, Arnogiannaki N, Salla C. Challenging differential diagnosis of an extra-adrenal paraganglioma; the role of fine needle aspiration cytology / Diagn Cytopathol. – 2017; 45(6): 565–568.
21. Petranovic M, Gilman MD, Muniappan A, Hasserjian RP, Digumarthy SR, Muse VV, Sharma A, Shepard JA, Wu CC. Diagnostic Yield of CT-Guided Percutaneous Transthoracic Needle Biopsy for Diagnosis of Anterior Mediastinal Masses / AJR Am J Roentgenol. – 2015; 205(4):774–9.

22. Riemann B, Menzel J, Schiemann U, Domschke W, Konturek JW. Ultrasound-guided biopsies of abdominal organs with an automatic biopsy system. A retrospective analysis of the quality of biopsies and of hemorrhagic complications / *Scand J Gastroenterol.* – 2000; 35(1):102–7.
23. Samaratunga H, Delahunt B. Mesenchymal tumors of adult kidney / *Semin Diagn Pathol.* – 2015; 32(2):160–71.
24. Schaefer IM, Fletcher CD. Diagnostically Challenging Spindle Cell Neoplasms of the Retroperitoneum / *Surg Pathol Clin.* – 2015; 8(3):353–74.
25. Seng C, Png W, Tan MH. Accuracy of core needle biopsy for musculoskeletal tumours / *J Orthop Surg (Hong Kong).* – 2013; 21(1):92–5.
26. Skrzynski MC, Biermann JS, Montag A, Simon MA. Diagnostic accuracy and charge-savings of outpatient core needle biopsy compared with open biopsy of musculoskeletal tumors / *J Bone Joint Surg Am.* – 1996; 78(5):644–9.
27. Weiss SW, Goldblum JR (Eds). *Enzinger and Weiss's Soft Tissue Tumors*/Mosby Elsevier, 2008. – 1258.

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-90-95

Цитирование: Иванцов А. О., Насыров Р. А., Имянитов Е. Н., Соколенко А. П. Морфологические особенности BRCA1-ассоциированных опухолей // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:90–95

Морфологические особенности BRCA1-ассоциированных опухолей

А. О. Иванцов, Р. А. Насыров, Е. Н. Имянитов, А. П. Соколенко

ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н. Н. Петрова» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия
ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет» Министерства здравоохранения РФ, Санкт-Петербург, Россия
Для корреспонденции: shurikiv@mail.ru

Резюме: BRCA1-ассоциированные новообразования представляют собой большую гетерогенную группу опухолей с различным фенотипом, клинической картиной и прогнозом. Наличие мутации BRCA1 позволяет использовать современные эффективные стратегии лекарственной терапии опухолей с использованием PARP-ингибиторов для достижения наилучших результатов лечения. Новообразования молочной железы и яичника у носителей мутаций BRCA1 возникают значительно чаще, чем опухоли иных локализаций. BRCA1-ассоциированные карциномы имеют определенные морфологические особенности, которые позволяют рекомендовать пациентам проведение молекулярно-генетического исследования.

Ключевые слова: BRCA1, мутация, рак, морфологические особенности

Введение

У носителей мутаций в генах BRCA1 описано развитие различных злокачественных новообразований молочной железы, яичников, желудка, предстательной железы, легкого, матки, печени, толстой кишки, поджелудочной железы. В совокупности BRCA1-ассоциированные новообразования представляют собой большую гетерогенную группу опухолей с различной морфологией, иммунофенотипом, клинической картиной и прогнозом [40]. Новообразования молочной железы и яичника у носителей мутаций BRCA1 возникают значительно чаще, чем опухоли иных локализаций. Молекулярно-генетическое тестирование позволяет выделить индивидуумов, имеющих высокий риск развития некоторых опухолей.

Рак молочной железы

В настоящее время гистологическая классификация инвазивных карцином молочной железы подробно разработана. Продолжается систематизация преинвазивных поражений, которые активно выявляются лучевыми методами диагностики (маммография). Среди пациенток с наследственным раком молочной железы (РМЖ) приблизительно 25–30% случаев ассоциированы с наследственными мутациями в одном из двух высокопенетрантных генов: BRCA1 или BRCA2. Носительство мутаций сопряжено с общим кумулятивным риском развития РМЖ в 60–85% [26]. Тестирование на предмет носительства мутаций BRCA1

имеет важное значение, поскольку влияет на выбор вариантов лечения [43]. Выполнение полного анализа BRCA1 является достаточно дорогостоящим и трудоемким. Однако BRCA1-ассоциированные опухоли имеют некоторые морфологические особенности, что позволяет выделить группу пациентов для генетического анализа.

Предиктивная значимость стандартных морфологических параметров опухоли и микроокружения: митотический индекс, плеоморфизм ядер опухолевых клеток (nuclear grade), формирование опухоли тубулярных структур, тип роста опухоли (трабекулярный, синцитиальный тип), характер краев опухоли, некрозы, лимфоцитарная инфильтрация изучена достаточно подробно [1, 4, 9, 19, 28]. Трабекулярный тип роста и высокий митотический индекс (более 50 митозов на 10 полей зрения при 400-кратном увеличении) являются индикаторами наличия мутации BRCA1 у больных РМЖ в возрасте до 40 лет [53]. Точное определение гистологического подтипа опухоли может способствовать формированию целевых групп для генетического тестирования. В медулярных карциномах частота мутаций BRCA1 может достигать 19%. Отметим, что доля медулярного рака в спектре гистологических типов РМЖ составляет всего лишь 1–7%. Кроме того, в BRCA1-ассоциированных РМЖ достоверно чаще выявляются выраженный плеоморфизм ядер, синцитиальный тип роста опухоли, умеренная или выраженная мононуклеарная инфильтрация, отсутствие внутрипротокового компонента. Фактически вышеперечисленные морфологические признаки являются классическими критериями для постановки диагноза

«медуллярная карцинома» [10]. Установлено, что мутации BRCA1 сами по себе не являются предиктором метастатического поражения регионарных лимфоузлов [41]. Разные авторы пришли к противоположным выводам о возможности оценки сосудистой инвазии в предсказании статуса генов BRCA1 [22, 35]. Многочисленные исследования продемонстрировали отсутствие экспрессии рецепторов эстрогена (estrogen receptor, ER) в BRCA1-ассоциированном РМЖ [15, 42]. Кроме того, в них может отсутствовать экспрессия рецепторов прогестерона (PR) и HER2/neu, т.е. опухоли проявляют «трижды негативный фенотип» [2, 11, 29]. Большинство BRCA1-ассоциированных РМЖ экспрессируют базальные цитокератины [30, 38], тем самым попадая в «базальную» молекулярную подгруппу [52].

В крупном многоцентровом исследовании, опубликованном в 2012 г., были систематизированы сведения о гистологических подтипах BRCA1-ассоциированных РМЖ. Медиана возраста на момент постановки диагноза среди BRCA1-носителей составила 40 лет. В 80% наблюдений у BRCA1-носителей был выявлен протоковый/неспецифический (NST – no special-type) гистологический подтип РМЖ. Известно, что это самая часто встречающаяся эпителиальная злокачественная опухоль молочной железы. Дольковые карциномы молочной железы в 4 раза чаще ассоциируются с BRCA2-носительством, в то время как медуллярные карциномы – с BRCA1. Это целесообразно учитывать при планировании ДНК-тестирования. Трижды-негативный фенотип присутствовал в 68% BRCA1-ассоциированных опухолей. Показано, что у носительниц мутаций BRCA1 доля трижды негативных и ER-негативных опухолей молочной железы уменьшается с возрастом. Кроме того, ER-негативный РМЖ обладал более высокой степенью злокачественности (grade) по сравнению с ER-позитивными опухолями. Важно понимать, что в практической деятельности пациентка зачастую направляется на молекулярное тестирование после выявления трижды негативного иммунофенотипа опухоли на амбулаторном этапе. Это позволяет выявить мутации у пациенток с отсутствующим или неуточненным семейным анамнезом. Однако часть больных с положительным рецепторным статусом опухоли не проходит генетическое исследование [36]. Попытки создания иммуногистохимических панелей, обладающих предсказательной значимостью, пока не увенчались успехом. Оригинальные панели для скрининга BRCA1-ассоциированных карцином (MS110, lys27H3, vimentin, Ki-67) с умеренной чувствительностью и специфичностью (83 и 81% соответственно) не получили широкого распространения [21]. Изучение внутриопухолевой гетерогенности, основанное на подсчете количества изолированных ALDH-1-позитивных стволовых клеток, не выявило различий между BRCA1-ассоциированными и спорадическими РМЖ [51]. Частота мутации в гене TP53 в BRCA1-ассоциированных карциномах колеблется, по сведениям разных авторов, от 20

до 100%, что не позволяет использовать данный маркер в целях скрининга [7, 48].

Рак яичника

Поверхностные эпителиальные карциномы составляют около 90% всех злокачественных опухолей яичника, две трети которых – серозные. Несколько реже встречаются иные гистологические подтипы: светлоклеточные, эндометриодные и муцинозные. Мутация BRCA15382insC составляет до 90% всех мутаций гена BRCA1 у пациенток с раком яичника (РЯ), проживающих в России [45, 55]. В настоящее время известно об особой чувствительности опухолей с подобным молекулярным профилем к терапии ДНК-повреждающими агентами (цисплатин) и ингибиторами PARP [25, 57].

Mavaddat et al. приводят результаты исследования клинично-морфологического статуса 838 BRCA1 носителей мутаций больных РЯ. Значительную долю (66%) BRCA1-ассоциированного РЯ составляют серозные карциномы. В большинстве наблюдений BRCA1-ассоциированные опухоли характеризуются высокой степенью злокачественности (G3). Крайне важно учитывать, что у трети BRCA1-носителей сначала развивается РМЖ, а затем РЯ [36]. Существует устойчивый распространенный стереотип о том, что лишь опухоли с серозной морфологией следует направлять на молекулярное тестирование. Это приводит к тому, что в других поверхностных эпителиальных карциномах яичника оценка статуса BRCA1 не выполняется.

В отличие от спорадических опухолей яичника метастазы BRCA1-ассоциированного РЯ растут «широким фронтом» (pushing pattern – граница между опухолью и окружающими тканями округлая линейная и/или гладкая) либо микропапиллярным типом (скопления опухолевых клеток без сосудистого стержня окруженные зонами сдавления). Установлена ассоциация между неблагоприятным течением заболевания и наличием в опухоли микропапиллярного типа инвазии опухоли. К тому же у большинства больных РЯ с микропапиллярным типом инвазии метастатических опухолевых узлов развивается рецидив заболевания [24, 46].

Soslow et al. предложили оригинальный алгоритм выявления BRCA1-ассоциированных РЯ, который включает оценку морфологической картины, некрозов, митотического индекса (чувствительность 1,0, специфичность 0,57). Авторами установлено, что в BRCA1-ассоциированных серозных карциномах чаще встречается солидный, псевдоэндометриодный, переходноклеточно-подобный тип роста, высокий митотический индекс, большое количество внутриопухолевых лимфоцитов, комедонекрозы. Большое количество учитываемых факторов и невысокая специфичность не позволяют методике войти в широкую практику [54].

Рак поджелудочной железы

Рак поджелудочной железы (РПЖ) занимает восьмое место по частоте в структуре онкологической заболеваемости и выходит на пятое место в структуре смертности от злокачественных новообразований в Российской Федерации [13]. Исследования о вкладе BRCA1 в общую заболеваемость РПЖ немногочисленны. Частота мутаций в случайных выборках больных колеблется в диапазоне 0–1% [14, 27, 32]. Holter et al. оценили частоту встречаемости наследственных мутаций BRCA1 у больных РПЖ, которая составила 1% (3 из 306 больных). Во всех наблюдениях установлен гистологический тип опухоли – дуктальная аденокарцинома [23]. Отдельное изучение наследственных мутаций BRCA1 среди евреев-ашкенази показали, что мутации BRCA1185delAG, BRCA15382insC встречены у больных с дуктальной аденокарциномой, интрадуктальной папиллярной муцинозной опухолью, нейроэндокринной опухолью поджелудочной железы [34].

Рак предстательной железы

По-видимому, лишь небольшая часть случаев рака предстательной железы обусловлена мутациями генов BRCA1. Как правило, у этих больных в семейном анамнезе есть BRCA1-ассоциированный РМЖ. Многочисленные исследования демонстрируют отсутствие принципиальных морфологических и иммуногистохимических особенностей BRCA1-ассоциированных опухолей предстательной железы. Во всех наблюдениях мутации (3% от общего числа пациентов) выявлены у больных раком предстательной железы с гистологическим типом – ацинарная аденокарцинома [16]. Некоторые авторы отмечают связь между низкой дифференцировкой опухоли и BRCA1 статусом. В BRCA1-ассоциированных аденокарциномах сумма по Глисон составляла не менее 8 баллов [56]. Известно, что доброкачественные и предопухолевые изменения (атрофия, доброкачественная гиперплазия предстательной железы, хронический простатит, базальноклеточная гиперплазия, атипичная аденоматозная гиперплазия, атипичная мелкоацинарная пролиферация), простатическая интраэпителиальная неоплазия, неблагоприятные особенности морфологического строения (перинеуральная и лимфоваскулярная инвазия, экстрапростатическое распространение, нейроэндокринные черты строения, вовлечение семенных пузырьков) существенно не различаются между спорадическими и BRCA1-ассоциированными опухолями [6, 16, 17, 56]. Изучение пролиферативной активности BRCA1-ассоциированных аденокарцином предстательной железы показало повышение уровня Ki-67 (>3,5%), которое наблюдалось в 71% наблюдений [37].

Рак эндометрия

Рак эндометрия (РЭ) в некоторых странах занимает одно из лидирующих мест в структуре злокачественных опухолей женских половых органов [8]. Уровень пятилетней выживаемости больных РЭ существенно варьирует для разных гистологических подтипов РЭ, степени дифференцировки опухоли, стадии заболевания. Например, при заболеваемости эндометриоидным РЭ типа всех стадий пятилетняя выживаемость достигает 83%, тогда как при папиллярном или светлоклеточном – 53 и 62% соответственно [12]. Сведения о риске возникновения РЭ у женщин с наследственной мутацией BRCA1 носят противоречивый характер. Segev et al. в проспективном исследовании показали, что РЭ у женщин с наследственной мутацией BRCA1 встречается чаще, чем в основной популяции. В работе приняли участие 4456 женщин с положительным BRCA1-статусом. Среднее время наблюдения составило 5,7 лет. За указанный период было выявлено 13 женщин с РЭ. Стандартизованный уровень заболеваемости для BRCA1-носителей составил 1,91 (95% CI: 1,06–3,19, $p=0,03$) [49]. В то время как Levine et al. провели ретроспективный анализ 199 больных РЭ, оценили риск возникновения эндометриоидного РЭ у пациентов с мутациями BRCA1 и установили, что он не отличается при сравнении с риском в общей популяции [33]. Важной особенностью клинического течения BRCA1-ассоциированного РЭ является появление вторых метакронных злокачественных опухолей, риск появления которых может достигать 25–30%. Чаще всего вторая опухоль возникает в молочной железе [3, 31]. Некоторые исследователи полагают, что высокий уровень мутаций BRCA1 мутаций у больных с серозным РЭ позволяет расценивать данную опухоль как проявление наследственного синдрома РМЖ и РЯ [5]. Таким образом, оценка BRCA1-статуса у больных серозным РТМ должна быть обязательной, так как частота возникновения мутации может достигать 2% [44].

Первично-множественные опухоли

Известно, что у носителей мутаций BRCA1 чаще развиваются метакронные опухоли по сравнению с общей популяцией. В среднем у 16% больных BRCA1-ассоциированным РМЖ через пять лет после выявления первой опухоли развивается контралатеральная метакронная неоплазия. В большинстве случаев (более 90%) у носителей BRCA1 с первой ER-негативной опухолью вторая опухоль также не экспрессирует рецептор эстрогена. В то время как у 70% пациентов с ER-положительной первой карциномой вторая опухоль молочной железы ER-негативна. [36]. Это имеет критическое значение для выбора системной лекарственной терапии РМЖ. Несколько реже у больных с BRCA1-ассоциированным РМЖ развивается

метахронный РЯ, значительно реже – рак желудка или РПЖ [20, 40]. Описано развитие четырех первично-множественных метахронных опухолей у носителей BRCA1 [47, 59].

Другие локализации

Известны случаи мутаций BRCA1 у больных с плоскоклеточным раком гортани [18], раком желудка [39]. Shen et al. сравнили частоту возникновения опухолей слюнных желез в большой когорте пациентов. Частота

BRCA1-ассоциированных опухолей слюнной железы составила 0,052% (3 из 5754 больных), что существенно выше частоты возникновения опухолей данной локализации в общей популяции 0,003% (3 на 100000) в год ($p < 0,001$) [50].

Таким образом, BRCA1-ассоциированные опухоли имеют определенные морфологические особенности, которые в ряде случаев позволяют рекомендовать пациентам проведение молекулярно-генетического исследования мутаций BRCA1.

Работа поддержана грантом РФФ 14-25-00111.

Литература • References

1. Armes J., Egan A., Southey M., et al. The histologic phenotypes of breast carcinoma occurring before age 40 years in women with and without BRCA1 or BRCA2 germline mutations: a population-based study // *Cancer*. 1998. Vol. 83(11). p. 2335–45.
2. Atchley D., Albarracin C., Lopez A., et al. Clinical and pathologic characteristics of patients with BRCA-positive and BRCA-negative breast cancer // *J Clin Oncol*. 2008. Vol. 26. p. 4282–8.
3. Biron-Shental T., Drucker L., Altaras M., et al. High incidence of BRCA1-2 germline mutations, previous breast cancer and familial cancer history in Jewish patients with uterine serous papillary carcinoma // *Eur J Surg Oncol*. 2006. 32(10). p. 1097–100.
4. Breast Cancer Linkage Consortium Pathology of familial breast cancer: differences between breast cancer in carriers of BRCA1 or BRCA2 mutations and sporadic cases // *Lancet*. 1997. Vol. 349. p. 1505–1510.
5. Bruchim I., Amichay K., Kidron D., et al. BRCA1/2 germline mutations in Jewish patients with uterine serous carcinoma // *Int J Gynecol Cancer*. 2010. 20(7). p. 1148–53.
6. Castro E., Goh C., Olmos D., et al. Germline BRCA mutations are associated with higher risk of nodal involvement, distant metastasis, and poor survival outcomes in prostate cancer // *J Clin Oncol*. 2013. Vol. 31(14). p. 1748–57.
7. Crook T., Crossland S., Crompton M., et al. p53 mutations in BRCA1-associated familial breast cancer // *Lancet*. 1997. Vol. 350(9078). p. 638–9.
8. Coleman, M.P., Forman D., Bryant H. et al. Cancer survival in Australia, Canada, Denmark, Norway, Sweden and the UK, 1995–2007 (the International Cancer Benchmarking 154 Partnership): an analysis of population-based cancer registry data // *Lancet*. 2011. 377(9760). P. 127–138.
9. Eisinger F., Stoppa-Lyonnet D., Longy M., et al. Germ line mutation at BRCA1 affects the histoprognostic grade in hereditary breast cancer // *Cancer Res*. 1996. Vol. 56. p. 471–474.
10. Eisinger F., Jacquemier J., Charpin C., et al. Mutations at BRCA1: the medullary breast carcinoma revisited // *Cancer Res*. 1998. Vol. 58(8). p. 1588–92.
11. Evans D., Laloo F., Howell S., et al. Low prevalence of HER2 positivity amongst BRCA1 and BRCA2 mutation carriers and in primary BRCA screens // *Breast Cancer Res Treat*. 2016. Vol. 155(3). p. 597–601.
12. Evans T., Sany O., Pearmain P. et al. Differential trends in the rising incidence of endometrial cancer by type: data from a UK population-based registry from 1994 to 2006 // *British Journal of Cancer*. 2011. Vol. 104. № 9. P. 1505–1510.
13. Ferlay J., Soerjomataram I., Ervik M., et al. et al. GLOBOCAN 2012 v. 1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC CancerBase No. 11 [Internet].
14. Ferrone C., Levine D., Tang L. et al. BRCA germline mutations in Jewish patients with pancreatic adenocarcinoma // *J. Clin. Oncol*. 2009. Vol. 27 p. 433–438.
15. Foulkes W., Metcalfe K., Sun P., et al. Estrogen receptor status in BRCA1- and BRCA2-related breast cancer: the influence of age, grade, and histological type // *Clin Cancer Res*. 2004. Vol. 10. p. 2029–34.
16. Gallagher D., Gaudet M., Pal P., et al. Germline BRCA mutations denote a clinicopathologic subset of prostate cancer // *Clin Cancer Res*. 2010. Vol. 16(7). p. 2115–21.
17. Giusti R., Rutter J., Duray P., et al. A twofold increase in BRCA mutation related prostate cancer among Ashkenazi Israelis is not associated with distinctive histopathology // *J Med Genet*. 2003. Vol. 40(10). p. 787–92.
18. Jaworowska E., Tarnowska C., Lubinski J., et al. Clinical characteristics of laryngeal cancer in BRCA-1 mutation carriers. *Anticancer Res*. 2009. Vol. 29(7). p. 2703–5.

19. Johansson O., Idvall I., Anderson C., et al. Tumour biological features of BRCA1-induced breast and ovarian cancer // *Eur J Cancer*. 1997. Vol. 33(3). p. 362–71.
20. Haffty B., Choi D., Goyal S., et al. Breast cancer in young women (YBC): prevalence of BRCA1/2 mutations and risk of secondary malignancies across diverse racial groups // *Ann Oncol*. 2009. Vol. 20(10). p. 1653–9.
21. Hassanein M., Huiart L., Bourdon V., et al. Prediction of BRCA1 germ-line mutation status in patients with breast cancer using histoprognosis grade, MS110, Lys27H3, vimentin, and Ki67 // *Pathobiology*. 2013. Vol. 80(5). p. 219–27.
22. Heerma van Voss M., van der Groep P., Bart J., et al. Lympho-vascular invasion in BRCA related breast cancer compared to sporadic controls // *BMC Cancer*. 2010. Vol. 16. p. 145.
23. Holter S., Borgida A., Dodd A., et al. Germline BRCA Mutations in a Large Clinic-Based Cohort of Patients With Pancreatic Adenocarcinoma // *J Clin Oncol*. 2015. Vol. 33(28). p. 3124–9.
24. Hussein Y., Ducie J., Arnold A., et al. Invasion Patterns of Metastatic Extrauterine High-grade Serous Carcinoma With BRCA Germline Mutation and Correlation With Clinical Outcomes // *Am J Surg Pathol*. 2016. Vol. 40(3). p. 404–9.
25. Konstantinopoulos P., Spentzos D., Karlan B., et al. Gene expression profile of BRCAness that correlates with responsiveness to chemotherapy and with outcome in patients with epithelial ovarian cancer // *J Clin Oncol*. 2010. Vol. 28(22). p. 3555–61.
26. Kuligina E., Reiner A., Imyaninov E., Begg C. Evaluating cancer epidemiologic risk factors using multiple primary malignancies // *Epidemiology*. 2010. Vol. 21(3). p. 366–372.
27. Lal G., Liu G., Schmock B. et al. Inherited predisposition to pancreatic adenocarcinoma: role of family history and germ-line p16, BRCA1, and BRCA2 mutations // *Cancer Res*. 2000. Vol. 60. p. 409–416.
28. Lakhani S., Jacquemier J., Sloane J., et al. Multifactorial analysis of differences between sporadic breast cancers and cancers involving BRCA1 and BRCA2 mutations // *J Natl Cancer Inst*. 1998. Vol. 90(15). p. 1138–45.
29. Lakhani S., Van De Vijver M., Jacquemier J., et al. The pathology of familial breast cancer: predictive value of immunohistochemical markers estrogen receptor, progesterone receptor, HER-2, and p53 in patients with mutations in BRCA1 and BRCA2 // *J Clin Oncol*. 2002. Vol. 20. p. 2310–8.
30. Lakhani S., Reis-Filho J., Fulford L., et al. Prediction of BRCA1 status in patients with breast cancer using estrogen receptor and basal phenotype // *Clin Cancer Res*. 2005. Vol. 11. p. 5175–80.
31. Lavie O., Ben-Arie A., Segev Y., et al. BRCA germline mutations in women with uterine serous carcinoma—still a debate // *Int J Gynecol Cancer*. 2010. Vol. 20(9). p. 1531–4.
32. Lawniczak M., Gawin A., Biafek A. et al. Is there any relationship between BRCA1 gene mutation and pancreatic cancer development? // *Pol. Arch. Med. Wewn*. 2008. Vol. 118. p. 645–649.
33. Levine D., Lin O., Barakat R., et al. Risk of endometrial carcinoma associated with BRCA mutation // *Gynecol Oncol*. 2001. Vol. 80(3). p. 395–8.
34. Lucas A., Shakya R., Lipsyc M., et al. High prevalence of BRCA1 and BRCA2 germline mutations with loss of heterozygosity in a series of resected pancreatic adenocarcinoma and other neoplastic lesions // *Clin Cancer Res*. 2013. Vol. 19. p. 3396–3403.
35. Mangia A., Tommasi S., Bruno M., et al. Histological features of extratumoral breast lesions as a predictive factor of familial breast cancer // *Oncol Rep*. 2010. Vol. 23(6). p. 1641–5.
36. Mavaddat N., Barrowdale D., Andrulis I., et al. Pathology of breast and ovarian cancers among BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from the Consortium of Investigators of Modifiers of BRCA1/2 (CIMBA) // *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012. Vol. 21(1). p. 134–47.
37. Mitra A., Jameson C., Barbachano Y. et al. Elevated expression of Ki-67 identifies aggressive prostate cancers but does not distinguish BRCA1 or BRCA2 mutation carriers // *Oncol Rep*. 2010. Vol. 23(2). p. 299–305.
38. Mohanty S., Lai J., Gordon O., et al. BRCA-mutated Invasive Breast Carcinomas: Immunohistochemical Analysis of Insulin-like Growth Factor II mRNA-binding Protein (IMP3), Cytokeratin 8/18, and Cytokeratin 14 // *Breast J*. 2015. Vol. 21(6). p. 596–603.
39. Moiseyenko V., Volkov N., Suspistin E., et al. Evidence for predictive role of BRCA1 and bTUBIII in gastric cancer // *Med Oncol*. 2013. Vol. 30(2). p. 545.
40. Noh J., Choi D., Baek H., et al. Associations between BRCA Mutations in High-Risk Breast Cancer Patients and Familial Cancers Other than Breast or Ovary // *J Breast Cancer*. 2012. Vol. 15(3). p. 283–7.
41. Noori S., Gangi A., Nelson M., et al. Comparison of nodal metastasis between BRCA mutation carriers and non-BRCA mutation carriers with breast cancer // *Ann Surg Oncol*. 2014. Vol. 21(10). p. 3324–9.
42. Palacios J., Honrado E., Osorio A., et al. Phenotypic characterization of BRCA1 and BRCA2 tumors based in a tissue microarray study with 37 immunohistochemical markers // *Breast Cancer Res Treat*. 2005. Vol. 90:5. p. 14.

43. Pierce L., Phillips K., Griffith K., et al. Local therapy in BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with operable breast cancer: comparison of breast conservation and mastectomy // *Breast Cancer Res Treat.* 2010. Vol. 121(2). p. 389–98.
44. Pennington KP, Walsh T, Lee M, et al. BRCA1, TP53, and CHEK2 germline mutations in uterine serous carcinoma // *Cancer.* 2013. Vol. 119(2). p. 332–8.
45. Plakhins G., Irmejs A., Gardovskis A., et al. Genotype-phenotype correlations among BRCA1 4153delA and 5382insC mutation carriers from Latvia // *BMC Med Genet.* 2011. Vol. 12. p. 147.
46. Reyes M., Arnold A., Kauff N., et al. Invasion patterns of metastatic high-grade serous carcinoma of ovary or fallopian tube associated with BRCA deficiency // *Mod Pathol.* 2014. Vol. 27(10). p. 1405–11.
47. Ricci S., Shafer A., Nerenstone S., et al. A surveillance conundrum: a case of 4 distinct primary malignancies in a BRCA-1 mutation carrier // *Int J Gynecol Pathol.* 2012. Vol. 31(2). p. 145–8.
48. Schlichtholz B., Bouchind'homme B., Pages S., et al. p53 mutations in BRCA1-associated familial breast cancer // *Lancet.* 1998. Vol. 352(9128). p. 622.
49. Segev Y., Iqbal J., Lubinski J., et al. The incidence of endometrial cancer in women with BRCA1 and BRCA2 mutations: an international prospective cohort study // *Gynecol Oncol.* 2013. Vol. 130(1). p. 127–31.
50. Shen T., Teknos T., Toland A., et al. Salivary gland cancer in BRCA-positive families: a retrospective review // *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014. Vol. 140(12). p. 1213–7.
51. Singer C., Zabkova P., Rappaport C., et al. Presence of intratumoral stem cells in breast cancer patients with or without BRCA germline mutations // *Curr Cancer Drug Targets.* 2012. Vol. 12(1). p. 44–50.
52. Sorlie T., Tibshirani R., Parker J., et al. Repeated observation of breast tumor subtypes in independent gene expression data sets // *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2003. Vol. 100. p. 8418–23.
53. Southey M.C., Ramus S., Dowty J., et al. Morphological predictors of BRCA1 germline mutations in young women with breast cancer // *Br J Cancer.* 2011. Vol. 104(6). p. 903–9.
54. Soslow R., Han G., Park K., et al. Morphologic patterns associated with BRCA1 and BRCA2 genotype in ovarian carcinoma // *Mod Pathol.* 2012. Vol. 25(4). p. 625–36.
55. Suspitsin E., Sherina N., Ponomariova D., et al. High frequency of BRCA1, but not CHEK2 or NBS1 (NBN), founder mutations in Russian ovarian cancer patients // *Hered Cancer Clin Pract.* 2009. Vol. 7(1). p. 5.
56. Thompson K., Hernandez J., Canby-Hagino E., et al. Prognostic features in men who died of prostate cancer // *J Urol.* 2005. Vol. 174. p. 553–6.
57. Tucker H., Charles Z., Robertson J., Adam J. NICE guidance on olaparib for maintenance treatment of patients with relapsed, platinum-sensitive, BRCA mutation-positive ovarian cancer // *Lancet Oncol.* 2016. Vol. 17(3). p. 277–8.
58. Vargas A., Da Silva L., Lakhani S. The contribution of breast cancer pathology to statistical models to predict mutation risk in BRCA carriers // *Fam Cancer.* 2010. Vol. 9(4). p. 545–53.
59. Waisbren J., Uthe R., Siziopikou K., Kaklamani V. BRCA 1/2 gene mutation and gastrointestinal stromal tumours: a potential association // *BMJ Case Rep.* 2015. pii: bcr2014208830.

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-96-104

Цитирование: Федянин М.Ю. Взгляд клинического онколога. Как повлияет морфологическое исследование опухолей толстой кишки, мочеполовой системы на тактику лечения? // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:96–104

Взгляд клинического онколога. Как повлияет морфологическое исследование опухолей толстой кишки, мочеполовой системы на тактику лечения?

М.Ю. Федянин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия
Для корреспонденции: fedianinmu@mail.ru

Резюме: Редкие опухоли любой локализации являются значимой проблемой как для морфолога в вопросе постановки правильного диагноза, так и для онколога в выборе терапии. Ведь ошибка в выборе лечения может быть чрезвычайно опасна для прогноза у пациента. В качестве примера можно вспомнить герминогенные опухоли, при которых при исходно правильном терапевтическом подходе наступает выздоровление пациента даже при отдаленных метастазах. Однако первоначально неверно выбранный режим химиотерапии (для лимфомы яичка, серозного рака яичников или внеорганный забрюшинной саркоме) снижает шансы выздоровления в разы. Таким образом, необходимо не только знать, какие особенности в лечении определяет диагноз редких опухолей, но и быть уверенным в работе морфолога. В данном обзоре мы сконцентрируемся не только на особенностях лечения опухолей толстой кишки, ассоциированных с наследственными синдромами, и редких опухолях мочеполовой системы, но и рассмотрим необходимость второго оценочного мнения патоморфолога для подтверждения диагноза с целью минимизации ошибки.

Ключевые слова: синдром Линча, мезенхимальная опухоль мочевого пузыря, аденокарцинома мочевого пузыря, ошибки морфолога, редкие опухоли

Опухоли толстой кишки, ассоциированные с наследственными синдромами

Синдром Линча – наиболее распространенный наследственный вариант рака толстой кишки, составляющий порядка 3% от всех злокачественных опухолей толстой кишки [1–3]. Пациенты с синдромом Линча имеют герминальную мутацию одного из генов репарации неспаренных оснований (MLH1, PMS2, MSH2, MSH6) или в гене EPCAM [4]. В последнем случае наличие герминальной делеции в 3' конце гена EPCAM приводит к прекращению транскрипции гена MSH2. Это объясняется локализацией гена EPCAM непосредственно перед геном MSH2. Таким образом, делеция в гене EPCAM приводит к метилированию или инактивации гена MSH2. При таком варианте синдрома Линча иммуногистохимически отсутствует окрашивание белок MSH2 и MSH6. У пациентов с синдромом Линча повышен риск не только рака толстой кишки, но и рака эндометрия, желудка, яичников, поджелудочной железы, билиарной системы, мочеточников, почки и опухолей головного мозга [5].

Скрининг больных раком толстой кишки на синдром Линча рекомендован многими экспертными группами [6–10]. Это не только является фармакоэкономически вы-

годным [11–13], но и, что главное, позволяет применять скрининговые программы как для пациентов с синдромом Линча, так и для членов их семей.

Для клинической онкологии определение микросателлитной нестабильности и, как ее частного случая, синдрома Линча является обязательным условием для больных со второй стадией рака толстой кишки, так как определяет не только благоприятный прогноз течения болезни, но и низкую чувствительность к монотерапии фторпиримидинами [14]. Так, в двух крупных исследованиях, включивших как рандомизированные проспективные, так и ретроспективные работы, показано отсутствие эффективности фторурацила в адъювантном назначении при II стадии болезни и микросателлитной нестабильности [15]. Однако при III стадии болезни монотерапия фторпиримидинами оказалось полезной при микросателлитной нестабильности (MSI-H), но только ассоциированной с синдромом Линча [16]. Нужно понимать, что результаты последнего поданализа основаны на небольшом количестве больных, и к таким находкам нужно относиться с осторожностью.

Что же касается объема хирургического лечения при наследственных синдромах, ассоциированных со злокачественными опухолями толстой кишки, например при синдроме Линча, нужно подходить к каждому пациен-

ту индивидуально. Необходимо учитывать возраст пациента, патогенный характер мутации, обсуждать с пациентом риски органосохранных подходов и потенциальные осложнения расширенных операций. Парциальная или расширенная (прокто) колэктомия может рассматриваться у ряда бессимптомных пациентов. У женщин с наследственным синдромом, которым выполняется операция по поводу рака толстой кишки, должна быть рассмотрена необходимость выполнения гистерэктомии и/или сальпингофорэктомии с учетом выполнения пациенткой детородной функции и патогенности мутации. С более подробным осуждением данного вопроса рекомендуем обратиться к специализированной литературе [17].

Напомним, что при II стадии рака толстой кишки микросателлитная нестабильность выявляется в 22% случаях, при III стадии – в 12%, при IV – в 2–4% [18]. При метастатической болезни микросателлитная нестабильность, наоборот, ассоциирована неблагоприятным прогнозом. Резистентности к оксалиплатину или иринотекану не отмечено у данного типа опухолей. Даже в ранних предклинических и клинических исследованиях отмечалась некоторая предиктивная роль MSI-H в отношении эффективности иринотекан-содержащих схем [19–22], которая в дальнейшем не подтвердилась [23].

Микросателлитная нестабильность определяет чувствительность опухоли к ингибиторам иммунных контрольных точек (чекпойнтов). Молекулярный анализ образцов опухоли единичных больных раком толстой кишки, ответивших на терапию анти-PD1 антителом, выявил микросателлитную нестабильность [24]. Учитывая полученные данные, было инициировано исследование с анти-PD-1 антителом пембролизумабом у двух групп больных химиорефрактерным раком различных локализаций – с микросателлитной нестабильностью высокого уровня (MSI-H – high) и с нормальной функцией механизмов репарации неспаренных оснований (микросателлитно-стабильными опухолями – MSS). Всего в исследование был включен 41 пациент с MSI-H опухолями, 10 из которых имели рак толстой кишки, и 21 больной – с MSS. Среди больных раком толстой кишки и MSI-H у 40% был отмечен объективный эффект на терапии пембролизумабом, еще у 50% – стабилизация. Из 7 пациентов с синдромом Линча у 4 была зарегистрирована стабилизация, объективных ответов не было. В случае нормальной функции механизмов репарации неспаренных оснований ни у одного из пациентов не был зарегистрирован объективный эффект и только у 2 (11%) отмечена стабилизация. Интересно отметить, что частота объективных эффектов в опухолях с MSI-H, но локализацией не в толстой кишке также была высокой и составила 71% (5/7) [25]. Такие результаты послужили предпосылкой инициации исследования II и III фаз с пембролизумабом (NCT02460198 [26] и NCT02563002 [27]) у больных метастатическим раком толстой кишки и дефицитом в системе репарации не-

спаренных оснований. Также идет набор в исследование II фазы с анти-PD-L1 антителом дурвалумабом в схожей популяции больных (NCT02227667) [28]. Именно это исследование также явилось предпосылкой и к одобрению применения пембролизумаба FDA для применения при метастатических опухолях с MSI-H любой локализации, а в дальнейшем и ниволумаба при опухолях толстой кишки и MSI-H (в РФ одобрен с 2018 г.).

Комбинация нескольких ингибиторов иммунных чекпойнтов оказывается несколько более эффективным подходом в онкологии, в частности при меланоме [29]. В 2016 г. были доложены промежуточные результаты исследования I/II фаз по сравнению эффективности и токсичности монотерапии ниволумабом и комбинации ниволумаба и ипилимумаба у 100 больных метастатическим раком толстой кишки и высоким уровнем MSI и 20 больных с MSS. В группе MSI-H 17% больных имели в опухоли мутацию в гене BRAF, в группе MSS – ни одного наблюдения с мутацией в гене BRAF не описано. У 25,5% (25/70) в группе с MSI-H был зарегистрирован объективный эффект у пациентов, получавших монотерапию ниволумабом, и у 33% (9/30) – при комбинированной иммунотерапии (ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг). Среди больных с MSS объективный эффект на монотерапии ниволумабом не наблюдался, в группе комбинированной терапии зарегистрирован лишь у одного пациента (1/10) (ниволумаб 1 мг/кг + ипилимумаб 3 мг/кг). Особенностью исследования являлось отсутствие сравнительного аспекта, поэтому невозможно сказать, какой подход был эффективнее. Тем не менее было отмечено, что показатели 4-месячной выживаемости без прогрессирования в группе с ниволумабом и в группе комбинированной терапии при MSI-H составили 55 и 80% соответственно. В группе монотерапии ниволумабом эффект терапии реализовался независимо от наличия синдрома Линча [30]. Обновленные результаты исследования были доложены в январе 2018 г. на конференции ASCO-GI. Уже 119 пациентам с MSI-H проведена терапия по схеме «ниволумаб 3 мг/кг + ипилимумаб 1 мг/кг» 1 раз в 3 недели 4 введения, затем монотерапия ниволумабом в дозе 3 мг/кг 1 раз в 2 недели. У 24% выявлялась мутация в гене BRAF, еще у 37% – мутации в генах RAS, у 55% экспрессия PD-L1 была <1%, синдром Линча диагностирован у 29%. Частота объективных эффектов составила 55%, контроль болезни достигнут у 80% больных. При этом комбинация была эффективна, независимо от мутационного статуса опухоли, наличия синдрома Линча и независимо от экспрессии PD-L1. Одногодичная выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составили 71 и 85% соответственно. Частота осложнений 3–4 степени составила 32% (диарея, слабость, повышение трансаминаз печени, прурит, сыпь), 13% пациентов прекратили лечение в связи с токсичностью [31]. В группу монотерапии ниволумабом (3 мг/кг 1 раз в 2 недели) включили 74 пациента. Частота объективных

эффектов составила 32%, медиана выживаемости без прогрессирования – 6,6 месяца, годовая выживаемость без прогрессирования и общая выживаемость составили 41 и 68% соответственно. Среди пациентов, у которых был зарегистрирован объективный эффект, при медиане наблюдения в 21 месяц никто не умер. Также отмечено, что если пациент получил ≤ 2 терапии, то частота объективных эффектов, показатели годичной выживаемости без прогрессирования и общей выживаемости были выше: 52, 52 и 81% соответственно. Частота осложнений 3–4 степени составила 20% (диарея, слабость, повышение липазы печени, прурит), 8% пациентов прекратили лечение в связи с токсичностью [32].

Считается, что такой эффект иммунотерапии при MSI-H-ассоциированных опухолях объясняется возникшим вследствие нарушений механизма репарации неспаренных оснований гипермутированного фенотипа опухолевых клеток. Следовательно, опухоль имеет и большое количество неоантигенов, распознаваемых иммунной системой. Подобный гипермутированный фенотип развивается и при других наследственных синдромах, приводящих к полипозу и раку толстой кишки: врожденный дефицит репарации неспаренных оснований (CMMR-D) [33] и полипозы, вызванные мутациями в генах полимераза POLE и POLD1 (PPAP) [34]. Оба показывают фенотип, перекрывающийся и синдромом Линча, и MYH-ассоциированным полипозом. Данные нарушения возникают в результате биаллельных мутаций в генах полимеразы ϵ (POLE) или δ (POLD1). К сожалению, у нас нет клинических данных по эффективности ингибиторов иммунных чекпойнтов при описываемых синдромах. Но теоретически она должна работать так же, как и при синдроме Линча.

Таким образом, при выявлении злокачественных опухолей толстой кишки в рамках наследственных синдромов особенности болезни помогают не только определиться с объемом хирургического вмешательства при ранних стадиях, но и определить прогноз при II стадии болезни и потенциальную чувствительность к ингибиторам иммунных контрольных точек при метастатическом заболевании.

Редкие опухоли мочеполовой системы

Учитывая ограничение по объему статьи, в данном разделе сконцентрируемся на редких опухолях мочевого пузыря с точки зрения клинической онкологии. К редким опухолям можно отнести аденокарциному, которая составляет 0,5–2% от всех опухолей мочевого пузыря [35]. В зависимости от гистологической картины среди аденокарцином мочевого пузыря [35] выделяют кишечный тип, муцинозную аденокарциному, плазмодитоидные опухоли, гепатоидные опухоли и неспецифический подтип. Описываемые некоторыми морфологами светлоклеточные варианты аденокарциномы чаще являются опухолями, ис-

ходящими из мочеиспускательного канала или периуретральных желез с распространением на мочевой пузырь, и имеют в большинстве случаев природу опухолей Мюллера, что определяет их чувствительность к таксан-содержащей химиотерапии [36].

Так же как и для переходно-клеточного рака, основой для лечения аденокарциномы мочевого пузыря является хирургическое пособие. Однако прогноз больных даже после цистэктомии остается неблагоприятным, и у 50% пациентов в дальнейшем разовьется прогрессирование болезни [37]. Проведение послеоперационной лучевой терапии позволяет улучшить показатели 5-летней выживаемости без признаков болезни в сравнении с цистэктомией (56% против 38%, $p=0,066$). Однако в группе высокозлокачественных опухолей выживаемость в группе лучевой терапии была минимальной (10,8% против 40% в группе цистэктомии) [38]. В отличие от классических опухолей мочевого пузыря, эксперты рекомендуют применять режимы, содержащие наряду с цисплатином и фторурацилом. Такой подход пришел из исследований посвященных аденокарциноме урахуса.

Аденокарцинома урахуса также относится к редким опухолям мочевого пузыря (1% от всех опухолей мочевого пузыря), которая исходит из срединной пупочной связки, соединяющей верхушку мочевого пузыря и пупок, что определяет уже вторичное распространение опухоли на мочевой пузырь [39]. Показатели 5-летней общей выживаемости после радикального хирургического лечения составляют 45–49% [40, 41], а при поражении регионарных лимфоузлов – лишь 25% [42].

Применение стандартной системной химиотерапии (гемцитабин с цисплатином или MVAC), как при переходно-клеточном раке мочевого пузыря, оказалось малоэффективным при метастатической аденокарциноме урахуса (медиана общей выживаемости не превышала 12 месяцев) [43, 44]. Как было показано выше, наиболее эффективными схемами при аденокарциноме урахуса признаны режимы с включением препаратов цисплатина и фторурацила, например GEM-FLP (гемцитабин, фторурацил, лейковорин, цисплатин) [43], ассоциированный с достижением объективных эффектов у 33% больных и медианой общей выживаемости в 24 месяца. Эта же группа авторов отметила и эффективность режима капецитабина с гемцитабином при данном типе опухолей. При опухолях урахуса изучались и комбинации с паклитакселом, метотрексатом и цисплатином [43] и ифосфамидом с цисплатином и паклитакселом, которые приводили к развитию объективного эффекта у 15% больных [45]. Показана активность режимов FOLFOX (оксалиплатин, лейковорин, фторурацил) или FOLFIRI (ириротекан, лейковорин, фторурацил), S1 с цисплатином или применение ириротекана с или без цетуксимаба [46–48].

Из молекулярных особенностей стоит остановиться на относительно высокой частоте встречаемости ми-

кросателлитной нестабильности в опухолях урахуса (до 10%) [49], что определяет возможность назначения в данной подгруппе больных ингибиторов иммунных чекпойнтов

К мезенхимальным опухолям мочевого пузыря относятся первичная саркома мочевого пузыря и саркоматоидная карцинома (более знакомое название – карциносаркома) [50]. Саркомы мочеполовой системы составляют 5% от всех сарком и 1–2% от всех опухолей данной локализации. Исходя из опыта лечения клиники MSKCC, большинство сарком мочеполовой системы имело парастекикулярную локализацию (33%), поражение предстательной железы и семенных пузырьков (28%), мочевого пузыря (23%) и почки (16%) [51]. Прогноз для данного типа опухолей можно считать относительно неблагоприятным с показателями 1, 3 и 5-летней общей выживаемости на уровне 88,6; 62 и 62% соответственно [52].

Саркоматоидная карцинома мочевого пузыря включает как саркоматоидный компонент, так и компонент карциномы – редкая и крайне агрессивная опухоль, встречающаяся менее чем в 1% опухолей мочевого пузыря [53]. В качестве эпителиального компонента в данном типе опухолей описывается плоскоклеточный рак и мелкоклеточный рак [54–56]. Учитывая редкость патологии, рекомендуется включать таких пациентов в клинические исследования. Если принимать во внимание опыт ряда клиник, то даже при поверхностных саркоматоидных опухолях мочевого пузыря следует выполнять цистэктомию [57, 58]. При инвазивных мезенхимальных опухолях мочевого пузыря проведение предоперационной химиотерапии улучшает выживаемость больных в сравнении с только хирургическим подходом [59]. Гипотеза моноклональной природы и эпителиального и мезенхимального компонентов смешанных опухолей [60, 61] определяет возможность назначения химиотерапии с включением препаратов платины, которые активны и в лечении больных уротелиальным раком. Применение комбинации цисплатина и гемцитабина определяет возможность достижения полного эффекта и рекомендуется в неoadъювантном режиме [62]. Однако в литературе представлен и неблагоприятный исход применения данной схемы в виде быстрого прогрессирования заболевания еще до окончания всех запланированных курсов терапии [63]. Из молекулярных особенностей данного типа опухолей выявлена высокая активность генов, продукты которых вовлечены в процессы эпителиально-мезенхимального перехода, что может обуславливать иммуносупрессивный фенотип опухоли за счет экспрессии PD-L1 [64, 65], что наблюдается в мезенхимальных опухолях легких [66]. Это дает потенциальную возможность изучения активности новых вариантов иммунотерапевтического воздействия при данном типе опухолей мочевого пузыря.

Следует сказать несколько слов и о воспалительной миофибробластной опухоли мочевого пузыря, тем более что она встречается и в онкогинекологии – при локализации в теле матки. Данный тип опухолей может развиваться также в других органах и относится к мезенхимальным опухолям с пограничным злокачественным потенциалом [67]. Первичное лечение включает в себя хирургию, но при нерезектабельных ситуациях эффективность химиотерапии, лучевой терапии, противовоспалительных агентов невысокая. Однако молекулярные исследования выявили в 50% опухолей данного типа транслокацию гена ALK [68], которые определяют чувствительность к кризотинибу и другим тирозинкиназным ингибиторам, воздействующим на продукт данного гена [69].

Таким образом, редкие опухоли мочевого пузыря определяют отличный терапевтический подход в сравнении с классическим уротелиальным раком.

Ошибки морфолога

С опытом у клинициста накапливается достаточное число случаев, когда морфолог не всегда однозначен в своем заключении или опухоль не отвечает на терапию как обычно. Так, как же часто ошибается морфолог и как часто нужно пересматривать гистологический материал или обращаться за вторым мнением?

В 1999 г. были опубликованы результаты работы патоморфологов Johns Hopkins University's School of Medicine по второму оценочному мнению характера опухоли из других лабораторий. Выявлено 86 значимых ошибок из 6171 заключений (1,4%), повлекших к изменению диагноза. Чаще всего это были неправильная стадия болезни, а именно вовлечение серозной оболочки (9,5%), и ошибки в типе опухолей женской репродуктивной системы (5,1%). Реже пересмотр гистопрепаратов приводил к изменению диагноза при поражении кожи (2,9%), центральной нервной системы (2,8%), молочной железы (1,4%), мочеполовой системы (1,2%), желудочно-кишечного тракта (1,2%). Чаще всего ошибки выявлялись в заключениях лабораторий клиник общего профиля (58%), реже – в заключениях коммерческих лабораторий (23%), академических учреждений (14%) и зарубежных клиник (5%) [70]. Также интерпретация онкогинекологической патологии явилась основной проблемой в некоторых других исследованиях: частота значимых ошибок в патоморфологическом заключении выявлялась в диапазоне от 2 до 6% [71–73]. Abt с соавторами выявил значимые ошибки в 7,8% заключений общей хирургической патологии [74].

Epstein с соавторами обнаружил ошибки в заключениях 1,3% биопсий предстательной железы [75]. Опыт Dana Farber cancer institute по пересмотру гистологических заключений 602 биопсий рака предстательной железы выявил ошибки в оценке статуса Глиссона на уровне

44%, при этом в 10% заключений патоморфолога ошибки привели к значимым изменениям в тактике лечения [76]. В более ранних работах сообщается об ошибках в подсчете баллов по Глиссон на уровне 29–64% [77–79]. Чаще всего морфологи увеличивают балл.

Что касается рака молочной железы, то повторная оценка патоморфологом материала 340 пациенток показала, что ошибки в гистологическом заключении потенциально могли повлиять на выбор между секторальной резекцией молочной железы и мастэктомией у 7,8%. При этом значимые ошибки в диагнозе выявлены в 4% случаях. А полноценное патоморфологическое заключение представило дополнительную прогностическую информацию еще у 40% пациенток. Преимущественно ошибки касались интерпретации рака *in situ* [80]. Другая группа авторов из этой же клиники показала, что второе мнение специалиста привело бы к изменению тактики у 23,3% женщин [81].

При пересмотре гистологического материала больных раком мочевого пузыря различия в заключительном диагнозе достигали 18%. При этом в 3% случаях были выявлены не уротелиальные опухоли [82]. Интересно, что повторный пересмотр материала теми же морфологами, но уже через 7 и более месяцев, показал, что приблизительно в половине случаях морфолог менял степень злокачественности рака мочевого пузыря [83]. Sharkey и Sarosdy выявили расхождения в диагнозе рака мочевого пузыря в 38% гистологических образцов, полученных

при биопсии, и 34% цитологических препаратов между локальной и центральной лаборатории [84]. Аналогично высокий процент расхождения был получен и в другом многоцентровом исследовании, посвященном поверхностному раку мочевого пузыря [85].

Также расхождения в патоморфологическом заключении выявляются у 8,8% больных опухолями центральной нервной системы [86] и у 18% пациентов опухолями щитовидной железы [87]. В последней работе у 7,5% больных правильный патоморфологический диагноз привел бы к изменению лечебных подходов.

Таким образом, большинство клиницистов сходятся во мнении, что второе мнение патоморфолога необходимо:

- если имеется шанс ошибки, которая может повлиять на тактику лечения или выбор терапии;
- у пациента редкая опухоль, опыта лечения которой у онколога небольшой, и также небольшой опыт диагностирования данного типа опухоли у морфолога или материал представлен небольшим количеством;
- заключение морфолога неоднозначно и неопределенно;
- онколога не удовлетворяет ответ на стандартное лечение при данном типе опухоли.

В заключении отметим, что работа клинициста и морфолога должна проходить совместно, и морфолог должен входить в состав мультидисциплинарных консилиумов, особенно когда речь идет о редких опухолях.

Литература • References

1. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Feasibility of screening for Lynch syndrome among patients with colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2008; 26(35):5783–8.
2. Hampel H, Frankel WL, Martin E, et al. Screening for the Lynch syndrome (hereditary nonpolyposis colorectal cancer). *N Engl J Med* 2005; 352(18):1851–60.
3. Lynch HT, Lynch PM, Lanspa SJ, et al. Review of the Lynch syndrome: history, molecular genetics, screening, differential diagnosis, and medicolegal ramifications. *Clin Genet* 2009; 76(1):1–18.
4. Ligtenberg MJ, Kuiper RP, Chan TL, et al. Heritable somatic methylation and inactivation of MSH2 in families with Lynch syndrome due to deletion of the 3' exons of TACSTD1. *Nat Genet* 2009; 41(1):112–7.
5. Lynch HT, Snyder CL, Shaw TG, et al. Milestones of Lynch syndrome: 1895–2015. *Nat Rev Cancer* 2015; 15(3):181–94.
6. Evaluation of Genomic Applications in Practice and Prevention (EGAPP) Working Group. Recommendations from the EGAPP Working Group: genetic testing strategies in newly diagnosed individuals with colorectal cancer aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome in relatives. *Genet Med* 2009; 11(1):35–41.
7. Hampel H. NCCN increases the emphasis on genetic/familial high-risk assessment in colorectal cancer. *J Natl Compr Canc Netw* 2014; 12(5 Suppl): 829–31. Giardiello FM, Allen JL, Axilbund JE, et al. Guidelines on genetic evaluation and management of Lynch syndrome: a consensus statement by the US MultiSociety Task Force on colorectal cancer. *Gastroenterology* 2014; 147(2):502–26.
8. Syngal S, Brand RE, Church JM, et al. ACG clinical guideline: genetic testing and management of hereditary gastrointestinal cancer syndromes. *Am J Gastroenterol* 2015; 110(2):223–62, [quiz: 263].
9. Stoffel EM, Mangu PB, Gruber SB, et al. American Society of Clinical Oncology, European Society for Medical Oncology. Hereditary colorectal cancer syndromes: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline endorsement of the familial risk-colorectal cancer: European society for medical oncology clinical practice guidelines. *J Clin Oncol* 2015; 33(2):209–17.

10. Федянин М.Ю., Гладков О.А., Гордеев С.С., Рыков И.В., Трякин А.А. Практические рекомендации по лекарственному лечению рака ободочной кишки и ректосигмоидного соединения // Злокачественные опухоли: Практические рекомендации RUSSCO #3s2, 2017 (том 7). С. 261–294.
11. Lynch HT, Lynch J. Lynch syndrome: genetics, natural history, genetic counseling, and prevention. *J Clin Oncol* 2000; 18(21 Suppl):19S–31S.
12. Mvundura M, Grosse SD, Hampel H, et al. The costeffectiveness of genetic testing strategies for Lynch syndrome among newly diagnosed patients with colorectal cancer. *Genet Med* 2010; 12(2):93–104.
13. Palomaki GE, McClain MR, Melillo S, et al. EGAPP supplementary evidence review: DNA testing strategies aimed at reducing morbidity and mortality from Lynch syndrome. *Genet Med* 2009; 11(1):42–65.
14. Kawakami H, Zaanan A, Sinicrope FA. Microsatellite instability testing and its role in the management of colorectal cancer. *Curr Treat Options Oncol* 2015; 16(7):30.
15. Sargent DJ, Marsoni S, Thibodeau SN, et al. Confirmation of deficient mismatch repair (dMMR) as a predictive marker for lack of benefit from 5-FU based chemotherapy in stage II and III colon cancer (CC): a pooled molecular reanalysis of randomized chemotherapy trials. *J Clin Oncol (Meet Abstr)*. 2008; 26(15 Suppl):4008.
16. Sinicrope FA, Foster NR, Thibodeau SN, et al. DNA mismatch repair status and colon cancer recurrence and survival in clinical trials of 5-fluorouracil-based adjuvant therapy. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103(11):863–75.
17. Цуканов Алексей Сергеевич. «Стратегия комплексного молекулярно-генетического изучения наследственных форм колоректального рака у российских пациентов», докторская диссертация, специальность 03.02.07 – генетика (медицинские науки).
18. Федянин М.Ю., Трякин А.А., Тюлядин С.А. Роль микросателлитной нестабильности при раке толстой кишки. *Онкологическая колопроктология*. 2012; (3):19–25.
19. Magrini R, Bionde MR, Hanski ML, et al. Cellular effects of CPT-11 on colon carcinoma cells: dependence on p53 and hMLH1 status. *Int J Cancer*. 2002; 101(1):23–31.
20. Jacob S, Aguado M, Fallik D, Praz F. The role of the DNA mismatch repair system in the cytotoxicity of the topoisomerase inhibitors camptothecin and etoposide to human colorectal cancer cells. *Cancer Res*. 2001; 61(17):6555–62.
21. Koopman M, Kortman GA, Mekenkamp L, et al. Deficient mismatch repair system in patients with sporadic advanced colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2009; 100(2):266–73.
22. Des Guez G, Uzzan B, Nicolas P, et al. Microsatellite instability does not predict the efficacy of chemotherapy in metastatic colorectal cancer. A systematic review and meta-analysis. *Anticancer Res*. 2009; 29(5):1615–20.
23. Tejpar S, Bosman F, Delorenzi M, et al. Microsatellite instability (MSI) in stage II and III colon cancer treated with 5FU-LV or 5FU-LV and irinotecan (PETACC 3-EORTC 40993-SAKK 60/00 trial). *ASCO Meet Abstr*. 2009; 27(15S):4001.
24. Lipson EJ, Sharfman WH, Drake CG, et al. Durable cancer regression off-treatment and effective reinduction therapy with an anti-PD-1 antibody. *Clin Cancer Res*. 2013; 19:462–8.
25. Le DT, Uram JN, Wang H, et al. PD-1 blockade in tumors with mismatch-repair deficiency. *N Engl J Med*. 2015; 372:2509–20.
26. Study of Pembrolizumab (MK-3475) as Monotherapy in Participants With Previously-Treated Locally Advanced Unresectable or Metastatic Colorectal Cancer (MK-3475-164/KEYNOTE-164). Электронный ресурс: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02460198>, дата обращения 22.09.2018, 2018.
27. Study of Pembrolizumab (MK-3475) vs Standard Therapy in Participants With Microsatellite Instability-High (MSI-H) or Mismatch Repair Deficient (dMMR) Stage IV Colorectal Carcinoma (MK-3475-177/KEYNOTE-177). Электронный ресурс: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02563002>, дата обращения 22.09.2018, 2018.
28. Evaluate the Efficacy of MEDI4736 in Immunological Subsets of Advanced Colorectal Cancer. Электронный ресурс: <http://clinicaltrials.gov/show/NCT02227667>, дата обращения 22.09.2018, 2018.
29. Larkin J, Hodi FS, Wolchok JD. Combined nivolumab and ipilimumab or monotherapy in untreated melanoma. *N Engl J Med*. 2015; 373:23–34.
30. Overman SK MJ, McDermott RS, Leach J, et al. A Study of Nivolumab and Nivolumab Plus Ipilimumab in Recurrent and Metastatic Colon Cancer (CheckMate 142). *J. Clinical Oncology* 2016; 34, 2016 (suppl; abstr 3501).
31. Andre T, Lonardi S, Wong M, et al. Nivolumab + ipilimumab combination in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): First report of the full cohort from CheckMate-142. *J Clin Oncol*, 36, 2018 (suppl 4S; abstr 553).
32. Overman MJ, Bergamo F, McDermott RS, et al. Nivolumab in patients with DNA mismatch repair-deficient/microsatellite instability-high (dMMR/MSI-H) metastatic colorectal cancer (mCRC): Long-term survival according to prior line of treatment from CheckMate-142. *J Clin Oncol*, 36, 2018 (suppl 4S; abstr 554).

33. Shlien A, Campbell BB, de Borja R, et al. Combined hereditary and somatic mutations of replication error repair genes result in rapid onset of ultrahypermutated cancers. *Nat Genet.* 2015; 47(3):257–62.
34. Rayner E, van Gool IC, Palles C, et al. A panoply of errors: polymerase proofreading domain mutations in cancer. *Nat Rev Cancer.* 2016; 16(2):71–81.
35. Grignon DJ, Ro JY, Ayala AG, et al. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder. A clinicopathologic analysis of 72 cases. *Cancer.* 1991; 67:2165–72.
36. Mai KT, Yazdi HM, Perkins DG, et al. Multicentric clear cell adenocarcinoma in the urinary bladder and the urethral diverticulum: evidence of origin of clear cell adenocarcinoma of the female lower urinary tract from Mullerian duct remnants. *Histopathology.* 2000; 36:380–2.
37. Zaghloul MS, Nouh A, Nazmy M, et al. Long-term results of primary adenocarcinoma of the urinary bladder: a report on 192 patients. *Urol Oncol.* 2006; 24:13–20.
38. Zaghloul MS, Abdel Aziz S. Primary adenocarcinoma of the urinary bladder: risk factors and value of postoperative radiotherapy. *J Egypt Natl Canc Inst.* 2003; 15:193–200.
39. Sheldon CA, Clayman RV, Gonzalez R, et al. Malignant urachal lesions. *J Urol.* 1984; 131:1–8.
40. Ashley RA, Inman BA, Sebo TJ, et al. Urachal carcinoma: clinicopathologic features and long-term outcomes of an aggressive malignancy. *Cancer.* 2006; 107:712–20.
41. Bruins HM, Visser O, Ploeg M, et al. The clinical epidemiology of urachal carcinoma: results of a large, population based study. *J Urol.* 2012; 188:1102–7.
42. Herr HW, Bochner BH, Sharp D, et al. Urachal carcinoma: contemporary surgical outcomes. *J Urol.* 2007; 178:74–8. discussion 78.
43. Siefker-Radtke AO, Gee J, Shen Y, et al. Multimodality management of urachal carcinoma: the M. D. Anderson Cancer Center experience. *J Urol.* 2003; 169:1295–8.
44. Molina JR, Quevedo JF, Furth AF, et al. Predictors of survival from urachal cancer: a Mayo Clinic study of 49 cases. *Cancer.* 2007; 110:2434–40.
45. Galsky MD, Iasonos A, Mironov S, et al. Prospective trial of ifosfamide, paclitaxel, and cisplatin in patients with advanced non-transitional cell carcinoma of the urothelial tract. *Urology.* 2007; 69:255–9.
46. Yanagihara Y, Tanji N, Miura N, et al. Modified FOLFOX6 chemotherapy in patients with metastatic urachal cancer. *Chemotherapy.* 2013; 59:402–6.
47. Kojima Y, Yamada Y, Kamisawa H, et al. Complete response of a recurrent advanced urachal carcinoma treated by S-1/cisplatin combination chemotherapy. *Int J Urol.* 2006; 13:1123–5.
48. Kume H, Tomita K, Takahashi S, et al. Irinotecan as a new agent for urachal cancer. *Urol Int.* 2006; 76:281–2.
49. Sirintrapun SJ, Ward M, Woo J, et al. High-stage urachal adenocarcinoma can be associated with microsatellite instability and KRAS mutations. *Hum Pathol.* 2014; 45:327–30.
50. Sen SE, Malek RS, Farrow GM, Lieber MM. Sarcoma and carcinosarcoma of the bladder in adults. *J Urol.* 1985; 133(1):29–30.
51. Russo P. Urologic sarcoma in adults. Memorial Sloan-Kettering Cancer Center experience based on a prospective database between 1982 and 1989. *Urol Clin N Am.* 1991; 18(3):581–8.
52. Rosser CJ, Slaton JW, Izawa JI, et al. Clinical presentation and outcome of high-grade urinary bladder leiomyosarcoma in adults. *Urology.* 2003; 61:1151–5.
53. Wick MR, Swanson PE. Carcinosarcomas: current perspectives and an historical review of nosological concepts. *Semin Diagn Pathol.* 1993; 10(2):118–27.
54. Spiess PE, Tuziak T, Tibbs RF, et al. Pseudosarcomatous and sarcomatous proliferations of the bladder. *Hum Pathol.* 2007; 38(5):753–61.
55. Cheng L, Zhang S, Alexander R, et al. Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder: the final common pathway of urothelial carcinoma dedifferentiation. *Am J Surg Pathol.* 2011; 35(5):e34–46.
56. Torenbeek R, Blomjous CE, de Bruin PC, et al. Sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder. Clinicopathologic analysis of 18 cases with immunohistochemical and electron microscopic findings. *Am J Surg Pathol.* 1994; 18(3):241–9.
57. Wright JL, Black PC, Brown GA, et al. Differences in survival among patients with sarcomatoid carcinoma, carcinosarcoma and urothelial carcinoma of the bladder. *J Urol.* 2007; 178(6):2302–6.
58. Wang J, Wang FW, Lagrange CA, et al. Clinical features of sarcomatoid carcinoma (carcinosarcoma) of the urinary bladder: analysis of 221 cases. *Sarcoma.* 2010. pii: 454792. doi: 10.1155/2010/454792.

59. Black PC, Brown GA, Dinney CP. The impact of variant histology on the outcome of bladder cancer treated with curative intent. *Urol Oncol*. 2009; 27(1):3–7.
60. Thompson L, Chang B, Barsky SH. Monoclonal origins of malignant mixed tumors (carcinosarcomas). Evidence for a divergent histogenesis. *Am J Surg Pathol*. 1996; 20(3):277–85.
61. McCluggage WG. Malignant biphasic uterine tumours: carcinosarcomas or metaplastic carcinomas? *J Clin Pathol*. 2002; 55(5):321–5.
62. Damiano R, D'Armiento M, Cantiello F, et al. Gemcitabine and cisplatin following surgical treatment of urinary bladder carcinosarcoma. *Tumori*. 2004; 90(5):458–60.
63. Baseskioglu B, Duman BB, Kara IO, et al. Early detection and gemcitabine/cisplatin combination positively effect survival in sarcomatoid carcinoma of the urinary bladder. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012; 13(11):5729–33.
64. Paniz-Mondolfi A, Singh R, Jour G, et al. Cutaneous carcinosarcoma: further insights into its mutational landscape through massive parallel genome sequencing. *Virchows Arch*. 2014; 465(3):339–50.
65. Velcheti V, Rimm DL, Schalper KA. Sarcomatoid lung carcinomas show high levels of programmed death ligand-1 (PD-L1). *J Thorac Oncol*. 2013; 8(6):803–5.
66. Lou Y, Diao L, Byers LV, et al. Association of epithelial-mesenchymal transition status with PD1/PDL1 expression and a distinct immunophenotype in non-small cell lung cancer: implications for immunotherapy biomarkers. *J Clin Oncol*. 2014; 32:5s (suppl; abstr 3018).
67. Coffin C.M., Watterson J., Priest J.R., Dehner P. Extrapulmonary inflammatory myofibroblastic tumor (inflammatory pseudotumor): a clinicopathologic and immunohistochemical study of 84 cases. *Am. J. Surg. Pathol*. 1995; 19:859–872.
68. Coffin C.M., Hawkins A.L., Perkins S., Elenitoba-Johnson K.S., Perlman E., Griffin C.A. ALK1 and p80 expression and chromosomal rearrangements involving 2p23 in inflammatory myofibroblastic tumor. *Mod. Pathol*. 2001; 14:569–576.
69. Butrynski J.E., D'Adamo D.R., Hornick J.L., Dal Clin P., Antonescu C.R., Jhanwar S.C. Crizotinib in ALK-rearranged inflammatory myofibroblastic tumor. *N. Engl. J. Med*. 2010; 363:1727–1733.
70. Kronz JD, Westra WH, Epstein JI. Mandatory second opinion surgical pathology at a large referral hospital. *Cancer*. 1999 Dec 1; 86(11):2426–35.
71. Santoso JT, Coleman RL, Voet RL, et al. Pathology slide review in gynecologic oncology. *Obstet Gynecol* 1998; 91:730 – 4.
72. Selman AE, Niemann TH, Fowler JM, Copeland LJ. Quality assurance of second opinion pathology in gynecologic oncology. *Obstet Gynecol*. 1999 Aug; 94(2):302–6.
73. Chan YM, Cheung AN, Cheng DK, et al. Pathology slide review in gynecologic oncology: routine or selective? *Gynecol Oncol* 1999; 75:267–71.
74. Abt LG, Olt GJ. The effect of interinstitution anatomic pathology consultation on patient care. *Arch Pathol Lab Med* 1995; 119:514–7.
75. Epstein JI, Walsh PC, Sanfilippo F. Clinical and cost impact of second-opinion pathology: Review of prostate biopsies prior to radical prostatectomy. *Am J Surg Pathol* 1996; 20: 851–7.
76. Nguyen PL, Schultz D, Renshaw AA, et al. Impact of pathology review on treatment recommendations for patients with adenocarcinoma of the prostate. *Urol Oncol*. 2004 Jul-Aug; 22(4):295–9.
77. Ozdamar SO, Sarikaya S, Yildiz L, et al. Intraobserver and interobserver reproducibility of WHO and Gleason histologic grading systems in prostatic adenocarcinomas. *Int Urol Nephrol* 1996; 28:73–7.
78. Rousselet MC, Saint-Andre JP, Six P, Soret JY. Reproductibilite et valeur pronostique des grades histologiques de Gleason et de Gaeta dans les carcinomes de la prostate. *Ann Urol (Paris)* 1986; 20:317–22.
79. Di Loreto C, Fitzpatrick B, Underhill S, et al. Correlation between visual clues, objective architectural features, and interobserver agreement in prostate cancer. *Anat Pathol* 1991; 96:70–5.
80. Staradub VL, Messenger KA, Hao N, et al. Changes in breast cancer therapy because of pathology second opinions. *Ann Surg Oncol*. 2002 Dec; 9(10):982–7.
81. Clauson J, Hsieh YC, Acharya S, et al. Results of the Lynn Sage Second-Opinion Program for local therapy in patients with breast carcinoma. Changes in management and determinants of where care is delivered. *Cancer*. 2002 Feb 15; 94(4):889–94.
82. Coblentz TR, Mills SE, Theodorescu D. Impact of second opinion pathology in the definitive management of patients with bladder carcinoma. *Cancer*. 2001 Apr 1; 91(7):1284–90.
83. Ooms EC, Anderson WA, Alons CL, et al. Analysis of the performance of pathologists in the grading of bladder tumors. *Hum Pathol* 1983; 14:140–3.
84. Sharkey FE, Sarosdy MF. The significance of central pathology review in clinical studies of transitional cell carcinoma in situ [see comments]. *J Urol* 1997; 157:68–70.

85. Oosterlinck W, Kurth KH, Schroder F, Bultinck J, Hammond B, Sylvester R. A prospective European Organization for Research and Treatment of Cancer Genitourinary Group randomized trial comparing transurethral resection followed by a single intravesical instillation of epirubicin or water in single stage Ta, T1 papillary carcinoma of the bladder. *J Urol* 1993; 149:749–52.
86. Bruner JM, Inouye L, Fuller GN, Langford LA. Diagnostic discrepancies and their clinical impact in a neuropathology referral practice. *Cancer*. 1997 Feb 15; 79(4):796–803.
87. Hamady ZZ, Mather N, Lansdown MR, et al. Surgical pathological second opinion in thyroid malignancy: impact on patients' management and prognosis. *Eur J Surg Oncol*. 2005 Feb; 31(1):74–7.

ЗАЛТРАП® + FOLFIRI¹ достоверно увеличивает^{2*}:

- общую выживаемость **на 3,1 мес.**
- выживаемость без прогрессирования **в 1,5 раза**
- частоту объективного ответа более **чем в 2 раза**

ГИОТРИФ® афатиниб

Новый уровень эффективности терапии
1-й линии местнораспространенного или
метастатического НМРЛ с мутациями EGFR^{1,2}

- 1-й необратимый ингибитор рецепторов семейства ErbB³
- Терапия местнораспространенного и метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутациями рецептора эпидермального фактора роста (EGFR M+)³; терапия местнораспространенного или метастатического плоскоклеточного НМРЛ у пациентов, прогрессирующих на фоне или после химиотерапии на основе препаратов платины⁴
- 1-й ингибитор тирозинкиназы, достоверно увеличивающий общую выживаемость (ОВ) в группе частых мутаций EGFR (del19/L858R) по сравнению со стандартной химиотерапией⁵
- Беспрецедентное увеличение общей выживаемости более чем на 1 год по сравнению с химиотерапией у пациентов с частой мутацией del19⁵

ВБП – выживаемость без прогрессирования;
ОВ – общая выживаемость.



Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГИОТРИФ® (в сокращении)

Перед назначением препарата, пожалуйста, ознакомьтесь с полным текстом инструкции по медицинскому применению препарата ГИОТРИФ®. Регистрационное удостоверение: ЛП-002275. Торговое наименование: ГИОТРИФ®. МНН: афатиниб. Лекарственная форма и состав: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг. Активное вещество: афатиниб дигидрат. Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевое средство – протектинтирозинкиназный ингибитор. Показания к применению: ГИОТРИФ® показан в качестве монотерапии для лечения: местнораспространенного или метастатического немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с мутацией (мутациями) рецептора эпидермального фактора роста EGFR; местнораспространенного или метастатического плоскоклеточного НМРЛ у пациентов, прогрессирующих на фоне или после химиотерапии на основе препаратов платины. Противопоказания: гиперчувствительность к афатинибу или к любому компоненту препарата; тяжелые нарушения функции печени; детский возраст до 18 лет; беременность и период грудного вскармливания. С осторожностью: кератит; язвенный кератит; выраженная сухость глаз; интерстициальная болезнь легких; нарушения функции выброса желудка; сопутствующие заболевания сердца; непереносимость галактозы, синдром нарушения всасывания галактозы/галактозы или дефицит лактазы. Способ применения и дозы: таблетки принимают внутрь, натощак, не менее чем за 1 час до приема пищи или спустя 3 часа после приема пищи. Таблетки проглатывают целиком, запивая водой. У пациентов с НМРЛ и положительным результатом теста на мутации EGFR, ранее получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы EGFR, рекомендуемая доза составляет 40 мг один раз в день. У пациентов с НМРЛ и положительным результатом теста на мутации EGFR, ранее получавших терапию ингибиторами тирозинкиназы EGFR, – 50 мг один раз в день. У пациентов с плоскоклеточным НМРЛ, которые ранее получали терапию первой линии на основе соединений платины, – 40 мг один раз в день. Лечение должно продолжаться до прогрессирования заболевания или развития признаков непереносимой токсичности. Максимальная суточная доза во всех клинических случаях составляет 50 мг. Побочное действие: диарея, тошнота, рвота, сухость, зуд, диспепсия, паникреатит; кровотечения из носа, риноррея, интерстициальная болезнь легких; повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), аспартатаминотрансферазы (АСТ); сыпь, акнеформный дерматит; зуд, сухость кожи, ладонно-пальцевый синдром (эритродиспестезия); нарушение вкусовой чувствительности; конъюнктивит; сухость глаз, кератит; спазмы мышц; нарушение функции почечной недостаточности; паронихия, цистит; снижение аппетита, обезвоживание, гипонатриемия; нервоз; уменьшение веса и др. Форма выпуска: Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 20 мг, 30 мг, 40 мг и 50 мг. По 30 таблеток во флаконе из полипропилена с навинчивающейся пластиковой крышкой с пломбировочным элементом. Один флакон вместе с инструкцией по применению в картонную пачку. Условия хранения: Хранить в плотно закупоренном флаконе при температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке. Хранить в недоступном для детей месте. Срок годности: 3 года. Не использовать после истечения срока годности. Условия отпуска: Отпускается по рецепту.

1. Giotrif Summary of Product Characteristics 2013. 2. Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto H. et al. Phase III Study of Afatinib or Cisplatin Plus Pemetrexid in Patients With Metastatic Lung Adenocarcinoma With EGFR Mutations. J Clin Oncol. 2013;31(27):3257-3263. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата ГИОТРИФ® (афатиниб) РХ-01-202275. 4. Sequist L.V., Yang J.C., Yamamoto H. et al. Afatinib versus cisplatin plus pemetrexide in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): the FALCON phase 3 placebo-controlled randomised controlled trial. Lancet. 2013;381(9879):1384-1391. 5. Yang J.C., Sequist L.V., Schenker A. et al. Afatinib versus cisplatin plus pemetrexide in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): the FALCON phase 3 placebo-controlled randomised controlled trial. Lancet. 2013;381(9879):1384-1391. 6. Yang J.C., Sequist L.V., Schenker A. et al. Afatinib versus cisplatin plus pemetrexide in patients with advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): the FALCON phase 3 placebo-controlled randomised controlled trial. Lancet. 2013;381(9879):1384-1391.

ООО «Берингер Ингельхайм»

125171, РФ, Москва, Ленинградское шоссе, д. 16 А, стр. 3

Тел. +7 (495) 544 5044

ВРЕМЯ ДЕЙСТВОВАТЬ
ОНКОЛОГИЯ БЕРИНГЕР ИНГЕЛЬХАЙМ

 **Boehringer
Ingelheim**



ГИОТРИФ®
(афатиниб) таблетки
БОЛЬШЕ НАДЕЖДЫ

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-107-109

Цитирование: Гордиев М.Г., Сакаева Д.Д., Петкау В.В., Еникеев Р.Ф., Бровкина О.И., Шигапова Л.Х. и др. Таргетное секвенирование нового поколения генов для выявления редких мутаций при наследственном раке молочной железы // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:107–109

Таргетное секвенирование нового поколения генов для выявления редких мутаций при наследственном раке молочной железы

М.Г. Гордиев¹, Д.Д. Сакаева², В.В. Петкау³, Р.Ф. Еникеев¹, О.И. Бровкина⁴, Л.Х. Шигапова⁵, М.О. Дружков¹, Е.И. Шагимарданова⁵, Д.С. Ходырев⁴, О.А. Гусев^{5,6}, А.Г. Никитин⁴, Р.Р. Фаисханова², А.Ф. Насретдинов², Ю.К. Моляка⁷, Е.Г. Овчинникова⁸, И.С. Шумская⁹

¹ ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства Здравоохранения Республики Татарстан», Казань, Россия

² ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер», Уфа, Россия

³ ГАУЗ Свердловской области «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург, Россия

⁴ Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий
Федерального медико-биологического агентства, Москва, Россия

⁵ Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань, Россия

⁶ RIKEN, Йокогама, Япония

⁷ ГАУЗ «Клинический онкологический диспансер №1», Краснодар, Россия

⁸ ГАУЗ Нижегородской области «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия

⁹ Медицинский Центр «МЕДИС», Нижний Новгород, Россия

Для корреспонденции: marat7925@gmail.com

Введение

В настоящее время в мире известно более 3000 мутаций в генах BRCA1 и BRCA2 [1]. Распространенность мутаций генов BRCA1 и BRCA2 значительно варьирует в зависимости от принадлежности к этническим группам и географическому региону. Особенность спектра мутаций в России заключается в преобладании пяти частых мутаций (с. 5266dupC, с. 181T>G, с. 66_67delAG, с. 4035_4035delA, с. 1961_1961delA), которые охватывают до 90% всего спектра. С наибольшей частотой у женщин, проживающих в достаточно отдаленных друг от друга регионах России, встречается одна из этих мутаций – с. 5266dupC в экзоне 20 гена BRCA1 (от 68 до 90%) [2]. На основе этих данных разработаны и внедрены в клиническую практику коммерческие наборы на основе метода ПЦР для детекции наиболее частых мутаций генов BRCA1 и BRCA2. Однако на настоящий момент такой подход не является оптимальным, так как в этом случае не учитываются редкие мутации и этническая принадлежность пациента. Кроме того, не учитываются мутации в других генах, ответственных за развитие наследственного рака молочной железы. В данной работе мы проанализировали частоту мутаций генов BRCA1 и BRCA2, а также мутации в других генах репарации ДНК у пациенток с синдромом наследственного рака молочной железы (ПМЖ) и дали характеристику некоторым редким мутациям из перечисленных генов.

Материалы и методы

Методом секвенирования нового поколения (NGS) были проанализированы следующие гены: TP53, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, APC, MUTYH, CDKN2A, CDK4, ATM, KIT, PDGFRA, CDH1, CTNNA1, PRSS1, SPINK1, CFTR, BRCA1, BRCA2, FANCI, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD54L, RAD51D, CHEK1, CHEK2, CDK4, CDK12, FANCI/BRIP1, PPP2R2A, BARD1, PARP1, NTHL1, POLE, POLD1, BMPR1A, SMAD4, MLH3, MSH6, PMS1, NBN, NF1, PPM1D, DICER1, PPM1D, RB1, HOXB13, BMPR1A, BLM, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCM, RHBDF2, HRAS, BAP1, EGFR, SDHB, SDHC, SDHD, SFTPA1, HER2, SLX4, BAP1, MRE11, FAM175, CtIP, H2AX, RPA, NTHL1, RPS20, BUB1, BUB3, LRP6, STK11, AKT1, ATR, BABAM1, BAP1, BMPR1A, CTNNA1, FAM175A, MRE11A, NBN, PMS2, POLD1, POLE, PRSS1, RAD50, RET, TP53BP1, VHL, XRCC2 в 519 образцах крови от пациенток с наследственным ПМЖ, проходивших обследование в различных учреждениях онкологического профиля РФ в 2014–2018 гг. и подписавших информированное согласие на проведение исследования. Критерии включения были следующими: молодой возраст возникновения ПМЖ (до 40 лет), отягощенный семейный анамнез (наличие одного и более ПМЖ или РЯ у родственниц первой или второй линии родства).

ДНК из лейкоцитов периферической крови выделяли с помощью набора DNeasy Blood & Tissue Kit («Qiagen»). Концентрация ДНК была измерена на спектрофотометре

Таблица 1

Ген	Координата	Транскрипт: кДНК	Белок	Количество
BRCA1	chr17:41209079	NM_007300.3: c. 5329dup	p. Gln1777Profs*74	40
BRCA1	chr17:41258504	NM_007300.3: c. 181T>G	p. Cys61Gly	11
BRCA1	chr17:41215382	NM_007300.3: c. 5224C>T	p. Gln1742*	8
BRCA2	chr13:32972745	NM_000059.3: c. 10095_10096insT	p. Ser3366*	6
BRCA2	chr13:32906576	NM_000059.3: c. 965_966dup	p. Val323Lysfs*2	5
BRCA2	chr13:32913562	NM_000059.3: c. 5070A>C	p. Lys1690Asn	4
BRCA1	chr17:41209095	NM_007300.3: c. 5314C>T	p. Arg1772*	4
BRCA1	chr17:41243844	NM_007300.3: c. 3700_3704del	p. Val1234Glnfs*8	4
BRCA1	chr17:41245587	NM_007300.3: c. 1961del	p. Lys654Serfs*47	3
BRCA1	chr17:41226348	NM_007300.3: c. 4738G>A	p. Glu1580Lys	3
BRCA2	chr13:32950929	NM_000059.3: c. 8754+1G>A	Splice site	3
BRCA1	chr17:41215969	NM_007300.3: c. 5138-1G>A	Splice site	3
BRCA2	chr13:32900279	NM_000059.3: c. 468dup	p. Lys157*	2
BRCA2	chr13:32907409	NM_000059.3: c. 1796_1800del	p. Ser599*	2
BRCA2	chr13:32968950	NM_000059.3: c. 9381G>A	p. Trp3127*	2
BRCA2	chr13:32911298	NM_000059.3: c. 2808_2811del	p. Ala938Profs*21	2
BRCA1	chr17:41243513	NM_007300.3: c. 4035del	p. Glu1346Lysfs*20	2
BRCA1	chr17:41234451	NM_007300.3: c. 4327C>T	p. Arg1443*	2
BRCA2	chr13:32907434	NM_000059.3: c. 1819A>T	p. Lys607*	2
BRCA1	chr17:41244145	NM_007300.3: c. 3403C>T	p. Gln1135*	2
BRCA1	chr17:41245197	NM_007300.3: c. 2351C>A	p. Ser784*	2

Таблица 2

Ген	Частота встречаемости в выборке
BRCA1	19,80%
BRCA2	8,50%
ATM	3,11%
CDKN2A	2,20%
CDH1	2%
CHEK2	2%
POLE	1,90%
APC	2%
FANCL	1,55%
MLH1	1,55%
MSH6	1,40%
PALB2	1,40%
CDK11	1,40%
TP53	1,16%
MLH3	1%
MSH2	0,90%
STK11	0,90%
FaNCB2	0,77%
RAD51C	0,77%
NF1	0,77%
PM2	0,77%
NBN	0,54%
POLD1	0,54%
RAD50	0,54%
BUB1	0,54%
RET	0,54%
Отрицательные образцы	42,6%

NanoVue Plus («GE Healthcare») и составляла 30–50 нг/мкл. Подготовка библиотек для секвенирования осуществлялась с помощью NimbleGen SepCapEZ Choice («Roche»). Секвенирование проводилось на приборе Illumina MiSeq («Illumina»). Картирование прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19) проводилось при помощи алгоритмов BWA-MEM, качество исходных данных, выравнивания, обогащения и покрытия целевых регионов проверялось с помощью FastQC, BAMQC и NGSrich.

Поиск нуклеотидных вариаций выполнялся с помощью GATK HaplotypeCaller, Samtools, FreeBayes. Полученные VCF-файлы всех комбинаций алгоритмов выравнивания и поиска вариаций объединялись методом опорных векторов, что увеличивало общие показатели чувствительности и специфичности при выявлении мутаций.

Консенсусный VCF-файл обрабатывался с помощью программы SnpSift (глубина прочтения более 10) и аннотировался с помощью SnpEff (анализ всех транскриптов), ANNOVAR (анализ частот аллелей в ExAC, 1000G и ESP6500, алгоритмы проверки функциональной значимости SIFT, PolyPhen2, MutationTaster, FATMM, CADD, DANN, Eigen) и Alamut Batch (влияние на сплайсинг, базы данных dbSNP, ClinVar, HGMD Professional).

Среднее покрытие составило 473x, доля корректно картированных прочтений – 99,6%, доля целевых регионов с покрытием выше 100x – 96,2%.

Результаты и обсуждение

В результате секвенирования 519 образцов крови пациенток с наследственным РМЖ было выявлено 196 патогенных и 102 предположительно патогенных мутаций. Мутации в генах BRCA1-2, встречаемость в выборке которых больше двух, представлены в табл. 1. Самой частой мутацией, как и ожидалось, оказалась NM_007300.3: c. 5329dup (21% всех мутаций в BRCA1-2). Суммарная доля мутаций, считающихся частыми и представленных в коммерческих наборах на основе ПЦР, составила 30%. Таким образом, даже если анализировать мутации только в генах BRCA1-2, для большинства пациенток (70%) из выборки результаты анализа ПЦР методом будут неинформативными.

34% мутаций в генах BRCA1-2 в выборке имели редкие мутации, встречаемость которых в выборке не более одного раза. Это сравнительно большое количество носительниц мутаций, которое можно выявить только методом NGS.

Если говорить о мутациях в других генах, участвующих в системе репарации ДНК, то частота мутаций в этих генах представлена в табл. 2.

На сегодня идет поиск корреляций и взаимосвязи между мутационным статусом в генах репараций ДНК и особенностями возраста манифестации, анамнестическими особенностями и рецепторным статусом в выборке наследственного РМЖ.

Выводы

В результате NGS анализа образцов от 519 пациентов было выявлено 196 патогенных и 102 предположительно патогенных мутаций в генах репараций ДНК. Большинство из этих мутаций не входит в ПЦР-панель коммерческих наборов для выявления наследственных мутаций РМЖ. С появлением все большего массива данных о встречаемости и представленности наследственных мутаций в РМЖ возрастает необходимость использования NGS для секвенирования большой панели генов, формирующих наследственный синдром РМЖ.

Литература • References

1. NHGRI: Breast Cancer Information Core. [Online]. Available: <https://research.nhgri.nih.gov/bic/>. [Accessed: 25-Jul-2016].
2. Имянитов Е. Н., Наследственный рак молочной железы. Практическая онкология. 2010. Т. 11. №4. С. 258–266.
3. Хасанова А. И., Гордиев М. Г., Ратнер Е. Ю., Жаворонков В. В., Хасанов Р. Ш., Никитин А. Г., BRCA-ассоциированный рак молочной железы у представительниц татарской национальности на примере клинического случая. Приволжский онкологический вестник. 2016. Т. 24. №2. С. 104–108.

DOI: 10.18027/2224-5057-2018-8-3s1-110-114

Цитирование: Сомонова О. В., Елизарова А. Л., Борисенко Н. Н., Корнюшенко У. А. Тромбоз у онкологического больного и рак у пациента с тромбозом: как быть? // Злокачественные опухоли 2018; 3s1:110–114

Тромбоз у онкологического больного и рак у пациента с тромбозом: как быть?

О. В. Сомонова, А. Л. Елизарова, Н. Н. Борисенко, У. А. Корнюшенко

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н. Н. Блохина» Министерства здравоохранения РФ, Москва, Россия
Для корреспонденции: somonova@mail.ru

Резюме: Онкологические больные подвержены высокому риску тромботических осложнений, которые ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти. Тромбоз у онкологического пациента увеличивает риск смерти в 30 раз, что связано с развитием смертельной тромбоэмболии и более агрессивным течением опухолевого процесса. Ведущую роль в патогенезе тромботических осложнений играют нарушения в системе гемостаза, вызываемые как непосредственно опухолью, так и методами лечения. Низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются основой специфической профилактики тромбоэмболических осложнений у онкологических больных. Применение низкомолекулярных гепаринов после операции и на фоне химиотерапии эффективно снижает частоту венозных тромбозов. НМГ являются препаратами первого выбора для лечения рак-ассоциированных тромбозов в течение первых 6 месяцев. Прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) являются перспективными препаратами для приема внутрь и показаны для лечения и вторичной профилактики тромбозов у онкологических больных как приемлемая альтернатива.

Ключевые слова: онкологические больные, тромботические осложнения, низкомолекулярные гепарины, прямые оральные антикоагулянты

В современных исследованиях показано, что онкологические больные подвержены высокому риску тромботических осложнений, которые ухудшают исходы противоопухолевого лечения и занимают одно из лидирующих мест среди причин смерти. Тромбоз у онкологического пациента увеличивает риск смерти в 30 раз, что связано с развитием смертельной тромбоэмболии и более агрессивным течением опухолевого процесса. Онкологические больные с тромбозами чаще имеют отдаленные метастазы, и однолетняя выживаемость у таких пациентов хуже, чем у больных без тромбозов [1, 2].

С другой стороны, идиопатический тромбоз может быть первым проявлением злокачественного процесса у 10–20% пациентов, при этом большинство новообразований выявляются в течение первых 6–12 месяцев после тромботического эпизода [3].

Ведущую роль в патогенезе тромботических осложнений играют нарушения в системе гемостаза, вызываемые как непосредственно опухолью, так и методами лечения. Механизмы активации свертывания крови у онкологических пациентов многообразны. Среди них следует отметить выделение опухолевыми клетками высокоактивного тканевого фактора, тканевого фактора, несущего микрочастицы, и ракового прокоагулянта, а также прокоагулянтной активностью моноцитов, тромбоцитов и эндотелиальных клеток в ответ на опухоль [4, 5]. Кроме того, в последние годы установлено, что нейтрофильные

внеклеточные ловушки (NETs), образующиеся из активированных нейтрофилов, принимают активное участие в активации тромбоцитов, дисфункции эндотелия и формировании тромбов [6]. Активация прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев гемостаза ведет к появлению тромбина и локальному отложению фибрина вокруг опухолевых клеток. Это формирует матрицу для опухолевого роста и ангиогенеза, а также способствует развитию венозного тромбоза и синдрома диссеминированного свертывания крови (ДВС). Современные исследования свидетельствуют, что постоянная активация свертывания крови является не только фактором риска развития тромбоза и тромбоэмболии легочной артерии (ВТЭ), но и показателем агрессивности опухоли [7, 8].

Исследования системы гемостаза, проведенные нами более чем у 3500 больных различными злокачественными новообразованиями, показали, что у 70–90% больных еще до начала лечения имеет место повышение концентрации фибриногена в 1,5 раза по сравнению со здоровыми людьми. У онкологических больных выявлено повышение маркеров внутрисосудистого свертывания крови: увеличено содержание фибрин-мономеров и концентрации Д-димера, одного из надежных и чувствительных маркеров тромбообразования, в 4–4,5 раза, уровня фактора Виллебранда. Кроме того, у больных установлено снижение уровня антитромбина III и протеина С, защищающих организм от тромбообразования. Указанные изменения

свидетельствуют о развитии у онкологических больных еще до начала лечения гиперкоагуляции с признаками хронического внутрисосудистого свертывания крови. Наиболее выраженные признаки внутрисосудистого свертывания крови наблюдались у больных с распространенными стадиями заболевания [9]. На фоне имеющейся гиперкоагуляции дополнительные клинические факторы риска, такие как длительная иммобилизация, частые венепункции, продолжительное стояние катетера в подключичной вене, инфекции, сопутствующая патология, компрессия венозного кровотока опухолью или метастазами, предрасполагают к развитию тромботических осложнений у онкологических больных [10].

Длительная иммобилизация в процессе оперативного вмешательства и выброс тканевого тромбопластина в кровоток при иссечении тканей дополнительно значительно активируют систему свертывания крови у больных злокачественными новообразованиями. Анализ исследований, опубликованных как часть согласительных руководящих положений по профилактике и лечению венозной тромбоэмболической болезни под руководством Kypros Nicolaidas, показал, что на фоне замедления венозного кровотока у 50–60% онкологических больных, подвергающихся операциям, развивается тромбоз глубоких вен нижних конечностей после операции, большинство тромбозов протекает бессимптомно [11, 12]. Таким образом, хирургическое вмешательство является независимым фактором риска развития тромбоэмболических осложнений.

К настоящему времени имеется достаточно сообщений об увеличении тромбоэмболических осложнений не только при хирургическом лечении, но и при использовании различных схем лекарственной противоопухолевой терапии, а также таргетных препаратов, действующих на специфические молекулы в опухолевых клетках. Метаанализ с включением более 9 000 онкологических больных показал, что применение сунитиниба и сорафениба повышает риск развития артериальных тромбоэмболических осложнений, а применение бевацизумаба – риск развития артериальных и венозных тромботических осложнений. Ежегодное число случаев возникновения ВТЭ у онкологических пациентов, получающих химиотерапию, оценивается в пределах 10%. Риск развития ВТЭ может увеличиваться до 15–20% в зависимости от класса и комбинации назначаемых химиотерапевтических препаратов. Неблагоприятными с точки зрения возможного развития тромбозов представляются сочетания цитостатических агентов с гормональными средствами или иммуномодуляторами, а также комбинация противоопухолевой химиотерапии и лучевого лечения [13, 14]. Наиболее точно частота ВТЭ во время проведения химиотерапии была изучена у больных раком молочной железы [15]. Эти изучения показали, что риск тромбоза у больных раком молочной железы на начальных стадиях

в отсутствие противоопухолевой терапии незначительно повышен. Этот риск увеличивается до 1–2% при назначении адъювантной химиотерапии. При сочетании химиотерапии и гормональных средств риск развития ВТЭ составляет 5–7%. У больных с распространенным раком молочной железы при использовании комбинированной химиотерапии риск ВТЭ возрастает до 18%.

Основными механизмами активации системы гемостаза при проведении противоопухолевого лекарственного лечения является повреждение клеток эндотелия сосудов, прямая активация тромбоцитов, повышение уровня фактора Виллебранда, снижение фибринолитической активности, снижение естественных антикоагулянтов вследствие гепатотоксичности, и, наконец, освобождение прокоагулянтов и цитокинов опухолевыми клетками, поврежденными цитостатической терапией. Кроме того, применение иммуномодуляторов (талидомид и леналидомид) стимулирует выброс вторичных цитокинов – ИЛ-6 и ИЛ-1, что усугубляет гиперкоагуляцию [16].

Таким образом, противоопухолевая лекарственная терапия является еще одним независимым фактором риска развития у больных венозных и артериальных тромбоэмболических осложнений.

В настоящее время разрабатываются классификации факторов риска развития тромботических осложнений у онкологических больных.

Выделяют факторы риска тромбозов, связанные с опухолью, связанные с пациентом, и факторы риска, связанные с лечением [17, 18].

Факторы риска, связанные с опухолью: локализация и гистологический тип опухоли (рак поджелудочной железы, желудка, легких, яичников, почек, головного мозга, миелома, лимфома); стадия (поздняя); длительность заболевания (менее 3 месяцев); биомаркеры (высокий уровень Д-димера, Р-селектина, С-реактивного белка, тканевого фактора).

Факторы риска, связанные с пациентом: неспецифические (возраст >40 лет, ожирение, инфекции, обезвоживание, ВТЭО в анамнезе, острое заболевание, заболевание легких или почек, длительная иммобилизация, курение); специфические (тромбоцитоз, лейкоцитоз, анемия, госпитализация)

Факторы риска, связанные с лечением: операция (лапаротомия или лапароскопия продолжительностью более 30 минут, операции на органах брюшной полости и малого таза); химиотерапия; лучевая терапия; катетер-ассоциированные (центральный, бедренный, периферический венозный катетер).

Таким образом, онкологические больные относятся к группе высокого риска развития тромботических осложнений. Тромбоэмболические осложнения нередко являются причиной госпитализации, снижения эффективности и даже прекращения лечения злокачественной опухоли.

Для профилактики тромботических осложнений у больных злокачественными новообразованиями используются две группы мер: механические (физические), направленные на ускорение венозного кровотока, и фармакологические. Механические способы профилактики тромботических осложнений являются дополнением к медикаментозным методам; в виде монотерапии они могут использоваться только в случае, когда применение антикоагулянтов невозможно из-за высокого риска кровотечения. Из медикаментозных методов профилактики тромботических осложнений в последнее время широкое распространение получили низкомолекулярные гепарины.

В настоящее время низкомолекулярные гепарины (НМГ) являются основой специфической профилактики тромбозомболических осложнений у онкологических больных. Международные конференции последних лет (ASCO 2013; ACCP 2016; ESMO 2013; NCCN 2014) рекомендуют проведение антитромботической профилактики НМГ в послеоперационном периоде всем стационарным онкологическим больным при отсутствии кровотечений или других противопоказаний. Больным, подвергшимся лапаротомии, лапароскопии, торакотомии или торакоскопии продолжительностью более 30 минут, рекомендуется проведение профилактики тромботических осложнений минимум 7–10 дней. Пациентам с обширными оперативными вмешательствами, особенно на органах брюшной полости и малого таза, при наличии дополнительных факторов риска рекомендуется проведение антитромботической профилактики НМГ в послеоперационном периоде в течение 4 недель. [19–21]. Продленная профилактика эффективно снижает число тромботических осложнений (на 60% по данным исследования Enoxacan II) без увеличения риска геморрагических осложнений [22].

Нами было также изучено влияние низкомолекулярных гепаринов (далтепарина натрия, надропарина кальция, эноксапарина натрия) на систему гемостаза и частоту тромботических осложнений у онкологических больных, получающих противоопухолевую лекарственную терапию. Больные получали НМГ за 2 часа до начала терапии в течение всего курса противоопухолевого лечения (1–21 день) и в течение 1–2 дней после окончания каждого курса. Проведенные исследования показали, что противоопухолевая терапия активизирует систему гемостаза. На фоне значительной активации прокоагулянтного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза наблюдается резкое снижение антитромбиновой активности плазмы (антитромбина III и протеина С) и компонентов фибринолиза (плазминогена). Применение НМГ на фоне каждого курса противоопухолевой терапии снижает активацию внутрисосудистого свертывания крови и частоту тромботических осложнений в 2–5 раз без увеличения риска геморрагических осложнений.

В настоящее время проведены единичные исследования по первичной профилактике тромботических осложнений

онкологическим больным, получающим химиотерапию. В многоцентровом, плацебо контролируемом исследовании Protecht (2009) было изучено 1166 амбулаторных больных с распространенным раком (молочная железа, легкие, желудочно-кишечный тракт, яичники, опухоли головы и шеи), 2/3 которых получали НМГ (0,4 мл фраксипарина) на фоне химиотерапии, максимально 4 месяца. Было показано, что НМГ (фраксипарин) на 50% снижает частоту симптоматических (клинически значимых) тромботических осложнений [23].

В последние годы разрабатываются различные модели оценки риска ВТЭ у амбулаторных онкологических больных, получающих химиотерапию. Примером может служить шкала Khorana, созданная в 2007 г., которая затем несколько раз уточнялась и дорабатывалась. Согласно этой шкале, выделены 5 клинических и лабораторных факторов риска развития тромбоза, которые необходимо оценивать до начала химиотерапии и каждого нового режима химиотерапии: локализация рака, количество тромбоцитов, лейкоцитов, уровень гемоглобина и индекс массы тела. При сумме баллов 3 и выше – высокий риск развития тромбоза. Далее были добавлены еще 2 фактора: sP-селектин и уровень Д-димера. Необходимо дальнейшее подтверждение этой шкалы [24, 25].

Международные рекомендации не предлагают рутинную профилактику амбулаторным больным, получающим противоопухолевую терапию, но предлагают индивидуальный подход к оценке риска. В настоящее время антитромботическая профилактика рекомендуется только для больных с множественной миеломой, получающих Талидомид или Леналидомид в комбинации с химиотерапией или дексаметазоном [26].

Согласно рекомендациям Российского общества клинической онкологии (RUSSCO) антитромботическая профилактика рекомендуется стационарным больным, получающим системную химиотерапию, гормонотерапию, иммуномодулирующие препараты при наличии факторов риска (необходим индивидуальный подход к оценке риска). Следует использовать НМГ или антагонисты витамина К (варфарин) в малых дозах [27].

Каковы же клинические рекомендации в отношении лечения тромбозов у онкологических больных?

Согласно клиническим рекомендациям (ACCP 2016 г., UK 2015 г., Российские флебологические рекомендации 2015 г.) для лечения и вторичной профилактики тромбозов у онкологических пациентов необходимы НМГ [28, 29]. Длительность первоначального лечения тромбозов у онкологических больных антикоагулянтами должна составлять не менее 3–6 месяцев, т.е. до тех пор, пока пациент получает противоопухолевое лечение или действуют дополнительные факторы риска развития тромботических осложнений [30, 31].

Несмотря на эффективность лечения тромбозов, примерно у 10% пациентов развиваются рецидивы ВТЭ. Раз-

работана первая шкала оценки риска рецидива ВТЭ, которая включает пол (женский), рак легкого и ВТЭ в анамнезе. Высокий риск развития рецидива – 1–3 балла [32].

В реальной клинической практике не все пациенты со злокачественными новообразованиями получают НМГ для лечения тромбозов. Сложности применения НМГ и АВК (антагонисты витамина К) ограничивают соблюдение клинических рекомендаций. По данным проспективного регистра GARFIELD VTE, прямые оральные антикоагулянты (ПОАК) назначаются 25% онкологических больных [33]. ПОАК – это прямые ингибиторы факторов свертывания крови II и X для приема внутрь. В настоящее время проводится обширная программа изучения эффективности и безопасности применения ПОАК для лечения тромбозов у онкологических больных по сравнению с антагонистами витамина К и НМГ. В ряде исследований была показана сопоставимая эффективность ПОАК по сравнению с НМГ, но наблюдалось большее число клинически значимых кровотечений [34]. Необходимо дальнейшее изучение этих препаратов.

В настоящее время прямые оральные антикоагулянты показаны для лечения и вторичной профилактики тромбозов у онкологических больных как приемлемая альтернатива у пациентов, которые отказываются от приема или имеют веские причины избегать применения НМГ.

Все существующие рекомендации предлагают использовать НМГ как препараты первого выбора для лечения рак-ассоциированных тромбозов в течение первых 6 месяцев, так как в настоящее время имеется обширная доказательная база по эффективности и безопасности применения НМГ у онкологических больных [35].

При оценке степени риска венозного тромбоза и назначении антикоагулянтов доза подбирается индивидуально в зависимости от клинических и гемостазиологических факторов риска. Имеет значение также уровень биомаркеров (наличие тромбоцитоза, лейкоцитоза, низкий уровень гемоглобина). Показателями эффективности и продолжительности применения антикоагулянтов служит снижение уровня маркеров внутрисосудистого свертывания крови. Особое внимание следует уделить Д-димеру. В случае высокого уровня Д-димера сохраняется риск рецидива венозных тромбозомболических осложнений после отмены антикоагулянтов.

Таким образом, проблема тромбозов в настоящее время носит глобальный характер. Но для ее решения созданы все предпосылки. Частоту развития ВТЭО следует рассматривать как один из ключевых критериев качества оказания помощи больным, которые находятся в стационаре.

Литература • References

1. Agnelli G., Verso M. Management of venous thromboembolism in patients with cancer. *Journal of thrombosis and Haemostasis*, 2011, V. 9 (Suppl 1): 316–324.
2. Barsam S.J., Patel, R., Arya. Anticoagulation for prevention and treatment of cancer-related venous thromboembolism. *British J. of Haematology*, 2013, V. 161, Iss. 6: 764–777.
3. Robin P., Carrier M. Revisiting occult cancer screening in patients with unprovoked venous thromboembolism. *Thrombosis Research*, 2018, V. 164 (Suppl. 1): S7–S11.
4. Magnus N., D'Asti E., Meehan B., et al. Oncogenes and the coagulation system – forces that modulate dormant and aggressive states in cancer. *Thrombosis Research*, 2014, V. 133 (Suppl. 2): S1–S9.
5. Falanga A., Marchetti M. Hemostatic biomarkers in cancer progression. *Thrombosis Research*, 2018, V. 164 (Suppl. 1): S54–S61.
6. Cedervall J., Hamidi A., Olsson A-K. Platelets, NETs and cancer. *Thrombosis Research*, 2018, V. 164 (Suppl. 1): S48–S52.
7. Ten C.H., Falanga A. Overview of the postulated mechanisms linking cancer and thrombosis. *Pathophysiol. Haemost. Thromb*, 2007, V. 36: 122–130.
8. Agnelli G., Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer. *Thrombosis Research*, 2010, V. 125 (Suppl. 2): S17–S20.
9. Сомонова О. В., Маджуга А. В., Елизарова А. Л., Зубрихина Г. Н. Тромботические осложнения и их профилактика в онкологии // Новые возможности лекарственного лечения онкологических больных. Материалы школы по онкологии (химиотерапия опухолей). XIV Российский Национальный конгресс «Человек и лекарство». – М. – 2007. – С. 135–137.
10. Weitz J.I. Potential of new anticoagulants in patients with cancer. *Thrombosis Research*, 2010, V. 125 (Suppl 2): S30–S35.
11. Levine M.N., Lee A.Y., Kakkar A.K Thrombosis and cancer. *American Society of Clinical Oncology*, 41 Annual Meeting, 2005: 748–577.
12. Lee A.Y. The roles of anticoagulants in patients with cancer. *Thromb Res*, 2010, V. 125 (Suppl. 2): S8–S11.
13. Watson H.G., Keeling D.M., Laffan M. et al. On behalf of British Committee for Standards in Haematology. Guideline on aspects of cancer-related venous thrombosis // *Brit. J. Haematol.* – 2015. – Vol. 170. – P. 640–648.

14. Khorana A., Carrier M., Garcia D., Lee A. Y. Guidance for the prevention and treatment of cancer-associated venous thromboembolism // J. Thromb. Thrombolysis. – 2016. – Vol. 41. – P. 81–91.
15. Levine M.N. Prevention of thrombotic disorders in cancer patients undergoing chemotherapy // Thromb. Haemost. – 1997. – 78. – P. 133–6.
16. Agneli G., Verso M. Thromboprophylaxis during chemotherapy in patients with advanced cancer // Thrombosis Research. 2010. – V. 125 (Suppl. 2). – P. S17–S20.
17. Gran O.V., Braekhan S.K., Hansen J.B. Protrombotic genotypes and risk of venous thromboembolism in cancer // Thrombosis Research. – 2018. – Vol. 164. – P. 12–18.
18. Timp J.F., Braekhan S.K., Versteeg H.H., Cannegieter S.C. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis // Blood. – 2013. – Vol. 122. – P. 1712–1723.
19. Kuderer N.M., Lyman G.H. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer // Thrombosis Research. – 2014. – Vol. 133. – P. 122–127.
20. Lyman G.H., Bohlke K., Khorana A.A. et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patients with cancer: ASCO clinical Practice Guideline Update 2014 // J. Clin. Oncol. – 2015. – 33. – P. 654–656.
21. Mandala M. Management of venous thromboembolism in cancer patients. ESMO Clinical Practice Guidelines // Ann. Oncol. – 2011. Vol. 22. – P. 82–85.
22. Lee A.Y. The roles of anticoagulants in patients with cancer // Thromb Res. – 2010. – V. 125 (Suppl. 2). – P. S8–S11.
23. Agneli G., Gussoni G., Bianchini C. et. al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomized, placebo-controlled, double-blind study // Lancet. – 2009. – 10. – 943–9.
24. Khorana A, Francis C. Risk prediction of cancer--associated thrombosis: appraising the first decade and developing the future // Thrombosis Research. – 2018. – Vol. 164. – P. 70–76.
25. Kimpton M., Wells Ph., Carrier M. Apixaban for the prevention of venous thromboembolism in high-risk ambulatory cancer patients receiving chemotherapy: rational and design of the Avert trial // Thrombosis Research. – 2018. – Vol. 164. –P. 24–28.
26. Kuderer N., Lyman G. Guidelines for treatment and prevention of venous thromboembolism among patients with cancer // Thrombosis Research. – 2014. – V. 133 (Suppl. 2). – S122–S127.
27. Сомонова О.В., Антух Э.А., Елизарова А.Л. и др. Практические рекомендации по профилактике и лечению тромбозмболических осложнений у онкологических больных. Злокачественные опухоли. Практические рекомендации по лекарственному лечению злокачественных опухолей* Практические рекомендации по поддерживающей терапии в онкологии» (RUSSCO)/ под редакцией В.М.Моисеенко // 2017. – Т. 7. – С. 553–558.
28. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J. et al. Antithrombotic therapy for VTE disease // Chest. – 2016. – 149 (2) – P. 315–352.
29. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозмболических осложнений (ВТЭО) //Флебология. – 2015. –Т. 9. – № 4. – выпуск 2. – С. 2–52.
30. Guyatt G.H., Akl E.A., Growther M. et al. Executive Summary. Antithrombotic therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: ACCP evidence-based clinical practice guidelines // Chest. – 2012. – V. 141(2). – (Suppl). – P. 7S–47S.
31. Watson H.G., Keeling D.M., Laffan M. et al. Guedeline on aspects of cancer-related venous thrombosis // British J. of Haematology. – 2015. – V. 170. – Iss. 5. – P. 640–648.
32. Kyrle P.A. Predicting recurrent venous thromboembolism in cancer: is it possible? // Thrombosis Research. – 2014. –V. 133 (Suppl. 2). – S17–S22.
33. Kearon C., Akl E.A. Ornelas J et al. Antithrombotic therapy for VTE disease. // Chest. – 2016. – V. 149 (2). – P. 315–352.
34. Lee A.Y. Overview of VTE treatment in cancer according to clinical guidelines // Thrombosis Research. – 2018. – V. 164 (Suppl. 1) – S162–S167.
35. Verso M., Franco L., Giustozzi M. et al. Treatment of venous thromboembolism in patients with cancer: whats news from clinical trials? // Thrombosis Research. – 2018. – V. 164 (Suppl. 1) –S168–S171.

ТЕЗИСЫ УСТНЫХ ДОКЛАДОВ

СОДЕРЖАНИЕ

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ . . .	116
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ	117
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	127
РАК ЛЕГКОГО	144
ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА	149
ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ	166
ОНКОХИРУРГИЯ	172
ОНКОУРОЛОГИЯ	176
ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ	180
ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ	193
МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ	196
НЕЙРООНКОЛОГИЯ	200
ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ	204
ОНКОГЕНЕТИКА	213
МОРФОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ	217
ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ	219
СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОНКОПСИХОЛОГИЯ	220
ДРУГОЕ	223

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Аналитические показатели. Индекс достоверности учета больных раком желудка

В. М. Мерабишвили

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова»
Минздрава России, Санкт-Петербург

e-mail: bogdanova.k@mail.ru

Цель. Изучить специфику ИДУ в целом для населения России и отдельно для мужчин и женщин. Выявить особенности ИДУ для по возрастных показателей в целом для России и по Санкт-Петербургу.

Материалы и методы. Материалами для исследования отобраны официальные данные сводных отчетов заболеваемости и смертности по России и Санкт-Петербургу, включая и по возрастные характеристики. Использован метод индексных оценок.

Результаты. В целом по России ИДУ более 1,0 отмечен на административных территориях трех автономных республик: Карачаево-Черкесии, Адыгеи и Северной Осетии. У мужчин к этому добавляется Курганская, Кемеровская область и г. Москва. У женщин ИДУ больше 1,0 еще и в Европейской а. о., Забайкальском крае и г. Севастополе. Более 0,9 ИДУ на оба пола отмечен на 10 административных территориях, у мужчин – на 11, у женщин – на 7. Учитывая установленный порядок регистрации смерти мужчин, можно предположить, что в Москве величина ИДУ может быть связана со стремлением больных лечиться в центрах столицы, где зафиксирован факт смерти больного, но все равно величина ИДУ превышает разумные пределы, так как ее величина не должна превышать 0,8. А территории, где ИДУ РЖ 0,8 и больше, – 41, т. е. почти половина страны.

Следовательно, недоучет первичных случаев РЖ составляет не менее 20–25%, т. е. 7–10 тыс. больных. В мировом сообществе при ранговом распределении стандартизованных уровней онкологической заболеваемости Россия, как и Санкт-Петербург, находятся на 300 месте. Более тщательный учет первичных случаев рака мог бы переместить на 200-е места. В Санкт-Петербурге ИДУ РЖ составляет 0,75, что тоже немало. Однако при рассмотрении этого индекса по возрастно-половым группам выясняется, что в старших возрастных группах ИДУ существенно выше названной величины. Это же относится ко многим административным территориям и в среднем по России.

Заключение. Расчеты ИДУ показывают, что относительно РЖ в России, как во многих других странах, по локализациям с высоким уровнем летальности существует недоучет 20–25%, большие потери, особенно среди лиц пожилых и старческих возрастов. ИДУ позволяет корректировать величину реально заболевших злокачественными новообразованиями, особенно при проведении онко-эпидемиологических исследований.

Наблюдаемая и относительная выживаемость онкологических больных (популяционное исследование)

В. М. Мерабишвили

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова»
Минздрава России, Санкт-Петербург

e-mail: bogdanova.k@mail.ru

Цель. Проведение расчета показателей выживаемости онкологических больных на популяционном уровне в сравнении с международными данными программ Eurocare.

Материалы и методы. Данные Популяционных раковых регистров 12 административных территорий России и данные Eurocare.

Результаты. Впервые в России проведены расчеты 1- и 5-летней наблюдаемой и относительной выживаемости онкологических больных по 12 административным территориям. Установлены близкие уровни расчетных показателей. Проведен комплекс работ по стандартизации баз данных на основе удельного веса онкологических больных, учтенных в России, с высоким уровнем летальности. Расчеты выживаемости больных с учетом стадии заболевания показали несоответствие данных одногодичной летальности (ф. № 7) и ее реального состояния, особенно для мужского населения. Исчисленные коэффициенты наблюдаемой и относительной выживаемости онкологических больных показали близость с рядом европейских стран. Выявлена положительная динамика выживаемости онкологических больных по большинству локализаций ЗНО.

Заключение. Необходимо срочное изменение порядка учета онкологических больных на популяционном уровне. Отчет по ф. № 7 формировать не ранее, чем через 9–12 месяцев после завершения отчетного года и полного сбора данных на умерших больных, как это осуществляют большинство раковых регистров в мире. Одногодичная летальность не может быть менее 30–35%, особенно среди мужского населения. Расчеты показателей выживаемости должны проводиться только при условии доступа врачей к базе данных умерших и полного освоения программ расчета показателей.

ПСА-скрининг злокачественных новообразований предстательной железы как эффективный метод вторичной профилактики: влияние на выживаемость пациентов (на примере Челябинской области)

Т. С. Новикова, А. С. Доможирова, И. А. Аксенова

Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск;
ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Челябинск

e-mail: novikovats@chelonco.ru

Цель. Оценить влияние ПСА-скрининга на показатели выживаемости онкологических больных ЗНО предстательной железы в Челябинской области в 2010–2015 гг.

Материалы и методы. Ретроспективно сформировано две группы пациентов, диагноз которым установлен в 2010–2015 гг.: группа пациентов, выявленных при ПСА-скрининге (1802 чел.); группа пациентов, выявленных при других обстоятельствах, исключая ПСА-скрининг (4304 чел.). В группах рассчитаны показатели кумулятивной скорректированной выживаемости, учитывающие случаи смерти онкологических больных по основному заболеванию. Расчет показателей выживаемости онкологических больных проводился динамическим (актуальным) методом на основе базы данных Популяционного ракового регистра Челябинской области с использованием программного модуля «Расчет показателей выживаемости» (разработчик – ООО «Новел СПб», г. Санкт-Петербург). В группах проведен сравнительный анализ показателей 1-, 3- и 5-летней кумулятивной скорректированной выживаемости. С использованием критерия Стьюдента определен уровень достоверности различий показателей выживаемости в исследуемых группах.

Результаты. Показатели кумулятивной скорректированной выживаемости в группе скрининга составили за 1-летний период – 93,1%, за 3-летний период – 81,3%, за 5-летний период – 72,6%. В группе контроля аналогичные показатели составили за 1-летний период – 84,0%, за 3-летний период – 67,4%, за 5-летний период – 56,6%. Показатели 1-, 3- и 5-летней выживаемости в группе скрининга превышают аналогичные показатели в группе контроля на 9,1; 13,9 и 16,0% соответственно ($p=0,001$). С увеличением периода наблюдения показатели выживаемости имеют тенденцию к снижению, а различия в показателях между группами увеличиваются.

Заключение. Проведение ПСА-скрининга обуславливает достоверное увеличение выживаемости онкологических больных ЗНО предстательной железы. Популяционный раковый регистр является основой для проведения расчетов выживаемости онкологических больных по международным стандартам.

Особенности организации скрининга рака молочной железы в Республике Беларусь

Е. Хоревич¹, В. Ошарин¹, Е. Шаповал¹, Д. Микулич¹, П. Моев¹, В. Русович², В. Смелов³, С. Красный¹

Место работы: ¹РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова, Минск, Республика Беларусь; ²Страновой офис Всемирной организации здравоохранения в Республике Беларусь, Минск, Республика Беларусь; ³Группа противораковой борьбы, Международное агентство по изучению рака, Всемирная организация здравоохранения, Лион, Франция; проект БЕЛМЕД «Профилактика неинфекционных заболеваний, продвижение здорового образа жизни и поддержка модернизации системы здравоохранения в Республике Беларусь»
e-mail: ehorevich@gmail.com

Цель. Рак молочной железы (РМЖ) в Республике Беларусь находится на I месте по заболеваемости среди женского населения (17,6%), как и в большинстве развитых стран мира. У каждой четвертой пациентки РМЖ диагностируется в III–IV стадиях. Эффективность лечения определяется стадией онкологического процесса. Опыт стран Европейского союза, США и ряда других развитых стран показал, что внедрение организованных популяционных скрининговых программ позволяет сместить раннюю диагностику РМЖ в сторону выявления ранних стадий и, тем самым, снизить показатели смертности от РМЖ.

На сегодняшний момент самым эффективным методом скрининга РМЖ является маммография. С появлением в РБ отечественного производителя маммографической техники были созданы предпосылки для проведения скрининга рака молочной железы. Скрининг РМЖ начался в виде пилотного проекта на базе одной из поликлиник г. Минска в 2012 г., а Государственная программа по профилактике неинфекционных заболеваний, которая стартовала в 2016 г., позволила перейти от пилотных проектов к начальной стадии внедрения скрининга РМЖ в национальном масштабе.

Материалы и методы. Для координации планирования и реализации программы скрининга и ранней диагностики рака в РБ, а также разработки мероприятий, направленных на повышение эффективности скрининга в стране, приказом Министерства здравоохранения утвержден Республиканский координационный совет по скринингу и ранней диагностике рака, включающий организаторов здравоохранения и специалистов по профилю. В 2016 г. на базе РНПЦ ОМР им. Александрова была создана мультидисциплинарная

группа, в обязанности которой входит разработка нормативных документов, организация, координация, анализ результатов и контроль качества проведения скрининга в масштабах страны. В качестве скринингового теста РМЖ используется цифровая рентгеновская маммография. Целевую группу составляют женщины в возрасте 50–69 лет, интервал проведения скрининговой маммографии – 1 раз в 2 года, внедрено двойное чтение маммографических изображений.

Результаты. В рамках проекта БЕЛМЕД впервые на территории Евразийского союза начата подготовка к проведению популяционного скрининга РМЖ с участием экспертов ВОЗ, МАИР, ПРООН, ЮНПФА, а также обучение специалистов, участвующих в организации и проведении скрининга РМЖ в РБ (организаторы здравоохранения, врачи-рентгенологи, врачи-методисты, врачи-статистики и др.). К обучению привлекались преподаватели из ведущих тренировочных центров по скринингу РМЖ Общественного здравоохранения Великобритании, специалисты Международного агентства по изучению рака из ВОЗ. В настоящее время продолжает разрабатываться информационная программа скрининга.

Заключение. Проведенная организационно-методическая работа позволила: 1) начать проведение скрининга РМЖ на нормативно-правовой основе, 2) с четкой организационной структурой, отвечающей за качество проведения скрининга в стране, 3) с внедрением международных стандартов по маммографической оценке изображений и анализа данных, а также 4) разработать информационные материалы для целевой группы.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

Интраоперационная гипертермия за счет нагрева персонального аппликатора в переменном магнитном поле субмегагерцового диапазона при лечении злокачественных опухолей

И. Л. Васильченко, А. М. Осинцев, А. В. Тупицын, А. С. Зверев, В. В. Рынок

Место работы: ГБУЗ КО ОКОД, Кмерово; ФГБОУ ВО КемГУ, Кемерово

e-mail: ivasi74@yandex.ru

Цель. Целью предлагаемого проекта является разработка комбинированного метода лечения местнораспространенных форм рака на основе сочетания контактной интраоперационной лучевой терапии с принципиально новым методом проведения локальной гипертермии, осуществляемой за счет индукционного нагрева индивидуального интраоперационного изготовленного аппликатора.

Материалы и методы. В основе предлагаемой технологии лежит интраоперационное изготовление индивидуального аппликатора из самополимеризующегося материала, повторяющего форму опухоли или ложе удаленной опухоли. На стадии изготовления в полимерную основу аппликатора вводят ферромагнитные частицы и интрастаты аппарата брахитерапии. Аппликатор фиксируют в ложе удаленной опухоли, после чего проводят локальную гипертермию за счет индукционного нагрева аппликатора в переменном магнитном поле частотой около 100 кГц, не вызывающем нежелательного нагрева окружающих тканей. Сразу после этого проводят интраоперационную контактную лучевую терапию высокой мощности дозы.

Результаты. Метод контактной лучевой терапии высокой мощности дозы с использованием индивидуального аппликатора успешно внедрен в клиническую практику. Создан и успешно опробован (*in vitro u in vivo*) действующий лабораторный образец установки для проведения конформной гипертермии. На основе теоретических и экспериментальных оценок обоснована возможность применения метода в медицинской практике.

Заключение. К преимуществам разработанного метода следует отнести высокую точность локализации нагрева за счет использования индивидуального тканеэквивалентного аппликатора; возможность сочетания гипертермического нагрева с контактной лучевой терапией опухоли в рамках одного метода; использование частот электромагнитных полей, не вызывающих неконтролируемого нагрева окружающих тканей; существенно меньшая напряженность переменного магнитного поля по сравнению, например, с методом магнитно-жидкостной гипертермии (MFH); простота использования при лечении злокачественных опухолей.

Изучение роли опухоль-ассоциированных фибробластов в формировании опухолевого микроокружения

Н. И. Игнатова, И. Н. Дружкова, М. М. Лукина, М. В. Ширманова, Е. В. Загайнова

Место работы: ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава РФ, Нижний Новгород

e-mail: n.i.evteeva@gmail.com

Цель. Изучение ряда функциональных характеристик опухоль-ассоциированных фибробластов для установления их влияния на опухолевые клетки.

Материалы и методы. Исследование выполнено *in vitro* в моделях ко-культур фибробластов и опухолевых клеток и соответствующих монокультур. В работе задействованы библиотечные линии колоректального рака человека, фибробласты, выделенные из кожи человека, временные культуры колоректального рака и CAFs, выделенные из образцов опухолей пациентов. В культурах колоректального рака оценивали миграционную активность («заживление монослоя»), выраженность ЭМП по экспрессии двух ключевых маркеров – E-кадгерина и виментина. Также оценивалась способность фибробластов структурировать коллаген. Для изучения функциональных параметров использовали спектр методов: двухфотонная флуоресцентная микроскопия с генерацией второй гармоники, иммуноцитохимический анализ маркеров ЭМП и активированности фибробластов.

Результаты. В ходе исследования проведена оптимизация методик выделения и культивирования двух субпопуляций клеток из колоректальных опухолей пациентов: опухолевых клеток и опухоль-ассоциированных фибробластов. Охарактеризованы временные и библиотечные линии колоректального рака по экспрессии маркеров ЭМП. Исследован в динамике процесс структурирования коллагена и его оптические свойства под влиянием опухолевых клеток и фибробластов в процессе их взаимодействия в модели клеточных ко-культур на гидрогелях коллагена. Выполнено сравнение способности к структурированию коллагена у нормальных фибробластов и CAFs в присутствии опухолевых клеток и без них.

Заключение. Показана активация нормальных фибробластов под влиянием опухолевых клеток и изменения их фенотипического и функционального статуса. Полученные данные подтверждают вовлеченность исследованных параметров

в опухоли-стромальную коэволюцию и регуляцию опухолевой инвазии. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант № 17-00-00193.

Исследование опухолевого метаболизма методом многофотонной микроскопии с временным разрешением

М. М. Лукина, И. Н. Дружкова, В. В. Дуденкова, Л. Е. Шимолина, Н. И. Игнатова, Е. В. Загайнова, М. В. Ширманова

Место работы: Приволжский исследовательский медицинский университет, Нижний Новгород; Нижегородский государственный университет имени Н. И. Лобачевского, Нижний Новгород

e-mail: kuznetsova.m.m@yandex.ru

Цель. Исследование опухолевого метаболизма *in vitro* и *in vivo* методом многофотонной флуоресцентной микроскопии с временным разрешением.

Материалы и методы. Исследование проводили на опухолевых клетках и фибробластах. Для анализа изменения энергетического метаболизма в процессе химиотерапии были использованы клеточные линии HeLa Kyoto (рак шейки матки человека) и CT26 (колоректальный рак мыши). Клетки HeLa Kyoto в условиях *in vitro* инкубировали в присутствии цисплатина и паклитаксела. *In vivo* исследования энергетического метаболизма проводили на мышцах линии Balb/C с подкожно привитыми опухолями CT26 при лечении химиопрепаратами цисплатин, паклитаксел и иринотекан. Работа была выполнена на многофотонном флуоресцентном томографе MP7Flex (JenLab, Германия) с FLIM (Fluorescence Lifetime Imaging) приставкой (Becker & Hickel GmbH, Германия).

Результаты. В результате исследования было выявлено, что опухолевые клетки, выделенные из опухоли пациента, характеризуются значительной метаболической гетерогенностью. Опухоль-ассоциированные фибробласты имели большую метаболическую активность по сравнению с фибробластами, выделенными из кожи. Анализ изменения энергетического метаболизма в процессе химиотерапии показал, что опухолевые клетки после лечения (независимо от используемого химиопрепарата) переходят на митохондриальное дыхание. Важно, что метаболические изменения детектированы достаточно рано – до появления морфологических признаков клеточной гибели *in vitro* и до выраженного торможения роста опухоли по сравнению с нелеченым контролем *in vivo*.

Заключение. Таким образом, данные результаты способствуют пониманию особенностей взаимодействия раковых и стромальных клеток, а также позволяют рассматривать изменение энергетического метаболизма как перспективный критерий раннего ответа опухолевых клеток на химиотерапию. Исследование выполнено при финансовой поддержке РФФИ в рамках научных проектов № 17-00-00193 и № 18-315-00373.

Механизмы избирательной противоопухолевой активности катионных пептидов

А. А. Лушникова, Л. Ф. Морозова, А. А. Рудакова, Д. А. Понкратова, С. М. Андреев, К. В. Кожихова, А. В. Онян, Е. Г. Глубокова, О. С. Бурова, М. А. Барышникова

Место работы: ФГБУ «НМИЦ им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва; ФГБУ «ГНЦ Институт иммунологии» ФМБА России, Москва

Актуальность. Терапия диссеминированных опухолей – актуальная проблема, решение которой связывают с молекулярно-направленными препаратами, нетоксичными для нормальных клеток. Катионные пептиды (КП) представляют интерес в качестве агентов, индуцирующих избирательную гибель опухолевых клеток в результате взаимодействия с гиперэкспрессированными многофункциональными шаперонными белками нуклеолином/С23 и нуклеофозмином/В23. **Цель исследования.** Анализ механизмов избирательной цитотоксичности КП *in vitro*.

Материалы и методы. Семь КП с дендритной и линейной молекулярной структурой, М. в. до 2 кДа и зарядом от 4+ до 14+; панель перевиваемых клеточных линий меланомы кожи (МК) – mel IS, mel H, mel Z, рака яичников (РЯ) – CrovCel., рака почки (РП) – Рпоч1-КК и РпочП, контроль – фибробласты кожи перевиваемых линий Н1036 и Wi 38. Клеточную суспензию в полной питательной среде RPMI-1640 с добавлением 10% эмбриональной телячьей сыворотки культивировали в 96-луночных планшетах, по 7–10 тыс. клеток в лунке. После 24-часовой инкубации в лунки, за исключением контрольных, вносили водный раствор каждого из тестируемых катионных пептидов в конечной концентрации от 0,25 до 4 мкг/мл, в 3-кратных повторях. Цитотоксичность КП анализировали в стандартных МТТ-тестах через 2–3 суток инкубации клеток с КП, а также после 1–4-часовой инкубации суточной культуры клеток МК, РЯ, РП с КП, флуоресцентно меченным Су-5 (1 мкг/мл) в мини-ячейках (Eppendorf).

После инкубации с КП клетки окрашивали красителем Хекст 33342, DAPI или трипановым синим и иодистым пропином. Для вестерн-блоттинга и ИГХ использовали первичные моноклональные тела к С23, В23 и р53 и вторичные мышиные антитела (Abcam). Для ПЦР с обратной транскрипцией на матрице клеточной РНК использовали Verco cDNA synthesis kit (Thermo Fisher Scientific) и пары специфичных праймеров. При проточной цитометрии использовали меченые FITC каспазы 3, 8 и 9.

Результаты. Данные ИГХ-анализа и ОТ ПЦР подтвердили гиперэкспрессию С23/В23 во всех модельных клеточных линиях. МТТ-тесты показали высокую избирательную цитотоксичность 7 изученных КП в отношении опухолевых клеток и нетоксичность в контроле.

По результатам вестерн-блоттинга механизм избирательной токсичности связан с гиперэкспрессией в опухолевых клетках шаперонных белков С23/В23, регулирующих ключевые функции клетки – пролиферацию, сборку хроматина, биогенез рибосом, транскрипцию, трансляцию, внутриклеточный и межклеточный транспорт молекул, апоптоз. После 2-часовой инкубации клеток в присутствии Су-5-КП также наблюдался апоптоз, подтвержденный путем микроскопического анализа клеток, дополнительно окрашенных Хекст 33342 и DAPI. ИГХ-анализ выявил совместную локализацию КП, С23 и В23 и р53 в клеточном ядре/ядрышках с последующим экспортом С23/В23 в цитоплазму. С помощью проточной цитометрии обнаружена активация каспаз 3, 8, 9 и супрессия антиапоптозного белка bcl-2, индуцированные при совместной инкубации клеток с КП.

Заключение. На перевиваемых клеточных линиях МК, РЯ и РП обнаружена высокая токсичность семи КП, нетоксичных для морфологически нормальных фибробластов кожи. В основе механизма этой избирательной цитотоксичности – взаимодействие рецепторного С23 с лигандами – КП, транспорт КП в опухолевые клетки, их колокализация в ядре с последующей супрессией bcl-2, активацией каскада каспаз, включая каспазы 3, 8, 9, и р53. Изученные КП и их модифика-

ции перспективны для тестирования *in vivo* в качестве противоопухолевых агентов.

Воздействие вируса болезни Ньюкасла на клеточные линии *in vitro*

А. О. Ситковская¹, Е. Ю. Златник¹, О. Г. Шульгина¹, С. А. Колпаков²

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ²ФБУН «Ростовский научно-исследовательский институт микробиологии и паразитологии» Федеральной службы по надзору в сфере защиты прав потребителей и благополучия человека, Ростов-на-Дону
e-mail: grankina.anastasia@mail.ru

Цель. Определение цитопатического и онколитического действия вируса болезни Ньюкасла (ВБН) на культурах клеток HeLa (рак шейки матки) и СПЭВ (клетки почки эмбриона свиньи). Применение онколитических вирусов (ОВ) не является новейшим открытием, однако в настоящий момент не находит должного признания. Известно, что ОВ предпочтительно инфицируют и уничтожают раковые клетки, что ведет к стимуляции долгосрочных противоопухолевых иммунных реакций. Однако, возможна репликация вируса и в активно пролиферирующих трансформированных клетках, приобретших в результате культивирования «бессмертие», например, клеточная линия СПЭВ. Вирусный онколизис вполне может служить в качестве нового подхода к лечению рака в сочетании со стандартной терапией. Одни из наиболее перспективных – вирусы семейства Paramyxoviridae, в частности ВБН, не являющийся патогенным для человека, и обладающий эффективными механизмами воздействия на опухолевые клетки и индукции иммунного ответа.

Материалы и методы. Для оценки влияния ВБН на кривую роста культуры HeLa, клеточную линию в количестве 400 000 клеток инкубировали с различными концентрациями ВБН (1:50, 1:100, 1:200, 1:400) в 6-луночных планшетах в течение 24, 120 и 188 часов. Подсчет клеток производили в камере Горяева. Определение цитопатического действия (ЦПД) проводилось на культурах клеток СПЭВ и HeLa. Для этого на культуральных флаконах Т75 наращивали клеточные линии до достижения 100% конфлюэнтного монослоя, далее в каждый флакон вносили вирус в разной концентрации (1:20, 1:40, 1:60, 1:80). Оценку ЦПД проводили путем ежедневной визуализации флаконов.

Результаты. Показано, что при наибольшей концентрации ВБН происходило последовательное снижение количества клеток культуры HeLa; при двух средних концентрациях ее количество менялось волнообразно, тем не менее к 7-м суткам (188 час.) произошел полный лизис культуры под действием ВБН. Инкубация минимальной концентрации ВБН с культурой HeLa вызвала ее неполную гибель; в контрольных пробах наблюдался рост культуры, количество клеток достигало 1 100 000. Выраживание ВБН на часто применяемой в вирусологии линии СПЭВ показало выраженное цитопатическое действие при концентрации вируса 1:20, то же разведение продемонстрировало аналогичный эффект на культуре клеток HeLa.

Заключение. Таким образом, выявлен диапазон концентраций ВБН, проявляющих 100% цитопатическое действие на культуру клеток HeLa и СПЭВ, а также онколитическое действие на клеточную линию HeLa. Вместе с тем показана возможность наращивания значительных объемов ВБН на среде СПЭВ.

Влияние индуцированного гипотериоза на частоту возникновения химически индуцированных опухолей молочной железы в эксперименте

Р.И. Глушаков¹, К.А. Сулин¹, Б.Н. Котив¹, Н.И. Тапильская²
Место работы: ¹Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет МЗ РФ, Санкт-Петербург
e-mail: glushakovruslan@gmail.com

Цель. В эксперименте установить влияние медикаментозно измененного тиреоидного статуса на частоту возникновения химически индуцированных канцерогенным агентом (N-метил-N-нитрозомочевинной, МНМ) опухолей молочной железы.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проведено на 48 половозрелых лабораторных самках белых беспородных крыс (возраст 4-5 недель, масса 180–200 г). Лабораторные животные были рандомизированно распределены на 4 равные группы: 1 группа получала L-тироксин в дозе 300 мкг/100 г 1 раз в 3 суток, 2 группа получала пропилтиоурацил в дозе 5,0 мг/100 г 1 раз в 3 суток, 3 группа являлась условно эутиреоидной и являлась контролем МНМ-индуцированного канцерогенеза, 4 группа служила контролем. Субстанции вводилась внутривентрикулярно через атравматичный полипропиленовый зонд согласно графику введения.

Для индукции опухолей в первый день наблюдения однократно вводили МНМ в ткань каждой из 6 каудальных молочных желез: по 1 мг МНМ в 0,1 мл физиологического раствора. Через 32 недели всех животных забивали после усыпления парами эфира. Всех павших и забитых животных подвергали частичной аутопсии. Органы с опухолями или подозрениями на опухолевый рост фиксировали в 10% формалине, а затем по стандартной гистологической методике выполняли проводку материала.

Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 18.03.1986, 15.06.2006) и одобрена локальным этическим комитетом. Статистический анализ проводили с помощью непараметрического критерия U (Манна-Уитни).

Результаты. В результате канцерогенного воздействия МНМ в первых трех группах еще до окончания наблюдения часть лабораторных животных погибла, при этом в группе без воздействия МНМ гибель составила 8,3%, (1 крыса), явная причина гибели лабораторного животного не установлена. По завершении эксперимента (32 недели) в группах с введением МНМ зарегистрированы множественные опухоли молочной железы: 91,7% (31 макроскопическая опухоль) – в гипертиреоидной группе, 41,7% (16 макроскопических опухолей) – в гипотиреоидной группе, 66,7% (23 макроскопические опухоли) – в эутиреоидной группах (достоверность получена при сравнении гипер- и гипотиреоидных групп, $p < 0,05$).

Следует отметить, что первые визуально определяемые опухоли появились на 16-й, 19-й и 24-й неделе эксперимента в гипер-, эу- и гипотиреоидной группах соответственно.

Заключение. Таким образом, медикаментозно индуцированный гипотиреоз у лабораторных животных с МНМ-индуцированными опухолями молочной железы приводит снижению частоты развития злокачественных новообразований молочной железы.

Влияние медикаментозного гипо- и гипертиреоза на частоту возникновения химически индуцированных опухолей толстой кишки в эксперименте

К.А. Сулин¹, Р.И. Глушаков¹, Р.А. Курбанов², Б.Н. Котив¹, Н.И. Тапильская²
Место работы: ¹Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет МЗ РФ, Санкт-Петербург
e-mail: glushakovruslan@gmail.com

Цель. В эксперименте установить влияние медикаментозно измененного тиреоидного статуса (гипо- и гипертиреоза) на частоту возникновения химически индуцированных канцерогенным агентом (N-метил-N-нитрозомочевинной, МНМ) опухолей толстой кишки.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проведено на 60 половозрелых лабораторных самках белых беспородных крыс (возраст 5–6 недель, масса 180–220 г на начало эксперимента). Лабораторные животные были рандомизированно распределены на 4 равные группы: 1 группа получала L-тироксин в дозе 300 мкг/100 г 1 раз в 3 суток, 2 группа получала пропилтиоурацил в дозе 5,0 мг/100 г 1 раз в 3 суток, 3 группа являлась условно эутиреоидной и являлась контролем МНМ-индуцированного канцерогенеза, 4 группа служила контролем эксперимента. Субстанции вводились внутривентрикулярно через атравматичный полипропиленовый зонд согласно графику введения.

Для индукции опухолей толстой кишки с началом эксперимента (со 2-го дня введения препаратов) каждому лабораторному животному первых трех групп были проведены 6 интравентрикулярных инстилляций МНМ с интервалом 1 раз в 7 дней по 4 мг МНМ в 1,0 мл физиологического раствора, при этом глубина введения ректального зонда соответствовала 7–8 см. Через 30 недель всех животных забивали после усыпления парами эфира. Всех павших и забитых животных подвергали частичной аутопсии.

Органы с опухолями или подозрениями на опухолевый рост фиксировали в 10% формалине, а затем по стандартной гистологической методике выполняли проводку материала. Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 18.03.1986, 15.06.2006) и одобрена локальным этическим комитетом. Статистический анализ проводили с помощью непараметрического критерия U (Манна-Уитни).

Результаты. По завершении эксперимента (30 недель) в группах с введением МНМ зарегистрированы опухоли толстой кишки: 85,0% (28 макроскопических опухолей, в 21 случае – аденокарциномы, в 7 – случаях аденомы) – в гипертиреоидной группе, 35,0% (11 макроскопических опухолей, в 6 случаях – аденокарциномы, в 5 – случаях аденомы) – в гипотиреоидной группе, 55,0% (19 макроскопических опухолей, в 13 случаях – аденокарциномы, в 6 случаях – аденомы) – в эутиреоидной группах (достоверность получена при сравнении гипер- и гипотиреоидных групп, $p < 0,05$).

Заключение. Таким образом, медикаментозно индуцированный гипотиреоз и гипертиреоз на использованной модели индукции опухолей толстой кишки у самок крыс путем контактного воздействия МНМ на органы-мишени приводил к торможению и ускорению «естественной истории развития опухоли».

Влияние тиреоидного статуса на течение злокачественной меланомы у самок мышей линии СЗН-А в эксперименте

Р. И. Глушаков¹, К. А. Сулин¹, Б. Н. Котив¹, Н. И. Тапильская²
Место работы: ¹Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский государственный педиатрический университет МЗ РФ, Санкт-Петербург
e-mail: glushakovruslan@gmail.com

Цель. В эксперименте установить влияние медикаментозно измененного тиреоидного статуса (гипо- и гипертиреоза) на рост меланомы B16/F10 у самок мышей линии СЗН-А.

Материалы и методы. Экспериментальное исследование проведено на 60 половозрелых лабораторных самках мышей линии СЗН-А (возраст 4–6 недель, масса 18–20 г на начало эксперимента). Меланому B16/F10 из коллекции опухолевых штаммов ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН (2-й пассаж) трансплантировали лабораторным животным по стандартной методике (по 40 мг подкожно).

После трансплантации опухолевой культуры лабораторные животные были рандомизированно распределены на 3 равные группы по 20 животных в каждой: 1 группа получала L-тироксин в дозе 250 мкг/100 г 1 раз в 3 суток, 2 группа получала пропилтиоурацил в дозе 5,0 мг/100 г 1 раз в 3 суток, 3 группа являлась условно эутиреоидной.

Работа проведена в соответствии с этическими принципами, установленными Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей (Страсбург, 18.03.1986, 15.06.2006) и одобрена локальным этическим комитетом.

Для оценки течения опухолевого процесса оценивались медиана продолжительности жизни и увеличение продолжительности жизни лабораторных животных. При оценке продолжительности жизни животных последним днем жизни считался предыдущий день перед днем гибели. Статистический анализ показателей выживаемости проводили с использованием критерия Лиллиефорса, показателей медианы продолжительности жизни в группах – с помощью непараметрического критерия U (Манна-Уитни), кривых выживаемости – по тесту Манта-Кокса.

Результаты. Медианы продолжительности жизни лабораторных животных составили 29,4±2,7 (минимальная – 23 сут., максимальная – 37 сут.), 26,5±2,5 (минимальная – 18 сут., максимальная – 28 сут.) и 33,7±3,1 (минимальная – 27 сут., максимальная – 40 сут.) дней для контрольной, гипертиреоидной и гипотиреоидной группами соответственно. Отмечалось увеличение продолжительности жизни (14,6%) в гипотиреоидной группе, при этом в гипертиреоидной группе имело место снижение продолжительности жизни (– 9,8%). Достоверное изменение продолжительности жизни отмечено при сравнении гипо- и гипертиреоидных групп (p<0,05).

Заключение. Таким образом, тиреоидный статус оказывает влияние на течение злокачественной меланомы у самок мышей СЗН-А в эксперименте.

Экспериментальное изучение химиопрофилактических свойств комплекса полипренолов из хвои ели европейской *Picea abies* (L.) на модели канцерогенеза предстательной железы

Я. Г. Муразов, В. Г. Беспалов
Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
e-mail: yaroslav84@yandex.ru

Цель. Оценить антиканцерогенные эффекты комплекса полипренолов (КП) высокой степени очистки из хвои ели *Picea abies* (L.) на модели канцерогенеза предстательной железы (ПЖ) у грызунов.

Материалы и методы. Эксперимент был проведен на 82 половозрелых крысах-самцах Wistar. Индукция канцерогенеза ПЖ проводилась с использованием собственной модификации комбинированной модели с сочетанным введением канцерогена N-метил-N-нитрозомочевина и пролонгированного препарата тестостерона, которому предшествовала хирургическая кастрация животных.

Было сформировано 3 группы животных: опытная группа (n=32) – животные с экспериментальной патологией получали КП, разведенный в растительном масле; негативный контроль (n=38) – животные с патологией получали растительное масло; интактный контроль (n=12) – животные не получали никаких воздействий. Длительность эксперимента составила 56 недель. По окончании эксперимента, а также у животных в терминальном состоянии животных ПЖ и семенные пузырьки подвергались гистологической обработке с последующим анализом серийных срезов всех отделов ПЖ.

Результаты. По сравнению с группой негативного контроля, комплекс достоверно уменьшал общую частоту простатической интраэпителиальной неоплазии (ПИН) на 31,7%, множественность ПИН – на 48,4%, частоту ПИН в дорсолатеральном отделе ПЖ – на 29,2%, частоту ПИН в вентральном отделе ПЖ – на 26,4%.

По сравнению с контрольной группой, комплекс достоверно уменьшал общую частоту РПЖ на 30,2%, множественность РПЖ на крысу из группы – на 63,4%, множественность РПЖ на крысу-опухоленосителя РПЖ – на 30,6%, частоту РПЖ в дорсолатеральном отделе простаты – на 34,7%. На фоне длительного применения КП также установлен тренд к снижению частоты метастатического РПЖ на 11,7%.

Заключение. Целесообразно дальнейшее изучение КП в качестве перспективного агента для первичной, вторичной и/или третичной профилактики РПЖ.

Влияние длительной гипоксии на рост гормонозависимых клеток рака молочной железы: регуляция экспрессии BRCA1 и эстрогеновых рецепторов

Е. А. Шестакова, К. Е. Галеева, Н. О. Вихлянцева, А. М. Щербаков, Т. А. Богуш
Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва
e-mail: elenaanshestakova@mail.ru

Цель. Нарушение функционирования BRCA1 ассоциировано с развитием рака молочной железы (РМЖ) и рака яичников. В норме BRCA1 поддерживает стабильность генома, участвуя в репарации двухцепочечных разрывов в молекуле ДНК путем гомологичной рекомбинации. Гипоксия является важным фактором, поддерживающим рост солидных новообразований, и сопровождается ингибированием экспрессии гена BRCA1, обусловленным эпигенетическими механизмами.

Наблюдаемая взаиморегуляция экспрессии гена BRCA1 и гена ESR1, кодирующего эстрогеновый рецептор α (ЭРα), связана также и с координированной регуляцией экспрессии этих генов при воздействии внешних стимулов. Цель исследования – изучение влияния длительной гипоксии на экспрессию BRCA1 и ЭРα в клетках гормонозависимого РМЖ линии MCF-7.

Материалы и методы. Клетки РМЖ линии MCF-7 инкубировали в условиях длительной гипоксии (1% O₂ в течение 3, 5 и 7 суток) в среде DMEM с 10% сыворотки телят. Для количественной оценки экспрессии BRCA1 и ЭРα применялся иммунофлуоресцентный метод, ассоциированный с проточной цитфлуориметрией, антитела (АТ), специфичные к BRCA1 (SD118), ЭРα (SP-1, ab27614), вторичные АТ, конъюгированные с DyLight 650 (ab98729, ab98510), проточный цитофлуориметр Navios (Beckman Coulter), программа FlowJo и статистический метод Колмогорова-Смирнова.

Индекс экспрессии маркеров рассчитывали как произведение уровня экспрессии (доля специфически флуоресцирующих клеток относительно контроля) и интенсивности экспрессии (отношение интенсивности специфической флуоресценции клеток к показателю в контроле).

Результаты. 1. На третьи сутки инкубации в условиях гипоксии (1% O₂) не наблюдалось влияния понижения концентрации кислорода на экспрессию BRCA1 и ЭРα. 2. При воздействии гипоксических условий в течение 5 суток отмечено уменьшение индекса экспрессии BRCA1 в 1,2 раза, а для ЭРα – уменьшение показателя в 1,4 раза по сравнению с контролем (инкубация клеток при нормальном содержании O₂ (21%)). 3. При инкубации клеток в условиях гипоксии в течение 7 суток наблюдался выраженный эффект гипоксии на экспрессию BRCA1 и ЭРα: уменьшение индекса экспрессии в 1,9 и 5,9 раз, соответственно.

Заключение. В клетках гормонозависимого рака молочной железы линии MCF-7 продемонстрировано уменьшение экспрессии опухолевого супрессора BRCA1 и мишени пролиферативных стимулов, ЭРα, при воздействии длительной гипоксии (5–7 суток) с максимальным эффектом ингибирования в 1,9 и 5,9 раз соответственно. Таким образом, длительная гипоксия снижает гормональную зависимость клеток рака молочной железы и блокирует в них экспрессию одного из основных опухолевых супрессоров. Полученные данные открывают перспективы комплексного исследования экспрессии BRCA1 и ЭРα на молекулярном уровне с использованием клеток рака молочной железы линии MCF-7. Работы с клеточными культурами поддержаны грантом РФ 14-15-00362.

Полиакрилат золота – противоопухолевая активность в эксперименте

Л.А. Островская, Д.Б. Корман, А.К. Грехова, Н.В. Блюхтерова, М.М. Фомина, В.А. Рыкова, Р.Р. Гулиев, А.Н. Осипов¹, К.А. Абзаева², Ж.П. Бурмий³

Место работы: ФГБУН Институт биохимической физики имени Н.М. Эмануэля РАН, Москва; ¹ФГБУН Институт химической физики имени Н.Н. Семенова РАН, Москва; ²ФГБУН Иркутский институт химии имени А.Е. Фаворского СО РАН, Иркутск; ³ФГБУН Институт проблем технологий микроэлектроники и особо чистых материалов РАН, Черноголовка

e-mail: larros@list.ru

Цель. Задача данной работы состояла в экспериментальном изучении противоопухолевой активности и фармакокинетики препарата полиакрилата золота (аурумакрил), относящегося к новому для онкологии классу соединений – металлополиакрилатам.

Материалы и методы. Противоопухолевый эффект аурумакрила (20 мг/кг, в/б, пятикратно) оценивался *in vivo* на моделях карциномы легких Льюис, аденокарциномы Акатол

и аденокарциномы Са-755, цитотоксический эффект – *in vitro* в культуре клеток карциномы молочной железы человека MCF7. Исследование *in vitro* включало оценку выживаемости клеток при воздействии аурумакрила (0,001–1 мг/мл в течение 24 часов) в тесте с трипановым синим и изучение его влияния на кинетику клеточной пролиферации иммуноцитохимическим методом с использованием маркера клеточного деления – белка Ki-67. Доля апоптотических клеток оценивалась с помощью ДНК-связывающего флуоресцентного красителя YO-PRO. Изучение распределения аурумакрила в организме животных-опухоленосителей (карцинома легких Льюис) проводилось путем измерения содержания золота в исследуемых тканях (опухоль, плазма крови, печень, почки, легкие, селезенка, мозг) мышей на протяжении 48 часов после введения препарата (100 мг/кг, в/б) с помощью метода масс-спектрометрии с индуктивно связанной плазмой (МС-ИСП).

Результаты. Установлено, что аурумакрил ингибирует развитие солидных опухолей мышей на 70–90% по сравнению с контролем и вызывает гибель 70% клеток MCF7 (1 мг/мл, инкубация 24 часа). Запуск раннего апоптоза в опухолевых клетках наблюдается через 1 час после воздействия препарата (1 мг/мл). Кинетика пролиферации выжившей фракции опухолевых клеток под влиянием аурумакрила претерпевает значительные изменения, выражающиеся в преимущественном накоплении клеток (93%) в фазе пролиферативного покоя G0 и в значительном уменьшении доли делящихся клеток (7%), что свидетельствует об утрате клетками выжившей фракции репродуктивной способности. Установлено преимущественное накопление препарата в почках при крайне низком содержании золота в мозге и относительно равномерном распределении аурумакрила между тканями опухоли, печени, легких и селезенки.

Заключение. Значительная ростингибирующая активность аурумакрила, его высокий цитотоксический эффект, данные фармакокинетического исследования препарата свидетельствуют о целесообразности углубленного доклинического изучения противоопухолевых свойств и механизма действия полиакрилата золота.

Нейрогенная хроническая боль усиливает злокачественность меланомы и способствует раннему метастазированию через накопление факторов роста в перифокальной зоне опухоли

Е.М. Франциянц¹, О.И. Ким¹, И.М. Котиева², Ю.А. Погорелова¹, И.В. Каплиева¹, В.А. Бандовкина¹, Л.С. Козлова¹, Л.К. Третьяки¹, Л.Я. Розенко¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ²Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону
e-mail: super.gortop@ya.ru

Цель. Изучение уровня некоторых факторов роста в ткани опухоли, ее перифокальной зоне и интактной коже мышей-самок в динамике развития экспериментальной меланомы B16/F10, воспроизведенной на фоне хронической нейрогенной боли.

Материалы и методы. Работа выполнена на 64 мышах-самках C57BL/6, меланома B16/F10 воспроизведена на фоне модели хронической нейрогенной боли. Животному вводили ксила-золетилловый наркоз: за 10 минут до основного наркоза, с целью премедикации животному внутримышечно

вводили ксилазин (препарат Ксила) в дозе 0,05 мл/кг массы тела (по инструкции), затем – Золетил-50 в дозе 10 мг/100 г массы тела; в стерильных условиях выделяли седалищный нерв, накладывали на него лигатуру, ушивали рану послойно. Через 2 недели после заживления операционной раны подкожно вводили 0,5 мл взвеси опухолевых клеток мышшиной меланомы B16/F10 в физиологическом растворе в разведении 1:10. Животные: основная группа – 28 мышей, которым меланому B16/F10 воспроизводили после создания модели хронической боли, и контрольная группа – 7 мышей с воспроизведенной моделью хронической нейрогенной боли без перевивки опухоли (контроль). В группу сравнения (стандартная модель меланомы) вошли 22 мыши с перевивкой меланомы B16/F10 в тех же дозе и объеме, что и в основной группе, но без воспроизведения хронической боли. Результаты сравнивали с данными исследования кожи 7 самок интактных мышей (нормой). При стандартной перевивке опухоль появляется в 100% случаев, быстро растет и на 12–16 сутки метастазирует в легкие (60–90%), реже – в печень и селезенку. Содержание EGF, EGFR, IGF1, IGF2, FGF21 и TGF- β 1 определяли методом ИФА со стандартными тест-наборами. Статистика: программа Statistica 10 и критерий Вилкоксона.

Результаты. Хроническая боль увеличивает в коже содержание IGF1 (в 24 раза), IGF2 и EGF (в 3 раза). Через 1 неделю после перевивки меланомы на фоне хронической боли уровни всех факторов роста возрастали в перифокальной зоне меланомы: IGF1 – в 10 раз, IGF2 – в 8 раз, FGF21 – в 4 раза, TGF- β 1 и EGFR – в 2 раза, EGF – в 1,4 раза. В это же время в опухоли возрастала концентрация EGF и EGFR – в среднем в 1,8 раза, и IGF1 – в 1,4 раза. Изменения сохранялись до конца исследования, до гибели мышей через 3 недели. Результат влияния хронической боли на развитие меланомы B16/F10 относительно контрольной группы характеризовался несколькими признаками: ранний выход опухоли, двухфазный рост, раннее 100% метастазирование, в том числе – в нетрадиционные органы, сокращение сроков жизни животных.

Заключение. Хроническая боль, за счет изменения метаболического фона организма, провоцирует накопление факторов роста, особенно в перифокальной зоне меланомы, что усиливает ее злокачественность и провоцирует раннее метастазирование.

Хроническая нейрогенная боль влияет на показатели кининовой системы в коже и опухоли самок мышей при развитии меланомы B16/F10

Ю.А. Погорелова¹, О.И. Кум¹, Е.М. Франциянц¹, И.М. Котиева², И.В. Каплиева¹, В.А. Бандовкина¹, Л.С. Козлова¹, Л.К. Трепятаки¹, Л.Я. Розенко¹, И.С. Таварян¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ²Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону
e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Изучение уровня показателей калликреин-кининовой системы (ККС) в меланоме кожи и коже, не связанной с опухолью, мышей-самок в динамике роста меланомы B16/F10, воспроизведенной на фоне хронической нейрогенной боли.

Материалы и методы. Работа выполнена на самках мышей линии C57BL/6 (n=132), 8-недельного возраста, массой 24–26 г. Исследования проводились в соответствии с требованиями «Международных рекомендаций по проведению медико-биологических исследований с использованием

животных» и приказом Минздрава РФ №267. Манипуляции с животными производили в боксе. Инструменты, посуду, руки дезинфицировали общепринятым способом. Животному вводили ксила-золетилловый наркоз: за 10 минут до основного наркоза, с целью премедикации животному внутримышечно вводили ксилазин (препарат Ксила) в дозе 0,05 мл/кг массы тела (по инструкции), затем – Золетил-50 в дозе 10 мг/100 г массы тела; в стерильных условиях выделяли седалищный нерв, накладывали на него лигатуру, ушивали рану послойно. Через 2 недели после заживления операционной раны подкожно вводили 0,5 мл взвеси опухолевых клеток мышшиной меланомы B16/F10 в физиологическом растворе в разведении 1:10. Группы животных: 64 – меланома B16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли (основная), 22 – модель хронической нейрогенной боли без перевивки опухоли (контроль с болью), 27 – стандартная перевивка меланомы B16/F10 (группа сравнения), 19 самок интактных мышей (норма). Показатели ККС в цитозольной фракции кожи и опухоли определяли методами ИФА через 1, 2 и 3 недели эксперимента. Статистика: программа Statistica 10 и критерий Вилкоксона.

Результаты. После формирования хронического нейрогенного болевого синдрома (2 недели) в коже контрольных мышей возрастало количество кининогена (КГ), прекалликреина (ПК), снижалось содержание KLK-1, а KLK-14 (специфичный для кожи) не изменялся, относительно нормы ($p < 0,01$). После перевивки меланомы, с 1 по 3 неделю в коже мышей основной группы наблюдали прогрессивный расход КГ, рост ПК, KLK-1 и KLK-14 ($p < 0,01$) и затем – истощение KLK-1 ($p < 0,01$), начиная со 2 недели роста меланомы и накопление его в опухоли с максимумом в конце 3 недели ($p < 0,01$). KLK-14 достоверно возрастал в коже с 1 по 3 неделю, а в опухоли, увеличившись на 1 неделе, стабилизировался. Получены достоверные различия показателей ККС в коже и опухоли мышей всех сравниваемых групп ($p < 0,01$). Влияние хронической боли на развитие перевивной меланомы B16/F10: опухоли в коже мышей основной группы появлялись через 1 неделю после перевивки, имели двухфазный рост, 100%-е метастазирование, помимо печени и легких, в нетрадиционные органы – сердце и матку. У мышей группы сравнения опухоли появлялись через 2 недели, метастазы – через 4 недели. Средняя продолжительность жизни: в основной группе 19,17 $\pm$ 1,35 дней, в группе сравнения – 30,25 $\pm$ 1,67 дня.

Заключение. 1. Хроническая нейрогенная боль вызывает радикальную перестройку метаболизма ККС в коже интактных мышей: увеличение содержания КГ, ПК и снижение KLK-1. 2. Перевивка меланомы B16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли сохраняет рост прекалликреина в коже, но увеличивает его расход в ткани опухоли, одновременно с активацией KLK-1 (в коже вплоть до истощения) и KLK-14.

Влияние хронической боли на уровень половых гормонов, пролактина и гонадотропных гормонов в интактной и патологически измененной коже самок мышей в динамике роста злокачественной меланомы

И.В. Каплиева¹, Е.М. Франциянц¹, В.А. Бандовкина¹, И.М. Котиева², Л.К. Трепятаки¹, Ю.А. Погорелова¹, Н.Д. Черярина¹, О.И. Кум¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ²Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону
e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Изучение в эксперименте влияния хронической боли (ХБ) на уровень половых гормонов в коже, опухоли и окружающих ее тканях у самок мышей линии C57BL/6 в динамике роста перевивной меланомы B16/F10.

Материалы и методы. Самки мышей линии C57BL/6 распределены на группы: интактная (n=7), контрольная с воспроизведением модели ХБ (n=7), группа сравнения – мыши с меланомой B16/F10 (n=22), основная группа – мыши с меланомой B16/F10 ХБ. Через 1, 2 и 3 недели эксперимента в гомогенатах полученных из опухоли, перифокальной зоны (п/з) и неповрежденной кожи с помощью стандартных тест-систем методами ИФА определяли: пролактин (ПРЛ), эстрадиол (Е2), эстрон (Е1), тестостерон общей и свободной форм (Тобщ, Тсв) и прогестерона (Р4). Статистика: Statistica 6,0 (Stat-Soft, 2001).

Результаты. У мышей основной группы опухоль появлялась через 5–7 дней, средняя продолжительность жизни составляла 19,17±1,35 дней, метастазы регистрировались через 1 неделю. В группе сравнения опухоль появлялась через 10–12 дней, средняя продолжительность жизни составляла 30,3±1,68 дней, метастазы появлялись через 4 недели. В коже контрольных животных повысился уровень Е2 и Е1 в 3 раза, Р4 – в 2,1 раза, но снизилось содержание Т, Тсв и ПРЛ в 1,3; 1,8 и 4,7 раза (p<0,05) соответственно. В основной группе рост меланомы не повлиял на гормональный фон в неповрежденной коже, показатели Е2, Т, ПРЛ и Р4 оставались такими же, как и в контроле, только содержание Е1 повысилось через 1–2 недели. В коже мышей основной группы оказалось выше содержание Е2, Е1 и Р4 (p<0,05), но ниже Т, Тсв и ПРЛ (p<0,05), чем в группе сравнения на всех этапах эксперимента. В опухоли мышей основной группы, по сравнению с контролем, повысился уровень Р4 и сначала снизился, а затем, через 3 недели, повысился Е1. При этом в образцах меланомы основной группы уровень Е2 и Р4 был более чем в 2 раза выше, а пролактина – в 1,7–2,0 раза ниже, чем в группе сравнения. В п/з у мышей основной группы показатели Е2 и Т не отличались от значений в опухоли. Значимые различия касались Е1, Р4 и ПРЛ: ПРЛ в п/з был ниже, чем в опухоли, а Е1 и Р4 через 1–2 недели выше, а затем – уравнился. При этом на протяжении всего роста меланомы уровень Е2, Е1 и Р4 в п/з у мышей основной группы был выше, чем в ткани, окружающей опухоль, у мышей группы сравнения.

Заключение. ХБ вызвала в коже гормональный дисбаланс с превалированием эстрогенов и андрогенов/прогестиновой недостаточностью. В результате эндокринный фон кожи у мышей контрольной группы, оказался похожим на кожу у мышей группы сравнения с самостоятельно растущей меланомой. Перевивка меланомы B16/F10 самкам мышей с хроническим болевым синдромом, привела к резкой активации злокачественного процесса, что выразилось в раннем появлении опухоли (на 5–7 дней раньше) и в быстром метастазировании (через 1 неделю), без существенного роста объемов опухолевых узлов.

Влияние хронической нейрогенной боли на динамику уровня эндотелина-1 и компонентов NO-системы в процессе роста меланомы B16/F10

Л.К. Трепятаки¹, И.М. Котиева², Е.М. Франциянц¹, Е.И. Сурикова¹, И.В. Каплиева¹, В.А. Бандовкина¹, Ю.А. Погорелова¹, О.И. Кум¹

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

Ростов-на-Дону; ²Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону
e-mail: sunsur2000@mail.ru

Цель. Хроническая нейрогенная боль является патогенным фактором, запускающим механизмы нарушения гомеостаза. В связи с обнаружением влияния хронической боли на биологические особенности меланомы B16/F10 и на уровень проангиогенных факторов роста мы решили изучить уровень вазоактивного пептида эндотелина-1 и компонентов вазоактивной NO-системы у мышей в процессе роста перевивной меланомы B16/F10 на фоне хронической боли.

Материалы и методы. Работа выполнена на 64 мышках-самках. Животным основной группы меланому B16/F10 перевивали под кожу спины через 2 недели после перевязки седалищного нерва с обеих сторон (моделирование хронической нейрогенной боли). Содержание эндотелина-1, NOS-2, NOS-3, L-аргинина, цитруллина, общего нитрита, нитротирозина и асимметричного диметиларгинина (АДМА) определяли методом ИФА в неповрежденной опухоли коже и в ткани опухоли через 1, 2 и 3 недели после перевивки меланомы.

Результаты. При росте опухоли на фоне боли выявлено статистически значимое увеличение уровня эндотелина-1 как в коже (в среднем на 50% эндотелин 1–38 и до 2,5 раз эндотелин 1–21), так и в опухоли (в среднем на 46% эндотелин 1–38 и до 3,3 раз эндотелин 1–21) в динамике роста. При этом уровень NOS-3 в коже к 3 неделе снижался до 3,5 раз, а уровень АДМА возрастал в среднем на 53%; в опухоли выявлен стабильно повышенный уровень NO-синтаз (NOS-3 до 3,8 раз и NOS-2 до 78%), повышенный уровень АДМА на 1–2 недели роста в среднем на 43% и его снижение к 3 неделе роста на 33%.

Заключение. Обнаружены различия в динамике изученных показателей при росте опухоли на фоне хронической боли и обычном росте меланомы. Рост меланомы на фоне хронической боли на протяжении 3 недель сопровождался стабильным увеличением уровня эндотелина-1 в неповрежденной опухоли коже, при этом активность NO-системы со 2 недели роста уменьшалась, что выражалось в более низком уровне NOS и в более высоком уровне АДМА. В ткани опухоли происходило нарастание концентрации эндотелина-1 и активности NO-системы к 3 неделе роста опухоли на фоне хронической боли. Можно предположить, что хроническая боль способствует активации системы эндотелина-1 и NO-системы в опухоли. В результате формируются условия, облегчающие выживание опухолевых клеток и благоприятствующие дальнейшему развитию меланомы. Изменение уровня ингибитора АДМА в условиях роста опухоли на фоне хронической боли может свидетельствовать о более тонком контроле уровня NO, обеспечивающего повышенную инвазивность меланомы.

Влияние хронического болевого синдрома на уровень половых гормонов в сыворотке крови у самок мышей в динамике роста меланомы B16/F10

И.В. Каплиева¹, Е.М. Франциянц¹, В.А. Бандовкина¹, И.М. Котиева², Л.К. Трепятаки¹, Ю.А. Погорелова¹, Н.Д. Черярина¹, О.И. Кум¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ²Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону
e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Изучение влияния хронического болевого синдрома (ХБС) на содержание гормонов в сыворотке у самок мышей линии C57BL/6 с меланомой B16/F10.

Материалы и методы. Самки мышей линии C57BL/6 разделены на группы: интактная (n=7, норма), контрольная с воспроизведением ХБС (n=7), группа сравнения – мыши с меланомой B16/F10 (n=22), основная группа – мыши, с меланомой B16/F10 ХБС. Через 1, 2 и 3 недели эксперимента в сыворотке крови мышей с помощью стандартных тест-систем ИФА-методами определяли уровень: лютеинизирующего гормона (ЛГ), пролактина (ПРЛ), эстрадиола (Е2), эстрогена (Е1), тестостерона (Т) и прогестерона (Р4). Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica 6,0 (Stat-Soft, 2001).

Результаты. У мышей основной группы опухоль появилась через 5–7 дней, средняя продолжительность жизни составила $19,17 \pm 1,35$ дней, метастазы регистрировались через 1 неделю. В группе сравнения опухоль появилась на 5 дней позже, средняя продолжительность жизни составляла $30,3 \pm 1,68$ дней, метастазы появились через 4 недели. В крови контрольных мышей, по сравнению с интактными животными, уровень Е2, Т, Р4 и ЛГ был повышен в 1,7; 5; 7,8 и 2,9 раза соответственно ($p < 0,05$). Показатели ПРЛ и ФСГ не отличались от нормы. Коэффициент соотношения ЛГ/ФСГ превышал норму в 2,8 раза. В основной группе, по сравнению с контролем, отмечено с 1 недели прогрессивное снижение Е2, Т, ЛГ, а со 2 недели – Р4. Уровень ФСГ повысился в 1,5 раза, а ПРЛ не изменился. Резко снизился коэффициент соотношения ЛГ/ФСГ более чем в 7 раз. В крови животных группы сравнения через 1 неделю повысился уровень Е2 в 1,6 раза, Т – через 3 недели в 4 раза, Р4 – через 1-2 недели в 1,9 раза, ПРЛ более чем в 3 раза, а ЛГ и ФСГ снизились в среднем в 2 и 1,6 раза соответственно. В результате коэффициент соотношения ЛГ/ФСГ снизился в среднем в 1,7 раза.

Заключение. ХБС влиял на изменение гормонального фона у самок мышей в сторону гиперандрогении и увеличения содержания прогестерона в крови на фоне изменения соотношения тропных гормонов в сторону превалирования ЛГ. Аналогичные изменения, за исключением увеличения уровня ЛГ, установлены у мышей группы сравнения в динамике роста меланомы. Изменение гормонального фона под влиянием ХБС является одной из причин активации злокачественного процесса, заключающейся в раннем выходе опухоли, снижении продолжительности жизни и раннем метастазировании.

Влияние хронического болевого синдрома на рецепторный статус кожи у самок мышей в динамике роста меланомы B16/F10

Л.К. Трепигаи¹, Е.М. Франциянц¹, В.А. Бандовкина¹, И.В. Каплиева¹, И.М. Котиева², Ю.А. Погорелова¹, Н.Д. Черярина¹, О.И. Кум¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ²Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону
e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Исследование влияния хронического болевого синдрома на содержание рецепторов половых гормонов в коже и развивающейся в ней опухоли в динамике роста меланомы B16/F10 у самок мышей.

Материалы и методы. Работа выполнена на самках мышей линии C57BL/6. Животные были распределены на группы:

интактные (n=7), контрольная (n=7) с воспроизведением модели хронической боли (ХБ), группа сравнения со стандартной перевивкой меланомы B16/F10 (n=22) и основная группа (n=28), сочетанное развитие меланомы B16/F10 ХБ. Через 1, 2 и 3 недели эксперимента животных декапитировали. Кожу и опухоль выделяли на лед, из тканей получали 10% гомогенаты, в которых с помощью стандартных тест-систем ИФА определяли содержание рецепторов эстрогенов (ER α , ER β), прогестерона (RP4) и андрогенов (RA). Статистический анализ результатов проводили с помощью пакета Statistica 6,0 (Stat-Soft, 2001).

Результаты. В коже под влиянием ХБ (контроль) содержание ER α , ER β повысилось в 3,7 и 4 раза соответственно, а RA снизилось в 1,8 раза. Уровень RP4 не отличался от нормы. Животные группы сравнения обладали большей в 1,6 раза продолжительностью жизни и поздним выходом опухоли (в среднем на 5 дней), чем в основной группе. В коже под влиянием B16/F10 ХБ через 1–3 недели роста меланомы уровень ER α снизился в среднем в 2 раза, а ER β только со 2–3 недели в 1,5 раза. Несмотря на снижение, содержание рецепторов эстрогенов в коже мышей основной группы превышало норму. Содержание RA напротив, повысилось в среднем в 5 раз. В коже животных с самостоятельным ростом B16/F10 снизился уровень ER α более чем в 2 раза через 1–2 недели с нормализацией через 3 недели, а содержание ER β , RA и RP4 оставалось в норме. В результате у животных основной группы на всех этапах роста меланомы уровень ER α , ER β и RA в коже был выше, а RP4 – ниже, чем в группе сравнения. В опухоли основной группы уровень ER α , ER β повысился в среднем в 1,7 раза, RA – более чем в 2 раза (2–3 недели), а RP4 – в среднем в 1,8 раза. В опухолевых образцах группы сравнения содержание ER α повысилось в среднем в 4 раза, а ER β – в 2,3 раза через 2 недели и в 5,8 раз через 3 недели, RA – в среднем в 1,4 раза, а RP4 – в 2 раза. В результате в меланоме животных основной группы уровень ER был выше, а RA и RP4 не отличалось от показателей в образцах меланомы группы сравнения.

Заключение. Аномальная экспрессия рецепторов стероидных гормонов в коже у самок под влиянием ХБ является важным фактором в иницировании и развитии перевивной меланомы. В результате изменения рецепторного статуса кожи и опухоли повышается биологическая агрессивность меланомы, способствующая снижению продолжительности жизни животных, раннему выходу опухоли и раннему метастазированию.

Экспрессия маркеров апоптоза и аутофагии в перевиваемом раке почки (РА) под действием флавоноидсодержащего экстракта аврана лекарственного (*Gratiola officinalis* L.)

Н.А. Наволокин, Д.А. Мудрак, Н.В. Полуконова, А.С. Мильников, А.Б. Бучарская, Г.Н. Маслякова

Место работы: ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского» Минздрава России, Саратов
e-mail: nik-navolokin@yandex.ru

Цель. В экспериментах *in vivo* исследовать влияние флавоноидсодержащего экстракта аврана на маркер апоптоза (p53, bax, bcl-2, Fas-receptor, Fas-ligand) и аутофагии LC3b в клетках перевитого раке почки.

Материалы и методы. Использованы водные раствор экстракта аврана лекарственного, полученного нами авторским способом [Патент РФ 2482863]. В эксперименте было

использовано 30 самцов белых крыс линии Вистар, массой 150 ± 50 г, которым перевели подкожно в области лопатки по 0,5 мл 25%-й опухолевой взвеси рака почки РА. Первая и вторая группы – опытные: крысы получали экстракт аврана либо перорально, либо внутримышечно в дозе 110 мг/кг. Третью группу – сравнения составили животные с перевиваемым раком, но без воздействия. В опытных группах через 72 ч. после перевивки вводили ежедневно экстракт в течение двух недель, после чего всех животных выводили из эксперимента и производили забор образцов ткани опухоли. Применяли стандартные морфологические методы, иммуногистохимические маркеры апоптоза (p53, bax, bcl-2, Fas-рецептор, Fas-ligand) и маркер аутофагии LC3b. Использован статистический критерий Крамера-Уэлча (Т).

Результаты. В конце эксперимента индекс торможения по массе опухоли составил 71% для перорального введения и 73% для внутримышечного пути введения. При гистологическом исследовании в ткани опухоли под действием аврана наблюдали обширные зоны повреждения (некроз и апоптозные тельца). При обоих путях введения экстракта аврана отмечали высокую экспрессию маркеров апоптоза (p53, bax, CD95 (Fas/APO-1), Fas-ligand) в клетках рака почки РА и отсутствие ее в группе сравнения, что говорит о запуске апоптоза. Все описанные изменения были более выражены при внутримышечном пути введения в среднем в 1,5–2 раза. Экспрессия маркера аутофагии LC3B увеличивается при пероральном пути введения экстракта аврана. При внутримышечном введении экстракта происходит снижение выраженности экспрессии и количества клеток в состоянии аутофагии, что свидетельствует о блокировании протекторной аутофагии.

Заключение. Таким образом, под влиянием экстракта аврана отмечается выраженный патоморфоз рака почки. Наиболее эффективен внутримышечный путь введения. Противоопухолевый эффект реализуется за счет активации всех изученных путей апоптоза (p53, bax, CD95 (Fas/APO-1), Fas-ligand) и блокирования протекторной аутофагии (LC3b). Данный экстракт перспективен для создания лекарственного препарата, основным механизмом действия которого будет активация в опухолевых клетках апоптоза.

Этилметилгидроксипиридина сукцинат на фоне химиотерапии в эксперименте снижает уровень тревожности

П.И. Скопин, Ю.А. Скопина, С.В. Евстифеев, М.Т. Кулаев, А.З. Альмяшев

Место работы: ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск

e-mail: skopinpi@mail.ru

Цель. Учитывая эффективность отечественного лекарственного препарата с мембранопротекторным и антиоксидантным действием – этилметилгидроксипиридина сукцината, при неврологических и неврозоподобных расстройствах с проявлениями страха, тревоги, эмоционального напряжения, проведено экспериментальное исследование для оценки его стресспротекторной и анксиолитической эффективности при онкологической патологии в условиях противоопухолевой химиотерапии.

Материалы и методы. Проведен эксперимент на 42 белых нелинейных крысах мужского пола с перевиваемой холангиоцеллюлярной карциномой РС-1. На 14, 21 и 28 сутки после перевивки опухоли животным в/брюшинно вводили док-

сорубин в дозе 1 мг/кг, всего 3 инъекции (до суммарной дозы 3 мг/кг). Этилметилгидроксипиридина сукцинат вводили в/м каждые 48 часов в дозе 25 мг/кг с 14 по 34 сутки после перевивки опухоли. Интактную группу составили 10 животных, животным контрольной группы ($n=8$) вводился соответствующий объем физиологического раствора в/м. Целостность физиологической реакции крыс в ответ на введение исследуемого производного 3-оксипиридина оценивалась в физиологических тестах «открытого поля» (ОП) и «приподнятый крестообразный лабиринт» (ПКЛ) на 35 день после перевивки опухоли. Для каждого животного продолжительность тестов составляло 3 минуты. Статистическую обработку проводили с использованием коэффициента достоверности Стьюдента (t), изменения считали достоверными при $p < 0,05$.

Результаты. При использовании теста ОП в контрольной группе горизонтальная двигательная активность на периферии снизилась на 80% по сравнению с интактными ($p < 0,001$), вертикальная у стенки – на 76% ($p < 0,001$), полностью отсутствовала вертикальная активность в центре поля. Число актов короткого груминга в контрольной группе было на 75% меньше чем в интактной ($p < 0,001$), суммарная ориентировочно-исследовательская активность (СОИА) уменьшилась на 81,9% ($p < 0,001$). В результате химиотерапии доксорубином усилились характерные для депрессии черты поведения – еще больше угнеталась двигательная активность – спонтанная двигательная активность по сравнению с контрольной группой уменьшилась на 52,7% ($p < 0,01$), уменьшилось число актов короткого груминга на 82% ($p < 0,001$), СОИА уменьшилась на 78,2% ($p < 0,05$) к данным контрольной группы.

Применение этилметилгидроксипиридина сукцината на фоне химиотерапии доксорубином холангиоцеллюлярной карциномы крыс РС-1 приводило к снижению уровня тревожности у исследуемых животных. Наблюдалась активация горизонтальной активности в 4,4 раза на периферии ($p < 0,001$) и в центре в 2,3 раза ($p < 0,05$), по сравнению с уровнем животных, получавших монотерапию доксорубином. Усилилась вертикальная двигательная активность – на 542% ($p < 0,001$) увеличилось число стоек с упором в стенку, СОИА увеличилась в 4,7 раза ($p < 0,001$). В тесте ПКЛ животные контрольной группы больше время находились закрытых руках по сравнению с интактными. время пребывания в светлом месте, при терапии доксорубином, составило лишь $10,0 \pm 2,0$ сек, что меньше чем в контрольной группе на 60,8%. Под влиянием этилметилгидроксипиридина сукцината у исследуемых животных на 34,8% ($p < 0,05$) сократилось время пребывания в закрытых руках лабиринта, время пребывания в светлом месте увеличилось в 5,2 раза ($p < 0,05$), по сравнению с животными, получавшими только доксорубин, в 3,6 раза ($p < 0,05$) возросло количество актов груминга.

Заключение. Внутримышечное введение этилметилгидроксипиридина сукцината в дозе 25 мг/кг с 14 по 33 сутки роста опухоли на фоне химиотерапии доксорубином холангиоцеллюлярной карциномы крыс РС-1 препятствовало угнетению локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности исследуемых животных в тесте «Открытое поле» и уменьшало выраженность тревожно-фобических реакций в тесте «Приподнятый крестообразный лабиринт».

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Исследование уровня пептидил-аргинин деиминазы 4 типа в сыворотке пациенток с первичным раком молочной железы

О. С. Терешин, А. В. Важенкин, И. И. Долгушин, Т. И. Никонова, К. В. Никушкина

Место работы: ГБУЗ ЧОКЦИОИЯМ, Челябинск; НИИ иммунологии ФГБОУ ВО ЮУГМУ, Челябинск

e-mail: olegter@mail.ru

Цель. Пилотное исследование уровня пептидил-аргинин деиминазы 4 типа (PAD-4) в сыворотке крови первичных пациенток с диагнозом рак молочной железы.

Материалы и методы. Исследован уровень пептидил-аргинин деиминазы 4 типа (PAD-4) в сыворотке крови 98 первичных пациенток с диагнозом «рак молочной железы», проходивших лечение в ГБУЗ ЧОКЦИОИЯМ с января 2017 по апрель 2018 г. В качестве контроля использованы образцы сыворотки крови, взятой у 20 здоровых женщин-доноров. Забор крови производился до начала любого вида специального лечения. Средний возраст женщин в исследуемой группе – 54,2 года (31–79), в контрольной – 55,6 лет.

В исследуемой группе больше всего было пациенток со 2 стадией заболевания – 44, с 1 стадией – 29, с 3 стадией – 22, с 4 стадией – 3. Пациентки с 4 стадией получали химиотерапевтическое лечение, все остальные были радикально прооперированы, из них 15 – после завершения НАПХТ. У 41 пациентки кровь была взята повторно через 20–24 дня после операции. Исследование фермента проводилось с помощью Human PADI4 (Peptidyl arginine deiminase type IV) ELISA Kit (Wuhan Fine Biotech Co., Ltd, China) на автоматическом анализаторе ADALTISS Personal LAB (Adaltis S. r. l., Italy). Статистический анализ выполнялся с помощью IBM SPSS Statistics 19.

Результаты. Медиана уровня PAD-4 до лечения в крови больных женщин составила 9,0 (Q1=7,0; Q3=12,1) ng/ml, в крови здоровых – 1,5 (Q1=0,0; Q3=2,0) ng/ml, различие статистически значимо (тест Манна-Уитни, $U=38,500$, $p<0,001$). Медиана уровня фермента по 41 тесту после лечения составила 9,0 ng/ml. (Q1=6,9; Q3=13,1), значимых отличий с уровнем до лечения нет (критерий Уилкоксона $Z=-0,54$, $p=0,59$).

При исследовании непараметрических корреляций (тест Спирмена) уровня PAD-4 до лечения с размером опухоли, возрастом, количеством пораженных лимфоузлов, степенью злокачественности, стадией по TNM, уровнем KI-67 имелась корреляционная связь с возрастом ($r_s=0,2$; $p=0,049$). При исследовании корреляций с теми же показателями уровня PAD-4 после лечения имелась корреляционная связь со значением N в классификации TNM ($r_s=0,346$; $p=0,031$).

Заключение. Уровень пептидил-аргинин деиминазы 4 типа (PAD-4) в сыворотке крови пациенток с диагнозом «рак молочной железы» значимо выше, чем у здоровых женщин. При контрольном заборе крови через 20–24 дня после операции значимого снижения уровня фермента не происходит. Обнаружена слабая корреляционная связь уровня PAD-4 до лечения с возрастом пациенток и уровня PAD-4 после лечения со значением N классификации TNM. Значение фермента PAD-4 в возникновении и течении рака молочной железы требуют изучения».

Альтернативный способ для одноступенчатой реконструкции у больных с диагнозом рак молочной железы

А. Е. Орлов, М. О. Воздвиженский, В. Н. Савельев, М. В. Ткачев

Место работы: ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара

e-mail: m9277477577@mail.ru

Цель. Оценить результаты нового способа реконструкции у больных с диагнозом рак молочной железы.

Задачи исследования – определить частоту и предикторы возникновения послеоперационных осложнений при использовании заявленного способа реконструкции. Оценить показатели качества жизни у пациентов при использовании заявленного способа реконструкции.

Материалы и методы. В исследование включено 23 женщин, которым была проведена одномоментная реконструкция. Характеристика пациентов: средний возраст составил $46,8 \pm 9,6$ лет; распределение по стадиям заболевания: I стадия – 5 (21,73%), IIa стадия – 10 (43,48%), IIb стадия – 8 (34,73%). Неоадьювантное лечение больным не проводилось. Химиотерапия в адьювантном режиме проведена 14 (60,87%) больным, лучевая терапия – 7 (30,43%), гормонотерапия – 16 (69,57%). Медиана послеоперационных наблюдений – 17 месяцев.

Способ осуществляется следующим образом. Производят дооперационную разметку пациентки. Эндотрахеальный наркоз. Дважды обрабатывают операционное поле антисептиками. Выполняется Г-образный кожный разрез на границе верхних квадрантов молочной железы скальпелем, проводят подкожную мастэктомию с сохранением сосково-ареолярного комплекса и регионарную лимфодиссекцию. Выполняют отсечение большой грудной мышцы по нижнему и медиальному контуру, производят дренирование подмышечной области и зоны нахождения эндопротеза двумя гибкими силиконовыми дренажами. Изменяют положение операционного стола таким образом, чтобы больная находилась под углом 45–60 градусов от горизонтали (присаживая пациентку).

Осуществляют пластику молочной железы с помощью эндопротеза, эндопротез помещают в кожный чехол. Нижний и медиальный контур большой грудной мышцы фиксируют узловыми швами к подкожной клетчатке нижнего края послеоперационной раны, для расположения послеоперационного рубца на большой грудной мышце. Послойно ушивают клетчатку и кожу.

Технический результат данного способа реконструкции заключается в том, что данный способ способствует снижению частоты послеоперационных осложнений, длительности операции, повышению лечебно-эстетической эффективности реконструкции, позволяет добиться статической и динамической симметрии при большом объеме молочной железы с птозом 3–4 степени, применять эндопротезы 300 мл и более, обеспечивает полное прилегание эндопротеза к окружающим тканям.

Нами получен патент на изобретение по заявленному способу (Регистрационный номер 2654583, от 21.05.2018).

Результаты. Частота послеоперационных осложнений в группе исследования составило 17,39%, частичный некроз лоскута – в 2 случаях (8,7%), нагноение послеоперационные раны – 1 (4,35%), миграция протеза – в 1 (4,35%). Данные осложнения не привели к потере импланта. К предикторам развития послеоперационных осложнений при данном способе реконструкции относятся курение и высокий индекс

массы тела. Используя данную технику, удалось избежать второго этапа хирургического лечения и сократить время операции до $103 \pm 18,3$ мин., при этом среднее пребывание данной группы пациентов в стационаре составило 14 дней.

Заключение. Одноэтапная реконструкция молочных желез с использованием новой техники позволяет с минимальным процентом послеоперационных осложнений добиться высоких показателей качества жизни.

Особенности клиники и инструментальной диагностики рака молочной железы у мужчин

И. П. Мошуров¹, Н. С. Воротынцева², М. С. Ганзя³

Место работы: ¹Кафедра онкологии ИДПО Воронежского государственного медицинского университета, Воронеж; ²Кафедра лучевой диагностики и терапии Курского государственного медицинского университета, Курск; ³Рентгенологическое отделение Воронежского областного клинического онкологического диспансера, Воронеж
e-mail: ganzya.mikhail@mail.ru

Цель. Определение особенностей клинических проявлений и инструментальной диагностики рака молочной железы у мужчин.

Материалы и методы. Представлены результаты клинических, рентгенологических и морфологических исследований 37 мужчин с раком молочной железы, проходивших обследование и лечение в Воронежском областном онкологическом диспансере в период с 2010 по 2017 г.

Результаты. Наиболее опасной патологией мужской молочной железы является рак (РМЖ). По данным отдела статистики Воронежского областного клинического онкологического диспансера, заболеваемость данной патологией в Воронежской области за период 2010–2017 гг. составила 1,3 случаев в год на 100 тыс. мужского населения старше 50 лет. В отличие от женщин, у которых пик заболеваемости раком молочной железы приходится на возрастную группу 45–60 лет, у мужчин данное заболевание развивается в более позднем возрасте. Возраст обследованных нами пациентов, находился в пределах от 50 до 90 лет, средний – $67,4 \pm 11,5$ лет. Левосторонняя и правосторонняя локализация процесса встречались с одинаковой частотой – 19 и 18 случаев соответственно.

Преобладающей морфологической формой был инфильтрирующий протоковый рак – 29 (78,4%) случаев. Также встречались инфильтрирующий дольковый рак, муцинозная карцинома, плеоморфная карцинома, нейроэндокринная карцинома молочной железы, инфильтрирующий протоковый рак в кисте, рак Педжета. В отличие от женщин, у мужчин дольковый рак является редкой патологией, что связано с особенностями развития мужской молочной железы. На ранних стадиях (I–II стадии) заболевание было выявлено только 11 (29,7%) пациентов, 24 (64,9%) пациента на момент установления диагноза имели метастазы в регионарных лимфатических узлах, что является неблагоприятным прогностическим фактором, а у 5 (13,5%) пациентов заболевание выявлено на стадии генерализации.

Такие низкие показатели, несмотря на визуальную локализацию опухоли, могут быть связаны со многими факторами, в том числе с недостаточной осведомленностью врачей и пациентов о возможности развития раковой опухоли в молочной железе у мужчины, недостаточном внимании к состоянию молочных желез и гормонального статуса мужчин в возрасте старше пятидесяти лет, неверном истолковании результатов проведенного ультразвукового и (или) рентгенологического

исследования. Однако существуют и объективные причины, определяющие быстрое развитие РМЖ у мужчин. Так в нашем исследовании у 23 (62,7%) пациентов опухоль располагалась в ретроареолярной области, что определяет быстрое ее прорастание в кожу ареолы и соответственно увеличивает стадию заболевания. Также быстрому распространению опухоли на кожу и большую грудную мышцу способствует небольшой объем молочной железы у мужчин.

Активная работа грудных мышц ведет к более быстрому распространению заболевания на аксиллярные лимфатические узлы. В тоже время при одинаковой стадии заболевания прогноз у мужчин и у женщин примерно совпадает. Дифференцировать РМЖ у мужчин приходится, прежде всего, с гинекомастией, а также более редкими заболеваниями мужской молочной железы, такими как липома, эпидермальная киста, диабетическая мастопатия, аденома, миофибробластома, лейомиома, киста и фиброаденома.

Наилучшие показатели информативности при изучении молочной железы мужчин методами лучевой диагностики имеет комплекс методов, включающий маммографию и УЗИ. РКТ грудной клетки позволяет лучше визуализировать опухоль на фоне выраженной гинекомастии, оценить состояние кожи и ареолы, грудные мышцы, регионарные и внутригрудные лимфатические узлы, а также состояние легких, органов средостения и костных структур на уровне исследования. ПЭТ с ¹⁸-ФДГ позволяет выявить отдаленное метастазирование. Завершающим этапом диагностики РМЖ является выполнение биопсии с последующим морфологическим и иммуногистохимическим исследованием с определением экспрессии рецепторов эстрогена, прогестерона, Her2-neu, индекса пролиферативной активности Ki-67.

Заключение. 1. Несмотря на визуальную локализацию заболевания, по-прежнему высоким остается процент обнаружения рака молочной железы у мужчин в запущенной форме. 2. Осведомленность маммологов, онкологов, андрологов, врачей первичного звена, врачей лучевой диагностики о возможности развития рака молочной железы у мужчин и знание симптомов данного заболевания имеет решающее значение для выявления злокачественного новообразования на ранних стадиях развития и, как следствие, более успешного лечения и благоприятного прогноза.

Возможно ли органосохраняющее лечение при раке Педжета молочной железы?

Е. А. Никитина, М. И. Нечушкин, А. В. Триголосов

Место работы: Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва
e-mail: katuwa689@yandex.ru

Цель. Оценить возможность выполнения органосохраняющих операций (ОСО) при раке Педжета молочной железы (РПМЖ), а также определить оптимальные условия для их проведения.

Материалы и методы. Данные для анализа представляли собой ретроспективные наблюдения за 44 больными РП, получивших лечение на базе отделения радиохирургии РОНЦ им. Н. Н. Блохина в период с 1994 по 2016 гг. Все пациенты были распределены по трем подгруппам, исходя из патофизиологических механизмов: Педжет с поражением только сосково-ареолярного комплекса (группа РП) – 18,2% (8 из 44), рак Педжета с наличием внутрипротокового компо-

нента (группа РП ВПК) – 15,9% (7 из 41), и в сочетании с узловой формой инфильтративно-протокового рака молочной железы (РПИПР) – 56,8% (29 из 44). Во всех трех группах были выполнены 2 вида хирургического вмешательства: радикальная резекция в 47,7% (21 из 44) и радикальная мастэктомия в 52,3% (23 из 44), статистически значимых различий между оперативным лечением выявлено не было ($p=0,183$).

Результаты. Проанализированы данные всех 44 пациенток. Возраст пациенток варьировал от 30 до 89 лет (медиана возраста составила 56,5 лет). В группе с органосохраняющим лечением смерть от данного заболевания наступила у 2 пациенток (9,5%), в группе мастэктомии – у 3 больных (13,0%). Медиана выживаемости составила 70 месяцев (ИР 2–206 месяцев). Прогрессирование основного заболевания было выявлено в группе РР у 9 человек (42,9%), в группе РМЭ – у 5 человек (21,7%) ($p=0,197$). Среди них местный рецидив при ОСО был диагностирован у 6 пациенток (66,7%), а при РМЭ – у 3 больных ($p=0,272$). Прогрессирование за счет отдаленного метастазирования было выявлено в группе РР у 3 больных и у 2 пациенток в группе РМЭ ($p=0,658$). При чистом раке Педжета общая и безрецидивная выживаемость в обеих группах составила 100% ($p=0,825$), при этом не наблюдалось случаев поражения регионарных лимфатических узлов.

Заключение. Органосохраняющее лечение при раке Педжета молочной железы возможно выполнять, и оно является разумной альтернативой радикальной мастэктомии, не уступающее ей в радикализме. Однако недооценка возможности сочетания этого заболевания с инвазивным раком молочной железы может привести к неадекватному лечению. Поэтому полнота предоперационной диагностики является ключевым моментом в формировании лечебной тактики у больных раком Педжета молочной железы.

Эпигенетика рака молочной железы: комплексный анализ статуса метилирования генов белков внеклеточного матрикса и трансмембранных рецепторов

О.А. Симонова¹, Е.Б. Кузнецова^{1,2}, А.С. Танас^{1,3}, В.В. Руденко¹, Е.В. Поддубская⁴, Т.В. Кекеева¹, Р.А. Керимов⁴, И.Д. Троценко⁵, О.В. Бабенко¹, Д.В. Залетаев^{1,2,3}, В.В. Стрельников^{1,3}

Место работы: ¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва; ²Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова, Москва; ³Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва; ⁴ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; ⁵Российский университет дружбы народов, Москва
e-mail: simonova_o.a@mail.ru

Цель. Определение статуса метилирования промоторных регионов генов субъединиц ламининов (LAMA1, LAMA2, LAMA3A, LAMA3B, LAMA4, LAMA5, LAMB1, LAMB2, LAMB3, LAMC1, LAMC2, LAMC3), 8 интегринов (ITGA1, ITGA2, ITGA3, ITGA4, ITGA6, ITGA7, ITGA9, ITGB1), нидогенов (NID1, NID2), 2 генов кадгеринов (CDH2, CDH3), дистрогликана DAG1, 11 генов матриксных металлопротеиназ (MMP2, MMP11, MMP14, MMP15, MMP16, MMP17, MMP21, MMP23B, MMP24, MMP25, MMP28) и 4 генов тканевых ингибиторов матриксных металлопротеиназ (TIMP1, TIMP2, TIMP3, TIMP4) для выявления потенциальных маркеров канцерогенеза.

Материалы и методы. Материалом исследования послужили 206 парных образцов опухоли и условно нормальной ткани молочной железы, а также 6 аутопсийных образцов нор-

мальной молочной железы и 6 клеточных линий рака молочной железы (РМЖ). Основным методом работы являлась МЧ-ПЦР с последующей верификацией полученных данных при помощи бисульфитного секвенирования.

Результаты. Промоторные регионы генов LAMA1, LAMA2, LAMB1, LAMC1, NID1, NID2, ITGA1, ITGA4, ITGA7, ITGA9, CDH2, CDH3, MMP2, MMP23B, MMP24, MMP25, MMP28 могут подвергаться аномальному метилированию при раке молочной железы с частотами от 3,4 до 41,5%. Метилирования данных регионов в аутопсийных образцах молочной железы выявлено не было. Статистический анализ позволил установить, что метилированный статус промоторных областей генов LAMA2, LAMB1, ITGA4, ITGA9, NID1, CDH3, MMP23B ассоциирован с рядом клинико-морфологических характеристик опухолей. Последующий анализ с включение дополнительных данных продемонстрировал, что метилированное состояние промоторов 15 генов LAMA1, LAMA2, LAMB1, NID1, NID2, ITGA1, ITGA4, ITGA7, ITGA9, CDH2, CDH3, MMP2, MMP24, MMP25, MMP28 ассоциировано с гиперметилированным подтипом РМЖ. Основываясь на полученных данных нами была сформирована система из 15 маркеров для определения гипо- и гиперметилированного подтипов РМЖ с чувствительностью и специфичностью равными 0,79 и 0,78 соответственно; AUC=0,83. Кроме того, нами выявлено, что промоторные регионы генов LAMA3A, LAMB2, LAMB3, LAMC2, MMP14, MMP21, TIMP1, TIMP4 конститутивно метилированы в ткани молочной железы.

Заключение. Компоненты базальной мембраны и трансмембранные клеточные рецепторы играют фундаментальную роль в организации структуры ткани и надлежащем межклеточном взаимодействии. В процессе развития опухоли происходит нарушение сигнальной трансдукции, тканевой организации и процессов клеточной миграции. Изменение экспрессии белков матрикса и клеточных рецепторов было зафиксировано в опухолях различного типа, однако причины, лежащие в основе данных событий, остаются малоизученными. Одним из механизмов запуска злокачественного процесса является инактивация генов-супрессоров опухолевого роста. Подобным инактивирующим событием может служить аномальное метилирование CpG-островков в промоторных областях генов-супрессоров. Нами проведено комплексное исследование статуса метилирования генов белков экстрацеллюлярного матрикса и трансмембранных молекул. Установлена группа из 17 генов (LAMA1, LAMA2, LAMB1, LAMC1, NID1, NID2, ITGA1, ITGA4, ITGA7, ITGA9, CDH2, CDH3, MMP2, MMP23B, MMP24, MMP25, MMP28), подвергающихся аномальному метилированию при раке молочной железы. Интересно, что метилирование 15 из них ассоциировано с гиперметилированным подтипом РМЖ. Таким образом, эпигенетическое поведение промоторов генов белков внеклеточного матрикса и их рецепторов в целом воспроизводит поведение промоторов тысяч разнообразных генов, разделяющее образцы РМЖ на два основных эпигенетических подтипа: аномально гиперметилированный и низкометилированный.

Особенности диагностики добро- и злокачественных заболеваний молочной железы на фоне воспаления

А.Д. Шестопалова

Место работы: ГОУ ВПО «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького», Донецк
e-mail: ntiy_work@mail.ru

Цель. Анализ результатов диагностики злокачественных и доброкачественных заболеваний молочной железы (ДЗМЖ) на фоне воспаления.

Материалы и методы. Ретроспективный анализ комплексной диагностики у 430 женщин с воспалительными изменениями груди в возрасте от 18 до 82 лет. Выполняли рентгеновскую маммографию (РМГ) в краниокаудальной и медиалатеральной проекциях. УЗИ проводили сканерами с линейными датчиками с частотой от 7,5 до 14 МГц. Изучали локальный кровоток путем цветного доплеровского картирования. Результаты РМГ и УЗИ анализировали по категориям BIRADS. Морфологический материал получали путем трепан-биопсии.

Результаты. Локализация процесса справа выявлена у 46% женщин, слева – у 53%, двусторонняя – у 1%. При осмотре и пальпации воспалительные изменения МЖ обнаружены у 223 женщин. Согласно BIRADS, рентгенологические находки (n=85) были распределены: B0 – 19,3%, B1 – 21,7%, B2 – 12%, B3 – 17,1%, B4 – 17,9%, B5 – 12%. Ложноположительные результаты составили 8 случаев выраженного локального склероза стромы, рентгенографически имитировавшего раковые узлы, а ложноотрицательные – 2, обусловленных острым воспалением, которое маскировало раковый процесс. УЗИ выявило узловые (56,6%) и диффузные (43,4%) изменения груди. Для узловых форм рака МЖ (РМЖ) были присущи пониженная эхогенность, неправильная форма, нечеткие границы и неоднородная внутренняя структура. Дополнительными дифференциальными признаками были флотация внутреннего содержимого (53 кисты и абсцессов) и интранодулярная васкуляризация (18 случаев РМЖ). Симптом «мостовой» наблюдали в 15% случаев.

Протоки и их патологию удалось визуализировать у 43% женщин. Диаметр протоков составлял от 0,1 до 1,3 см. Внутрипротоковые образования обнаружены в 4 случаях, дуктэктазия при гнойном галактофорите – в 48. В результате УЗИ относительно РМЖ установлен 1 ложноположительный результат из-за хронического воспаления с формированием абсцесса и 4 ложноотрицательных, которые были представлены диффузным отеком и протоковой карциномой малых размеров. Цитологический диагноз РМЖ установлен в 22 случаях, патогистологический диагноз подтверждено в 24 (5,7%) случаях. Признаки эпителиально-мезенхимальной трансформации присутствовали как в паренхиме, так и в строме опухолей. Воспалительная клеточная инфильтрация была заметной только на периферии. Состав инфильтрата был смешанным, преимущественно лимфоцитозитарным, с примесью плазмочитов и полиморфноядерных лейкоцитов.

Заключение. РМЖ на фоне воспалительных изменений груди встречался у 5,7% женщин. Клинические проявления у этой группы больных не являлись специфическими, а точность маммографического и ультразвукового методов диагностики РМЖ на фоне воспаления составила 87 и 88%. Относительно псевдоотрицательных результатов, маммография преобладает над ультразвуком в случаях острого воспаления. Морфологическая верификация ДЗМЖ является обязательным этапом комплексной диагностики и проводится путем трепан-биопсии с предварительным цитологическим исследованием мазков-отпечатков, а затем и с гистологическим анализом биоптатов.

Дезэскалация трастузумаба в адъювантном режиме, данные промежуточного анализа

Т.А. Санникова, О.А. Орлов

Место работы: ГБУЗ ПК ПКОД, Пермь

e-mail: doctoron@mail.ru

Цель. Оценить эффективность адъювантной терапии стандартного курса трастузумаба и короткого курса (4 введения

согласно рекомендациям RUSSCO), выявить группу, у которой дезэскалация длительности терапии трастузумабом может быть оправдана.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ амбулаторных карт пациенток, в анализ были включены 274 пациентки, все они разделены на три группы: 1 группа получала трастузумаб в течение года – 76 человек, 2 группа получила 4 введения трастузумаба – 83 человека, 3 группа – группа контроля, не получавшая трастузумаба, – 115 человек, медиана наблюдения составила 50 месяцев. В каждой группе пациенты были разделены еще на две группы фактором риска явилось поражение регионарных лимфатических узлов.

Результаты. Медиана общей выживаемости не была достигнута ни в одной группе, медиана безрецидивной выживаемости была достигнута только в группе контроля и составила 32 месяца. При сравнении данных общей и безрецидивной выживаемости в группе одногодичного введения и четырехкратного введения не было выявлено статистически достоверной разницы. Однако при подгрупповом анализе: в группе пациенток без поражения регионарных лимфатических узлов нет статистически значимой разницы в общей и безрецидивной выживаемости. В группе пациенток с поражением лимфатических узлов медиана общей выживаемости не достигнута, медиана безрецидивной выживаемости достигнута в группе контроля и составляет 23 месяца, пациенты с поражением лимфоузлов будут иметь преимущество от одногодичного введения.

Заключение. Оптимальным остается проведение адъювантной терапии трастузумабом в течение года в общей популяции пациентов, пациентки без поражения регионарных лимфоузлов могут получить фармакоэкономическое и клиническое преимущество от короткого курса трастузумаба.

Исследование эффективности моделей скрининга рака молочной железы на базе пилотного проекта скрининга РМЖ в г. Москве

И.А. Пятницкий, Н.Н. Ветшева, А.В. Владзимирский, С.П. Морозов

Место работы: ГБУЗ «Научно-практический центр медицинской радиологии ДЗМ», Москва

e-mail: pyatnitskiy@npsmr.ru

Цель. Исследование эффективности и целесообразности различных моделей скрининга рака молочной железы (РМЖ) и внедрения мультимодального подхода с точки зрения повышения показателей ранней выявляемости РМЖ, качества и скорости обследования, оптимизации маршрутизации пациентов на примере программы скрининга РМЖ в г. Москве.

Материалы и методы. Промежуточный сравнительный анализ эффективности моделей произведен на выборке 8477 женщин. В тестируемую группу риска входят женщины в возрасте 50–69 лет, без симптомов заболевания молочных желез, признаков поражений кожных покровов молочных желез и пальпируемых новообразований, с отсутствием рака молочной железы в анамнезе, метастатических поражений молочной железы при других онкологических заболеваниях, прошедшие маммографию в двух проекциях более двух лет назад. В рамках пилотного проекта «Скрининг рака молочной железы с помощью маммографии» проведен промежуточный сравнительный анализ клинической эффективности двух моделей на базе девяти медицинских организаций.

Модель №1 – скрининговая маммография и расшифровка маммограмм (первое чтение) на базе городской поликлиники (первый этап) с последующим мультимодальным подходом

на базе маммологического центра (второй этап): расшифровка маммограмм (второе чтение), прицельная маммография, УЗИ и биопсия. Модель №2 – мультимодальный подход на базе диагностического клинического центра или поликлиники: проведение скрининговой маммографии (двойная расшифровка маммограмм), УЗИ и биопсии.

Результаты. За 2,5 месяца с момента запуска пилотного проекта «Скрининг рака молочной железы с помощью маммографии» в г. Москве было выполнено 8 477 скрининговых маммографий. По результатам маммографии дообследование в необходимом объеме было проведено 927 пациентам. Среди них было выявлено 27 злокачественных новообразований молочной железы. На текущий момент реализации проекта наиболее высокие результаты были продемонстрированы медицинскими организациями, работающими по модели №2 – проведение в одном месте скрининговой маммографии и комплексного дообследования мультимодальными специалистами (врачи-рентгенологи).

В одной из данных организаций было выявлено и верифицировано 21 РМЖ. В рамках модели №1 значительное количество пациентов, направленных на 2 этап для проведения дообследования, выпали из определенной схемы маршрутизации, что сказалось на показателях выявляемости РМЖ. Кроме того, в организациях первого этапа фиксируется значительный процент гипердиагностики, процент направления на дообследование в некоторых поликлиниках достигает 30%.

Заключение. Организация популяционной программы скрининга РМЖ требует четкой отлаженной маршрутизации пациентов между этапами. Необходим максимальный контроль за пациентами, направленными на дообследование. Ожидаемо, что модель проведения скрининговой маммографии и комплексного дообследования мультимодальными специалистами (модель №2) в одном месте демонстрирует лучшие результаты с точки зрения качества и скорости обследования. Однако, непрерывное обучение специалистов, принимающих участие в скрининге, и внедрение качественного контроля за маршрутизацией пациентов должно повысить показатели клинической эффективности модели №1 с достижением целевых показателей скрининга.

Активация сигнальных путей WNT, Hedgehog и NOTCH в иммуногистохимических подтипах рака молочной железы с высоким и низким содержанием опухолевых стволовых клеток

А.А. Бриллиант¹, Ю.М. Бриллиант¹, С.В. Сазонов^{1,2}

Место работы: ¹ГБУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург; ²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург

e-mail: alex_brilliant@mail.ru

Цель. Перспективным направлением в исследовании рака молочной железы считается изучение опухолевых стволовых клеток. Такие клетки обладают неограниченной пролиферативной активностью и высоким опухолевым потенциалом. Для опухолевых клеток характерна активация трех основных сигнальных путей – WNT, Hedgehog и NOTCH, которая приводит к увеличению агрессивности опухоли, а также ее резистентности к химиотерапии. Целью нашего исследования стало изучение указанных сигнальных путей в опухолях с высоким и низким содержанием опухолевых стволовых клеток.

Материалы и методы. В работе использовался материал 219 случаев инвазивного долькового рака молочной железы. Исследование проводилось при помощи иммуногистохимического метода. Для определения стволовых клеток в опухолевой популяции исследовали наличие белка ALDH1A1 в клетках опухоли. Также определялась активность сигнальных путей WNT, Notch, Hedgehog. Во всех случаях также были исследованы Estrogen receptor, Progesterone receptor, HER-2/neu рецепторы, а также экспрессия белка Ki-67.

Результаты. В случаях с высоким содержанием стволовых опухолевых клеток активация сигнальных путей WNT и Notch с равной вероятностью (11%) выявлена в случаях трижды негативного подтипа (ТНП), а также в случаях гормон-рецептор негативного (ГРН) HER подтипа (WNT – 25%, Notch – 36%). В случаях гормон-рецептор позитивного (ГРП) HER подтипа обнаружена активация только сигнального пути NOTCH. Не выявлено случаев активации сигнального пути Hedgehog. В случаях рака молочной железы с низким содержанием опухолевых стволовых клеток в клетках опухоли ТНП активируются сигнальные пути WNT, Notch и Hedgehog (33, 25 и 14% соответственно). В группе опухолей ГРН HER подтипа отмечена активация сигнального пути Hedgehog в 7%. В клетках опухолей ГРП HER подтипа активируются сигнальные пути WNT, Notch и Hedgehog (43, 50 и 19% исследуемых случаев соответственно). Для опухолей Люминального А и Люминального В подтипов не получено статистически достоверных данных.

Заключение. Активация сигнальных путей WNT, NOTCH и Hedgehog происходит в разных иммуногистохимических подтипах ALDH1A1-негативных случаев рака молочной железы. При этом сигнальный путь Hedgehog характерен только для опухолевых клеток ГРН HER подтипа. В опухолях ALDH1A1-позитивных случаев рака молочной железы сигнальный путь NOTCH активируется в опухолевых клетках разных подтипов, сигнальный путь WNT характерен для опухолевых клеток ТНП и ГРН HER иммуногистохимических подтипов, в то время как активация сигнального пути Hedgehog не выявлена ни в одном случае.

Реконструктивно-пластические операции у больных раком молочной железы в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере

А.Е. Орлов, М.О. Воздвиженский, С.В. Козлов, О.И. Каганов, В.Н. Савельев, М.В. Ткачев

Место работы: ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара

e-mail: m9277477577@mail.ru

Цель. Провести сравнительный анализ результатов реконструктивно-пластических операций (РПО) у больных РМЖ в условиях Самарского областного клинического онкологического диспансера.

Материалы и методы. Прослежены результаты РПО, выполненных 32 больным с диагнозом РМЖ I-II стадией период с 2014 по 2017 г. Возраст пациентов – 44,5±7,48 лет. При РПО собственными тканями использовался кожно-мышечный лоскут. При РПО аллотрансплантатами применялись экспандеры, силиконовые имплантаты.

Результаты. РПО с использованием экспандеров\имплантатов выполнены 29 (90,63) больным, с помощью собственных тканей – 3 (9,37%). При одномоментной мастэктомии и реконструкции дислокация эндопротеза

наблюдалась у 4 пациентов (12,5%). При первичной реконструкции дислокация и протрузия эндопротеза возникли у 2 больных (6,25%), инфекционно-воспалительных процессов не наблюдалось. У больных после РПО в течение 3 лет местных рецидивов не было. Наилучшие эстетические результаты получены при РПО собственными тканями, что не требовало контрлатеральной маммопластики и после подкожной мастэктомии с сохранением сосково-ареолярного комплекса.

Заключение. Проведение РПО у больных с диагнозом РМЖ не влияет на частоту местного рецидива. Частота послеоперационных осложнений при выполнении одномоментных РПО с использованием аллотрансплантатов выше по сравнению с отсроченными. Наилучшие эстетические результаты при одномоментной РПО аллотрансплантатами достигнуты после подкожной мастэктомии. При РПО собственными тканями получены отличные эстетические результаты при отсутствии послеоперационных осложнений.

Факторы развития лимфедемы у больных с диагнозом РМЖ после хирургического лечения

А.Е. Орлов, М.О. Воздвиженский, С.В. Козлов, О.И. Каганов, В.Н. Савельев, М.В. Ткачев

Место работы: ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара
e-mail: m9277477577@mail.ru

Цель. Определение факторов развития лимфедемы у больных с диагнозом РМЖ после хирургического лечения.

Материалы и методы. В исследование включены 115 пациентов с диагнозом РМЖ, проходивших лечение в ГБУЗ СОКОД в период 2014–2017 гг. Из них 45 больным были выполнены органосохраняющие операции (ОСО), а 70 больным – радикальная мастэктомия по Маддену (РМЭ). Всем больным произведена подмышечная и подключичная лимфодиссекция. В качестве вероятных факторов риска развития лимфедемы нами рассмотрены: возраст, индекс массы тела, показатели Т и N, лучевая терапия, химиотерапия и объем операции. Индекс вычислялся по формуле: масса (кг)/рост. Степень нарушения жизнедеятельности больных, обусловленная ограничением функции верхней конечности на оперированной стороне, оценивалась 100-балльной шкалой-опросником DASH. Статистическая обработка проводилась компьютерной программой Statistica 10.0.

Результаты. К моменту осмотра, лимфедема той или иной степени была развита у 27,8% больных. На развитие отека не влияли возраст больных, показатели Т и N. Статистический анализ показал, что независимыми прогностическими признаками для развития лимфедемы могут служить проведенная лучевая терапия ($p=0,053$) и индекс массы тела выше 25 ($p=0,061$). Проведенный однофакторный дисперсионный анализ показал, что после РМЭ снижение трудоспособности вследствие ограничения подвижности верхней конечности на стороне операции более выражено, чем после ОСО ($p=0,074$).

Заключение. Высокий индекс массы тела больной, послеоперационная лучевая терапия и РМЭ повышают риск развития лимфедемы верхней конечности на стороне операции, ограничивают функцию конечности и снижают качество жизни больных. Выполнение ОСО приводит к статистически значимому снижению развитию лимфедемы у больных с диагнозом РМЖ.

Распространенность и характеристика сердечно-сосудистых заболеваний и факторов сердечно-сосудистого риска среди женщин с первичным раком молочных желез

И.В. Друк¹, И.М. Радюкова², А.Р. Ибрагимова¹, М.Р. Ибрагимова¹

Место работы: ¹ФГБОУ ВО «Омский государственный медицинский университет» Минздрава России, Омск; ²БУЗОО «Клинический онкологический диспансер», Омск
e-mail: imulaim@mail.ru

Цель. Охарактеризовать сердечно-сосудистую патологию и ФР ССЗ среди женщин с первичным РМЖ.

Материалы и методы. В исследование были включены 136 пациенток с РМЖ, поступивших в химиотерапевтическое отделение БУЗОО КОД. Медиана возраста составила 57 лет (49; 63), в возрасте до 45 лет было 14,7% пациенток. Оценивали статус курения, анамнез ССЗ, антропометрические данные, показатели углеводного и липидного обменов, функции почек, показатели ЭКГ, ЭхоКГ, риск по шкале SCORE.

Результаты. ССЗ в анамнезе имели 93 пациентки (медиана возраста – 60 лет (55;65)). Наиболее частым ССЗ была артериальная гипертензия (АГ) ($n=93$): 1 стадии – у 14 женщин, 2 стадии – у 58, 3 стадии – у 21 пациентки; целевое АД было достигнуто у 62 женщин; признаки гипертрофии левого желудочка определялись у 8 пациенток. ИБС страдали 24 пациентки (во всех случаях – в сочетании с АГ): I–II ФК – 23/24, ФК IV – 1/24. У 47 больных имелись признаки ХСН с сохраненной фракцией выброса: I–II ФК – 45/47, III ФК – 2/47. Медиана рСКФ составила 57,7 мл/мин/1,73 м² (51,5; 68,8).

У 44 пациенток имелась ХБП стадий С2–С6. Часть пациенток (15/93) имели сахарный диабет, из которых только 9 человек получали терапию. Треть пациенток имела избыточную массу тела (30/93), треть – ожирение (21/93 – 1 степени, 11/93 – 3 степени). Более половины пациенток (62/93) получали терапию по поводу ССЗ (иАПФ/БРА, бета-блокаторы, диуретики, антагонисты кальция) в виде моно- ($n=23$) или комбинированной терапии ($n=39$). Антиагреганты получали 18 пациенток, статины – 9. Отсутствие достижения целевых параметров контроля ФР и ССЗ имело место в трети случаев (35/93).

По шкале SCORE риск оценивался как высокий у 43, очень высокий – у 28, средний или низкий – у 22 из 93 пациенток. В общей группе у 43 больных не было выявлено ССЗ, пациентки были моложе (медиана возраста – 48 лет (38;53); $U=3344$; $p=0,0001$) и в большинстве случаев имели ФР ССЗ (39/43): гиперхолестеринемия (22/43), избыточную массу тела/ожирение (17/43), курение (20/43); сочетание ≥ 2 ФР (22/43). По шкале SCORE низкий риск определялся у 11, средний – у 13, высокий – у 19 из 43 женщин. В целом ССЗ и/или высокий риск по SCORE имели 112/82,4% пациенток. ССЗ и их ФР отсутствовали в меньшинстве наблюдений (4/2,9%).

Заключение. Большинство пациенток с первичным РМЖ имеют сопутствующие ССЗ, сочетание ФР ССЗ и/или высокий риск по SCORE, треть имеют недостаточный контроль ФР и ССЗ на амбулаторном этапе, что следует учитывать при прогнозировании развития кардиотоксичности химиотерапевтических средств.

Исследование PD-L1 статуса тройных негативных и люминальных В HER2-негативных карцином молочной железы

О.А. Кузнецова, Л.Э. Завалишина, Ю.Ю. Андреева, Г.А. Франк
Место работы: ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва
e-mail: aolga@list.ru

Цель. Исследование экспрессии PD-L1 в тройных негативных и люминальных В HER2 позитивных карциномах молочной железы и оценка связи PD-L1 статуса опухоли с прогнозом течения заболевания.

Материалы и методы. Исследование было проведено на операционном материале 72 больных раком молочной железы, проходивших лечение в клинике РМАНПО и Рязанском областном клиническом онкологическом диспансере. У больных, получавших неoadъювантное лечение степень регресса опухоли оценивали по системе RCB. На изготовленных с отобранных парафиновых блоков срезах было выполнено иммуногистохимическое исследование с использованием набора PD-L1 ICH 22C3 pharmDx, (SK006, DAKO). Исследования выполнялись по стандартному закрытому протоколу, предоставленному производителем на автостейнере LINK 48 (DAKO) с применением контрольных клеточных линий и положительных тканевых контрольных препаратов (срезы миндалин и плаценты). Учитывая объективную сложность оценки уровня экспрессии PD-L1 в опухолях, она проводилась с привлечением 3 экспертов, которые независимо друг от друга оценивали процент позитивно окрашенных опухолевых клеток и иммунных клеток в пери- и интратуморальной инфильтрации. В случае возникновения разногласий у экспертов, к консенсусу приходили в процессе коллегиального обсуждения, рассматривая не только гистологические препараты, но и отсканированные изображения. Критерием для позитивного статуса опухоли было выбрано полное или частичное мембранное окрашивание не менее 1% опухолевых или иммунных клеток, расположенных интратуморально или не далее 1 мм от границы опухоли. Расчеты производились отдельно для экспрессии PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках.

Результаты. положительная экспрессия PD-L1 в опухолевых клетках была выявлена в 21 из 72 случаев (29,17%). Обнаружены различия в частоте встречаемости карцином с экспрессией PD-L1 в опухолевых клетках в зависимости от молекулярно-генетического типа: в люминальных В, HER2 негативных опухолях положительный PD-L1 статус имели 4 из 27 (14,81%) и в тройных негативных опухолях – 17 из 45 (37,78%). Позитивный статус иммунных клеток наблюдался в 37,04 и 64,44% случаев соответственно. Для оценки значения PD-L1 статуса опухоли в прогнозе течения заболевания, пациенты, прошедшие неoadъювантное лечение были разделены на 2 группы по классу остаточной опухолевой нагрузки RCB: RCB-II и RCB-III (больные со значительной резорбцией опухоли в исследовании не включались). Позитивный статус опухолевых клеток был выявлен у 1 из 18 пациентов первой группы и 6 из 13 пациентов второй группы (5,56 и 46,15% соответственно). Окрашивание не менее 1% иммунных клеток наблюдалось в 38,89% случаев RCB-II и в 76,92% RCB-III. **Заключение.** Положительный PD-L1 статус был выявлен в 29,17% случаев тройного негативного и люминального В HER2 негативного молекулярно-генетических подтипов рака молочной железы. Для тройного негативного подтипа обнаружено наиболее высокое число PD-L1-позитивных опухолей – 37,78%. Исследование показало значимую корреля-

цию высокой остаточной опухолевой нагрузки по системе RCB с уровнем экспрессии PD-L1 в опухолевых и иммунных клетках карцином молочной железы. Полученные результаты свидетельствуют о необходимости изучения PD-L1 статуса рака молочной железы с целью выявления дополнительной мишени для лечения карцином, плохо отвечающих на стандартные схемы лечения.

Делеции генов репарации и супрессоров может вызывать возникновения клонов с амплификациями регионов, определяющих способность к метастазированию

М.М. Цыганов¹, И.В. Дерюшева¹, М.К. Ибрагимов^{1,2}, А.М. Певзнер^{1,2}, П.В. Казанцева¹, Е.М. Слонимская^{1,3}, Н.В. Литвяков^{1,2}
Место работы: ¹Научно-исследовательский институт онкологии, Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН, Томск; ²ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск; ³ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск
e-mail: TsyganoMM@yandex.ru

Цель. Изучение связи наличия амплификаций в регионах 3p, 5p, 6p, 7q, 8q, 9p, 9q, 10p, 13q, 16p, 18chr, 19p, 19q с нарушениями в основных генах, отвечающих за поддержание целостности генома в опухоли молочной железы.

Материалы и методы. В исследование было включено 143 больных РМЖ IIA–IIIB стадии, с морфологически верифицированным диагнозом, в возрасте 22–68 лет. Все больные получали 2–6 курсов неoadъювантной химиотерапии по схемам FAC, CAH и монотерапию таксотером. Далее проводилась операция, затем больным проводили 2 курса адъювантной химиотерапии по схеме FAC, а лучевая терапия и/или гормональное лечение назначались по показаниям. В качестве исследуемого материала, были использованы биопсийные опухолевые образцы (~10 мм³), взятые до лечения под контролем УЗИ. ДНК выделяли из образцов опухоли до лечения. Концентрацию и чистоту выделения ДНК оценивали на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, USA). Целостность ДНК оценивалась при помощи капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, USA). Для анализа аббераций числа копий (CNA) проводили микроматричный анализ на ДНК-чипах высокой плотности фирмы Affymetrix (USA) CytoScanTM HD Array. Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ «STATISTICA 8.0» (StatSoft Inc., USA). Сравнение частот по качественным данным анализировали при помощи двухстороннего критерия Фишера.

Результаты. В качестве основных генов, отвечающих за поддержание целостности генома были изучены: CDKN1A, CDKN2A, CDKN1B, CDKN2B, ATM, TP53, PTEN, RB1, BRCA1. В опухоли у каждого пациента были оценены CNA каждого из этих генов. В результате проведенного исследования было установлено, что наличие амплификаций в регионах 3p, 5p, 6p, 7q, 8q, 9p, 9q, 10p, 13q, 16p, 18chr, 19p, 19q связано с делециями исследуемых генов. В частности для гена TP53 показано, что у больных с отсутствием амплификаций хромосомных регионов частота делеции TP53 составляет 28%, у больных с одной амплификацией – 58% и у больных с 2 и более амплификациями – 71% (Fisher test, p=0,001). Аналогичный результат был показан для генов ATM (увеличение частоты делеций до 76%, p=0,001), RB1 (увеличение частоты делеций до 65%, p=0,0003), BRCA1 (увеличение частоты делеций до 58%, p=0,001).

Заключение. Данные гены являются «стражами» генома и обладают способностью запускать репарацию ДНК при ее повреждении или апоптоз клеток, при нерепарируемых повреждениях ДНК. Дефицит активности генов при делеции, мутации или ЛОН приводит к накоплению повреждений ДНК и индукции геномной нестабильности, что способствует развитию и прогрессии опухоли. По-видимому, при делеции происходит индукция геномной нестабильности и это одно из первых событий, необходимых для образования в опухоли метастатических клонов с амплификациями исследуемых хромосомных регионов. Работа поддержана грантом РНФ 17-15-01203

Ретроспективный анализ эффективности терапии эрибулином пациенток с метастазами рака молочной железы в головной мозг

И. С. Булавина¹, В. В. Петкау^{1,2}

Место работы: ¹ГБУЗ Свердловской области «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург; ²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», кафедра онкологии и медицинской радиологии, Екатеринбург

e-mail: ibulavina@yandex.ru

Цель. Оценить эффективность терапии эрибулином пациенток, страдающих раком молочной железы (РМЖ) с метастатическим поражением головного мозга.

Материалы и методы. Отбор в настоящее ретроспективное исследование проводился из пациенток, получавших терапию эрибулином по поводу метастатического РМЖ (мРМЖ) и имевших диагностически подтвержденные метастазы в головной мозг. Всего в анализ была включена 31 женщина со средним возрастом в 50,79±10,36 лет. Все пациентки получили терапию эрибулином в онкологических центрах РФ. Во время терапии эрибулином каждая пациентка как минимум получила 3 цикла. Распределение среди женщин по подтипам мРМЖ было следующим: 19 – с HER2 отрицательным РМЖ, 11 – с HER2 положительным РМЖ, у одной пациентки не был проведен анализ молекулярно-биологического подтипа опухоли. Помимо различий в распределении по подтипам мРМЖ, также были выявлены различия и в линиях назначения эрибулина. Шестнадцать женщин получили ≤ 3 линий терапии, 14 – от 4 и более линий химиотерапии, данные о предшествующей терапии одной пациентки отсутствуют.

Результаты. Терапия эрибулином проводилась как в стандартной, так и сниженной дозировках: 1,4 или 1,1 мг/м² в/в, в 1 и 8 дни 21-го цикла соответственно. На момент оценки данных 19 пациенток получили терапию эрибулином от пяти месяцев (61,3%) и более. У всех включенных в исследование пациенток была проведена оценка ответа на терапию эрибулином. Ни в одном из случаев терапии пациенток с метастатическим поражением головного мозга не было выявлено полного ответа на терапию эрибулином, при этом частичный ответ был зафиксирован в 22,6% случаев (7 пациенток). Стабилизация заболевания как наилучший ответ на терапию эрибулином была зафиксирована у 19 женщин, что составило 61,3% случаев. Также в рамках нашего исследования была проведена оценка медианы выживаемости без прогрессирования (ВБП) с помощью метода Каплан-Майера, которая составила 4,095 (95%ДИ 3,02; 9,7) месяца среди всех пациенток с метастазами в головной мозг. Помимо этого, нами был проведен анализ ВБП в зависимости от наличия или отсутствия гиперэкспрессии рецептора эпидермального фактора

роста: медиана ВБП пациентов с HER2 положительным статусом составила 4,62 (95% ДИ 2,64; NA), а с HER2 отрицательным статусом – 3,82 (95% ДИ 3,0; 6,01) месяца.

Заключение. В рамках проведенного исследования показана эффективность применения эрибулина у пациенток страдающих РМЖ и имеющих метастазы в головной мозг. Более того, нами показано, что препарат обладает активностью в группе наиболее неблагоприятного прогноза с HER2 негативным статусом опухоли. Полученные данные служат основанием для проведения дополнительных исследований, расширении анализируемой группы для оценки возможной взаимосвязи эффективности эрибулина в зависимости от проводимого метода лечения метастазов головного мозга.

Особенности CNA-генетического ландшафта опухоли молочной железы в случаях феномена генетического «замирания» при проведении неоадьювантной химиотерапии

И. В. Дерюшева¹, М. М. Цыганов¹, М. К. Ибрагимова^{1,2}, П. В. Казанцева¹, А. В. Дорошенко¹, Е. М. Слонимская¹, Н. В. Литвяков^{1,2}

Место работы: ¹НИИ онкологии Томского НИМЦ, Томск; ²Национальный исследовательский Томский государственный университет, Томск

e-mail: Irkin_097@mail.ru

Цель. Целью нашей работы было изучить особенности CNA-генетического ландшафта у больных с феноменом генетического «замирания» опухоли.

Материалы и методы. В исследование были включены 44 больных РМЖ IIА–IIВ стадии. Все больные получали 4–6 курсов НХТ по стандартным схемам и стандартное послеоперационное лечение. Для оценки CNA-генетического ландшафта проведен микроматричный анализ опухоли до лечения и после НХТ на ДНК-чипах Affymetrix CytoScan™ HD Array.

Результаты. Из 44 больных у 12 (27%) больных было отмечено образование новых клонов с амплификациями и делециями и высокая частота метастазирования (75%). У 21/44 больных (48%) отмечается снижение частоты делеций и амплификаций в опухоли под действием НХТ и частота метастазирования 1/21 (4,7%). Феномен генетического «замирания» наблюдался у 11/44 пациентов (25%). У них не было отмечено никаких изменений CNA-генетического ландшафта опухоли в процессе НХТ. У 2 из этих пациентов (18%) развились метастазы, т.е. феномен «замирания» оказался неустойчивым. В целом CNA-генетический ландшафт опухоли у пациентов с феноменом «замирания» характеризуется низкой частотой амплификаций и делеций по сравнению со всеми остальными пациентами.

Больные с неустойчивым феноменом «замирания» характеризуются наличием в опухоли амплификаций регионов 5p и 8q. В январе 2018 г. в журнале Nature была опубликована статья [Milanovic, M., et al., 2018], в которой авторы характеризуют феномен «замирания» как репликативное старение опухолевых клеток под действием химиотерапии, в которых угнетается синтез РНК и белков, так что они теряют способность к делению. Выход из репликативного старения после отмены терапии обеспечивает активация WNT-сигналинга. В обоих случаях у больных с неустойчивым феноменом «замирания» после НХТ, отмечается амплификация генов компонентов WNT-сигналинга, в частности LRP5 (11q13.2) и др. и делеции ингибиторов взаимодействия WNT с рецептором FZD, таких как CER1 (9p22.3), N-cadherin (18q12.1), DKK4 (8p11.21) и др.

Заключение. Для больных с феноменом «замирания» характерна низкая частота CNA в опухоли. По-видимому, амплификация компонентов WNT-сигналинга и одновременная делеция его ингибиторов, обеспечила двум пациентам с феноменом «замирания» выход из этого состояния. Сочетание с амплификациями гена стволовости MYC (8q24) (из коктейля Яманаки) и теломеразы TERT (5p15.33) обеспечило прогрессирование.

Потенциальные прогностические маркеры общей и безрецидивной выживаемости при трижды-негативном раке молочной железы

К. Гавриш¹, Г. Мухаметшина², С. Петров², Р. Киямова¹

Место работы: ¹Казанский федеральный университет, Казань; ²Республиканский клинический онкологический диспансер, Казань

e-mail: kristinahavrysh@gmail.com

Цель. Трижды-негативный подтип рака молочной железы (ТНРМЖ) связан с неблагоприятным исходом заболевания у больных раком молочной железы. Поскольку общая выживаемость (ОВ) и предсказание рецидивов являются важными критериями для подбора подходящих стратегий лечения, актуальным является определение новых прогностических маркеров ОВ и безрецидивной выживаемости (БРВ). Целью работы было оценить влияние ранее выявленных нами предиктивных маркеров терапии ДНК-повреждающими агентами, а именно POLR2L, RAD50, SLC34A2, SMARCA5 и WDHD1, на ОВ и БРВ при ТНРМЖ.

Материалы и методы. Клинические характеристики 1098 пациента с РМЖ (TCGA Breast Invasive Carcinoma) и данные об экспрессии и числа копий (CNA) выбранных генов были взяты с публичного портала cBioPortal (<http://www.cbioportal.org>). Больные ТНРМЖ (n=116) исключая пациентов с мутациями BRCA1/BRCA2 были отобраны для анализа. Всевозможные ассоциации между ОВ/БРВ больных РМЖ с экспрессией и CNA исследуемых генов, а также с характеристиками, такими как стадия заболевания, возраст пациента на время постановки диагноза, были определены посредством построения регрессионных моделей пропорциональных рисков Кокса. Все статистические расчеты были выполнены с использованием R (R Development Core Team, 2005).

Результаты. В результате исследования было выявлено, что увеличение экспрессии генов POLR2L (HR = 1,7; 95% CI: 1,16–2,48; p-value=0,006) и RAD50 (HR=1,9; 95% CI: 1,02–3,64; p-value=0,043), а также более поздняя стадия заболевания (HR=4,0; 95% CI: 2,08–7,68; p-value=3,15×10⁻⁵) связаны с худшей выживаемостью больных ТНРМЖ. Кроме того, более высокий уровень экспрессии гена POLR2L (HR=1,9; 95% CI: 1,16–3,00; p-value=0,01) и более поздняя стадия РМЖ (HR=3,379; 95% CI: 1,601–7,132; p-value=0,001) сопутствуют повышенному риску возникновения рецидивов у пациентов с ТНРМЖ.

Для выявления наиболее мощной прогностической модели были протестированы все возможные комбинации изучаемых генетических и клинических характеристик пациентов. Было показано, что, как в случае с ОВ (Log-rank test: p-value=3,415×10⁻⁷), так и в случае с БРВ (Log-rank test: p-value=3,331×10⁻⁵) наиболее предпочтительная прогностическая модель включает в себя комбинацию таких характеристик, как экспрессия генов POLR2L and RAD50 и стадия заболевания РМЖ.

Заключение. Полученные результаты указывают на то, что экспрессия генов POLR2L и RAD50 отдельно и в комбинации, а также с учетом стадии заболевания имеют взаимосвязь с ОВ и БРВ пациентов с ТНРМЖ. Таким образом, POLR2L и RAD50 можно рассматривать как новые потенциальные прогностические маркеры при ТНРМЖ. Работа была выполнена при поддержке программы повышения конкурентоспособности КФУ.

Метилирования промоторных CpG-островков генов микроРНК при люминальном раке молочной железы

Д.А. Рябчиков¹, И.А. Дудина², И.К. Воротников¹, О.А. Талипов¹, К.С. Титов³, Д.А. Денчик¹, Т.П. Казубская¹, Е.А. Филиппова⁴, А.М. Бурденный⁴, В.И. Логинов⁴

Место работы: ¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; ²ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский университет), Москва; ³ГБУЗ Московский клинический научный центр им. А.С. Логинова ДЗ г. Москвы, Москва; ⁴ФГБНУ Научно-исследовательский институт общей патологии и патофизиологии, Москва

e-mail: miss.rowe@yandex.ru

Цель. Изучение роли метилирования промоторных районов генов miRНК-9–1, miRНК-9–3, miRНК-34b/c, miRНК-193a, miRНК-129-2 в патогенезе эпителиальных опухолей молочной железы.

Материалы и методы. Парные образцы опухолевой и прилегающей гистологически неизменной ткани молочных желез 62 пациенток были проанализированы на наличие метилирования промоторных CpG-островков 6 генов miRНК с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР), специфичной к метилированному аллелю (МС-ПЦР).

Результаты. Частота метилирования генов miRНК при РМЖ по сравнению с парными образцами прилегающей гистологически нормальной ткани была выше в 2,9 раза для miRНК-9-1 (p=0,0018), в 3,7 раза – для miRНК-9-3 (p=0,0006), в 3,8 раза – для miRНК-193a (p=0,00001), в 4,3 раза – для miRНК-129-2 (p=0,00001) и в 5,7 раз – для miRНК-34b/c (p=0,00001). При сравнении профиля метилирования различных молекулярно-биологических подтипов РМЖ было выявлено статистически значимое многократное увеличение частоты метилирования генов miRНК-193a и miRНК-9-3 при люминальном РМЖ. Также мы установили взаимосвязь между профилем метилированием каждой miRНК и некоторыми клинико-морфологическими характеристиками. Была показана прямая статистически значимая связь между метилированием гена miRНК129–2 и возрастом пациенток (p<0,05), miRНК-34b/c – с размером опухоли (20,1% против 54,1%, p<0,05), стадией РМЖ (23,2% против 53,3%, p<0,05), экспрессией Ki-67 (63,2% против 25%, p<0,05); miRНК-193a – с количеством пораженных лимфоузлов (45,0% против 77,8%, p<0,05), степенью G при люминальном РМЖ (0,0% против 83,3%, p<0,05). Многие результаты были получены впервые: в мировой литературе подобной информации обнаружено не было.

Заключение. Полученные данные об эпигенетических нарушениях при люминальном типе РМЖ дополняют «молекулярный портрет» этого вида рака и вносят вклад в понимание его патогенеза. В данном исследовании было показано, что метилирование промоторных CpG-островков генов miRНК вызывает эпигенетическую инактивацию генов, а это может являться решающим событием канцерогенеза, а также влиять на свойства miRНК и изменять фенотип опухоли.

Пролиферация в опухолях с низким и высоким содержанием опухолевых стволовых клеток при раке молочной железыА.А. Бриллиант¹, Ю.М. Бриллиант¹, С.В. Сазонов^{1,2}**Место работы:** ¹ГБУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», Екатеринбург; ²ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург**e-mail:** yulkat@bk.ru**Цель.** Изучить уровень пролиферации клеток рака молочной железы в группах с высоким и низким содержанием опухолевых стволовых клеток.**Материалы и методы.** В работе использовался материал 110 случаев инфильтративной карциномы молочной железы. Применялся иммуногистохимический метод. Для определения стволовых клеток в опухолевой популяции исследовали наличие белка ALDH1A1 в клетках опухоли. Для определения экспрессии ALDH1A1 использовались антитела Rabbit Monoclonal Anti-Human ALDH1A1 (EP168) (Epitomics, США). Оценку экспрессии ALDH1A1 в каждом случае определяли по количеству окрашенных опухолевых клеток: 3 (количество окрашенных клеток $\geq 50\%$), 2 (количество окрашенных клеток меньше 50%, но больше 10%), 1 (количество окрашенных клеток $\leq 10\%$). Для определения уровня пролиферации исследовалась экспрессия белка Ki-67 использовали антитела Rb Anti-Ki-67 SP6 (Spring, США).**Результаты.** Все случаи были разделены на две группы: с незначительным содержанием опухолевых стволовых клеток, в которую вошли случаи с экспрессией ALDH1A1, оцененные как 0 и 1 (97 случаев), и с высоким содержанием опухолевых стволовых клеток, в которую вошли случаи с экспрессией ALDH1A1, оцененные как 2 и 3 (13 случаев). Средний уровень пролиферативной активности по всем исследованным случаям карциномы молочной железы равнялся $39,3 \pm 2,4\%$. В группе опухолей с низким содержанием опухолевых стволовых клеток уровень пролиферации был $37,4 \pm 3,0\%$, в группе опухолей с высоким содержанием опухолевых стволовых клеток – $49,6 \pm 4,5\%$, т.е. на 12,2% выше. Выявлена положительная корреляционная связь слабой силы между экспрессией ALDH1A1 и уровнем пролиферации в ткани инфильтративной карциномы молочной железы ($r=0,19$).**Заключение.** Случаи рака молочной железы с высоким содержанием опухолевых стволовых клеток обладают более высокой пролиферативной активностью по сравнению с аналогичными случаями без содержания опухолевых стволовых клеток.**Реконструктивные операции при раке молочной железы – собственный опыт**

А.О. Гладышев, Г.И. Былинский, О.Г. Киселев

Место работы: Минский городской клинический онкологический диспансер, Минск, Республика Беларусь**e-mail:** gladyshev1972@mail.ru**Цель.** Изучить результаты реконструктивных операций у пациенток с раком молочной железы.**Материалы и методы.** Обобщен опыт выполнения реконструктивных операций при раке молочной железы с анализом послеоперационных осложнений.**Результаты.** За период 2014–2017 гг. в Минском городском клиническом онкологическом диспансере 587 пациенткам с I–III стадиями рака молочной железы были выполнены различные виды реконструкции груди. Отсроченная маммопла-

стика выполнена у 141 пациентки (24%). Первичная – у 446 (76%). У 16 пациенток реконструкция выполнена с помощью ТДЛ. В 10 случаях использован TRAM-лоскут. В 24 случаях применен комбинированный метод (ТДЛ с протезом). У 217 пациенток выполнено эндопротезирование (у 170 – одностороннее, у 47 – двустороннее). В 99 случаях выполнена односторонняя мастэктомия с пластикой собственными тканями (по Wise), у 79 пациенток аналогичная операция выполнена с обеих сторон. Метод хронической дермотензии с использованием тканевых экспандеров и экспандер-протезов применен у 56 пациенток. Различные виды онкопластических резекций первого уровня выполнены в 29 случаях.

В группе пациенток с протезированием в 19 случаях развился капсулярный фиброз с экструдией протеза. В 15 случаях протез удален. В 4 случаях иссечена капсула протеза, дефект кожи укрыт ТДЛ. Протез сохранен. Краевые некрозы тканевых лоскутов отмечены в 9 случаях, в 2 из них потребовалась хирургическая коррекция. В 2 случаях при TRAM-пластике имелся некроз кожи в донорской зоне, 1 из них потребовал хирургического вмешательства. Поздние серомы после протезирования отмечены у 12 пациенток. Проводилось их консервативное лечение: пункция с эвакуацией содержимого серомы и введением 1 мл дипроспана. Экструзия тканевого экспандера ввиду инфицирования развилась в 4 случаях. У одной пациентки экспандер удален из-за выраженного болевого синдрома. В 2 случаях адекватная дермотензия не была достигнута ввиду грубых постлучевого фиброза тканей грудной стенки.

Заключение. Выбор метода реконструкции зависит от анатомических и конституциональных особенностей, распространенности опухолевого процесса и предпочтения пациентки. Дальнейшее накопление хирургического опыта позволит снизить процент осложнений и улучшить эстетические результаты операций по восстановлению груди.**Отдаленные метастазы рака молочной железы редких локализаций. Особенности морфологической диагностики**

А.А. Должиков, С.Л. Луговской, Т.С. Мухина

Место работы: ОГБУЗ Белгородское областное патолого-анатомическое бюро, Белгород**e-mail:** ihcdaa@mail.ru**Цель.** Характеристика клинко-морфологических иммунофенотипических особенностей случаев особых вариантов рака молочной железы с редкой локализацией отдаленных метастазов.**Материалы и методы.** Патогистологическое и иммуногистохимическое исследование текущего и ретроспективного биопсийного и операционного материала трех случаев карцином молочной железы с отдаленными метастазами редких локализаций.**Результаты.** Случай 1. Исследован операционный материал от пациентки 50 лет, у которой выполнено удаление опухолевого узла в тканях области чешуи затылочной кости. По клиническим данным опухоль с разрушением поверхностной пластинки чешуи затылочной кости; макроскопически узел диаметром 3 см. Гистологически опухоль представлена солидно-альвеолярными и трабекулярными структурами с организацией вокруг сосудов синусоидного типа. Клетки однотипные, с наличием апикулярной оксифильной зернистости, определяется более 5 митозов в поле зрения. Выполнено иммуногистохимическое исследование, при котором

выявлена равномерная экспрессия цитокератинов широкого профиля, слабо позитивные реакции на рецепторы эстрогенов и прогестерона, гиперэкспрессия белка Her2/neu, что отражает неблагоприятный биологический потенциал опухолевых клеток. В связи с карциноидной гистологической структурой дополнительно выполнена реакция на хромогрантин А; клетки с равномерной его экспрессией. На основании полученных данных заподозрен метастаз нейроэндокринной карциномы молочной железы. В последующем выяснено, что у пациентки 10 лет назад имелся рак молочной железы. Представилась возможность пересмотра архивных парафиновых блоков. В отличие от метастаза первичная опухоль оказалась отрицательным Her2/neu статусом, что, вероятно, связано или с патоморфозом в метастазе, или с длительным хранением материала. В данном случае интерес представляет как развитие метастаза необычной локализации по прошествии длительного времени, так и вариант дифференцировки опухоли.

Случай 2. Пациентка 59 лет находилась на лечении в урологическом отделении областной клинической больницы с явлениями левостороннего уретерогидронефроза. При обследовании выявлена протяженная компрессия левого мочеточника со стороны тканей забрюшинного пространства. Предположительно диагностирован забрюшинный фиброз Ормонда, не исключалось наличие опухоли неясного генеза. Была выполнена уретеронефрэктомии. При плановом исследовании операционного материала во всей толще стенки суженного участка мочеточника и окружающей клетчатке обнаружен рост мелких недифференцированных опухолевых клеток в виде цепочек, участками с формированием в оболочках мочеточника мишеневидных структур. Первично поставлен гистологический диагноз метастазов недифференцированного рака в мочеточнике. Для выявления первичного источника проведено иммуногистохимическое исследование. Выбор панели указанных ниже маркеров определен большим сходством клеток и формируемых ими структур с протоковой карциномой молочной железы. Обнаружена яркая равномерная экспрессия в опухолевых клетках цитокератинов 7, 8, 14, антигена BSA-225, рецепторов эстрогенов на уровне 7 баллов по шкале Allred, слабая реакция на рецепторы прогестерона. На основе метастатических структур с вкрапленным вариантом первичной опухолью морфологической картины, напоминающей инфильтрирующий протоковый рак молочной железы, иммунофенотипа поставлен диагноз метастазов рака молочной железы в мочеточнике. После выписки из стационара пациентка направлена в областную онкологический диспансер.

При обследовании опухолевая патология желудочно-кишечного тракта, легких матки и яичников исключена. Маммографически в левой молочной железе обнаружен узел размером 2 см. По результатам до- и срочного интраоперационного морфологического исследования диагностирован инфильтративный протоковый рак. Выполнена радикальная мастэктомия. При исследовании операционного материала диагноз подтвержден. В данном случае определяющим для диагностики явилось наличие гистологической аналогичности метастатических структур с возможным вариантом первичной опухоли, направившей дополнительное иммуногистохимическое исследование по определенному пути.

Случай 3. Пациентка 65 лет обследована по поводу подозрений на эндофитный рак желудка. При гистологическом исследовании биопсий в слизистой оболочке выявлена картина недифференцированного рака с наличием комплексов из перстневидных клеток с моновакулярным типом накопле-

ния альцианофильной слизи. При иммуногистохимическом исследовании опухолевые клетки с равномерной выраженной реакцией на цитокератины широкого профиля, цитокератин 7, позитивными реакциями на рецепторы эстрогенов и прогестерона и антиген GATA3, реакции на цитокератин 20 и антиген cdx-2 отрицательные. Из анамнеза выяснено, что два года назад у пациентки диагностирован рак левой молочной железы, была выполнена мастэктомия, затем аднексэктомия, а через 4 месяца – секторальная резекция правой молочной железы по поводу локализованного аденоза.

Пересмотрен весь архивный материал. В левой молочной железе – инфильтративный дольковый рак с перстневидно-клеточным компонентом, метастазами в подмышечных лимфоузлах. В яичниках – метастазы данной опухоли. В секторе правой молочной железы среди железисто-кистозных структур найден микрометастаз аналогичного типа. Общее заключение по исследованному материалу: инфильтративный дольковый рак левой молочной железы с метастазами в регионарных лимфоузлах, яичниках, желудке, правой молочной железе. Выявленной иммунофенотипической особенностью опухолевых клеток была выраженная экспрессия белка p16 в метастазах в лимфоузлах и равномерная экспрессия белка bcl-2. После проведенной полихимиотерапии выявлен регресс изменений стенки желудка. Очевидно, что в данном случае имела генерализация опухоли с множественными отдаленными метастазами. Тем не менее практический интерес представляют особенности дифференциальной диагностики метастазов относительно редкого варианта долькового рака молочной железы в желудке с его первичным перстневидно-клеточным раком. Помимо безусловно значимости определения иммунофенотипа, диагностически значимы обычные гистологические признаки опухолевых клеток, в частности, тип накопления слизи в перстневидных клетках.

Заключение. Во всех представленных случаях имелись клинико-морфологические особенности либо первичных опухолей, либо их метастазов. Иммуногистохимические исследования сыграли решающую роль на конечном этапе диагностики. Но не меньшее значение имели достаточная полнота клинической информации, а также детальный учет гистологических характеристик опухолевых структур.

Показатели выживаемости у больных с впервые выявленным раком молочной железы IV стадии в зависимости от биологического подтипа

М.М. Ершова, В.В. Петкау, А.В. Замятин, М.В. Токарева
Место работы: ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Свердловск
e-mail: erch911@mail.ru

Цель. Оценить и сравнить динамику выполнения иммуногистохимического исследования (ИГХ), частоту встречаемости различных молекулярно-биологических подтипов и общую выживаемость (ОВ) у больных с впервые выявленным раком молочной железы (РМЖ) IV стадии в период с 2014 по 2017 г. в ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер» (СООД).

Материалы и методы. В ретроспективный анализ включено 311 пациенток с впервые выявленным РМЖ IV стадии, обратившихся в СООД с 2014 по 2017 г. Представлена динамика частоты выполнения ИГХ исследования в указанный период. У 191 пациентки с установленным молекулярно-биологическим подтипом опухоли оценивалась и сравнивалась ОВ с использованием метода Каплана-Мейера и Log-rank test.

Результаты. За период с 2014 по 2017 г. отмечается увеличение частоты выполнения ИГХ исследований у пациентов с первичным РМЖ IV стадии с 52,54% в 2014 г. до 79,6% в 2017 г. (в 1,5 раза). Частота проведения исследования в 2015 и 2016 гг. составила 56,1% и 65,4% соответственно. Люминальный B подтип опухоли установлен у 39,8%, люминальный A – у 22,5%, люминальный B Her2 положительный – у 14,4%, Her2 положительный – у 12% и тройной негативный – у 11,3% больных. Медиана ОВ в группе с люминальным B подтипом составила 19,8 мес., люминальным A – не достигнута, люминальным B Her2 положительным – 24,4 мес., Her2 положительным – 27,0 мес. и тройным негативным – 13,5 мес. Однолетняя ОВ в группах с люминальным B, люминальным A, люминальным B Her2 положительным и тройным негативным составила 71, 85, 80, 80 и 57% соответственно. Двухлетняя ОВ в группах с люминальным B, люминальным A, люминальным B Her2 положительным и тройным негативным составила 37, 71, 58, 61 и 16% соответственно. Медиана ОВ в группах больных с люминальным A, люминальным B, люминальным B Her2 положительным и Her2 положительным подтипом достоверно больше в сравнении с группой тройного негативного РМЖ ($p < 0,05$). Медиана ОВ у больных с люминальным A достоверно выше, чем у больных с люминальным B подтипом ($p = 0,001$).

Заключение. Частота выполнения ИГХ исследования в период с 2014 по 2017 г. значительно увеличилась – в 1,5 раза. Наиболее частым молекулярно-биологическим подтипом у больных с впервые выявленным РМЖ IV стадии является люминальный B. У больных РМЖ IV стадии с тройным негативным раком ОВ достоверно хуже в сравнении с другими подтипами опухоли, наилучший прогноз в отношении ОВ имеют пациенты с люминальным A подтипом.

Опыт применения эрибулина у пациенток, страдающих раком молочной железы, в рамках реальной клинической практики научно-исследовательского института онкологии ТНИМЦ

Н.О. Попова, В.Е. Гольдберг, Е.И. Симолина, В.В. Высоцкая, Е.А. Дудникова, Ю.В. Белевич

Место работы: Научно-исследовательский институт онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра РАН, Томск
e-mail: popova75tomsk@mail.ru

Цель. Оценить эффективность и безопасность эрибулина у пациенток, страдающих местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы.

Материалы и методы. Для анализа были выбраны пациентки, страдающие местно-распространенным или метастатическим раком молочной железы (РМЖ) и получившие терапию эрибулином в рамках рутинной клинической практики. Средний возраст пациенток составил $49,0 \pm 9,14$ лет. Распределение среди пациенток по подтипам РМЖ было следующим: 16 – гормон-позитивный HER2-отрицательный РМЖ, 11 пациенток – с триждынегативным РМЖ, 4 пациентки – с HER2-положительным РМЖ, 1 – с люминальным B подтипом (HER2 положительным) РМЖ. Также эффективность терапии была оценена у одной пациентки без определенного биологического подтипа опухоли. Эрибулин применялся во второй линии терапии у 6 женщин (18,2%), в третьей – у 7 (21,2%), в четвертой – у 6 (18,2%), в пятой – у 7 (21,2%), в шестой и последующих линиях – у 6 (18,2%) пациенток. Также у одной пациентки эрибулин был назначен в первой

линии системной терапии после 2 предшествующих линий гормонотерапии.

Результаты. На момент оценки данных 15 пациенток получили терапию эрибулином от пяти месяцев (45,45%) и более, при этом 10 из них (30,3%) получили терапию на протяжении от восьми до десяти месяцев. Частота объективного ответа составила 21,2% (7 пациенток) при этом у 13 пациенток из 33 была зафиксирована стабилизация заболевания как наилучший эффект от терапии эрибулином, что составило 39,4% случаев. В 36,4% случаев (12 пациенток) было выявлено прогрессирование заболевания. К настоящему моменту не было проведено ни одной оценки эффективности терапии эрибулином у 1 пациентки, продолжающей лечение. Показатели выживаемости без прогрессирования (ВБП) и общей выживаемости (ОВ) были вычислены методом Каплан-Майера. Также отдельно была проанализирована ВБП и ОВ для пациенток с HER2 отрицательным статусом. ВБП среди всех 33 пациенток составила 4,23 (95% ДИ 2,09; 7,5) месяца и 3,44 (95% ДИ 2,01; 7,51) месяца среди пациенток с HER2-отрицательным статусом соответственно. Медиана ОВ в общей группе на момент проведения анализа составила 11,95 (95% ДИ 6,75; 25,97) месяцев и 11,41 (95% ДИ 6,32; 17,21) месяцев в группе пациенток с HER2-отрицательным статусом. Среднее количество полученных циклов составило 4,94 месяца. Из наиболее часто встречаемых гематологических нежелательных явлений (НЯ) были выявлены анемия 18,2% (6), лейкопения в 100% (33), тромбоцитопения 33,3% (11) и нейтропения 69,7% (23) всех степеней тяжести соответственно.

Заключение. В рамках полученной нами реальной клинической практики терапией эрибулином, препарат продемонстрировал свою эффективность и удовлетворительную переносимость среди пациенток, страдающих местнораспространенным и мРМЖ при различных гистологических подтипах опухоли, и может быть использован как одна из терапевтических опций лечения.

Адипогенотоксикоз как важное следствие эпидемии «нестероидной триады»: роль при раке молочной железы

Л.М. Берштейн

Место работы: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
e-mail: levmb@endocrin.spb.ru

Цель. Начало столетия продемонстрировало нарастание распространенности диабета и ожирения, что сочетается с признаками метаболического синдрома и признается одним из факторов, способствующих увеличению частоты онкологической заболеваемости, включая рак молочной железы (РМЖ). Существенная роль может быть отведена при этом жировой ткани, которая продуцирует и гормоноподобные факторы, и субстанции с прогенотоксическим действием, формируя основу для развития – по принципу эндокринно-генотоксических переключений – феномена адипогенотоксикоза (превалирования генотоксических свойств над гормональными).

Цель сообщения: обобщить полученные данные на примере маммарного жира, который уже в силу своей близости к маммарному эпителию может выполнять особые функции в паракринной регуляции опухолевого роста.

Материалы и методы. Работа делилась на три части. Во-первых, изучали у больных РМЖ пре- и постменопаузального

возраста ($n=79$), т.е. в условиях различной эстрогенной насыщенности, секрецию культурами маммарной жировой ткани адипоцитокинов, ИЛ-6, ФНО, экспрессию в маммарном жире ароматазы (эстрогенсинтетазы) и регулятора образования ДНК-повреждающих эстрогенных дериватов – 4-гидроксилазы эстрадиола. Исследовали также выраженность макрофагальной инфильтрации (CD68) жировой ткани и накопления в среде 8-гидрокси-2-дезоксигуанозина и маркеров перекисного окисления липидов. Во-вторых, сопоставляли гормональные и прогенотоксические свойства образцов жира, отобранных вблизи и вдали от наружного края опухоли. В-третьих, оценивали, связан ли уровень продукции в маммарном жире соединений, обладающих гормональными и прогенотоксическими эффектами, с характеристиками опухолевого процесса (стадией, размерами новообразования, степенью злокачественности, поражением регионарных лимфоузлов, рецепторным статусом, экспрессией цитокератинов 5/6 и 7/8).

Результаты. 1. Прогенотоксическое повреждение в маммарном жировом депо характерно не только для постменопаузального периода и может быть связано с нарушениями как в пептидном, так и стероидном эндокринном звене. 2. Соотношение гормональных и прогенотоксических особенностей определяется как локальными (топография участка жировой ткани, доля жира в молочной железе), так и системными (нарушенная толерантность к глюкозе) и внешними (курение) факторами. 3. Сдвиг в сторону преобладания прогенотоксических свойств маммарного жира сочетается с менее благоприятными характеристиками опухолевого процесса в молочной железе без явной зависимости от возраста пациенток.

Заключение. Подтверждена значимость адипогенотоксикоза как компонента сходных по своей природе изменений, приводящих к сдвигу биологических особенностей РМЖ в сторону его большей агрессивности, чего можно дополнительно ожидать и в результате упомянутой выше эпидемии. Тезисы отражают один из разделов доклада, представляемого в рамках сессии «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» в ходе работы XXII Российского онкологического Конгресса. Работа проводилась при поддержке грантов РФФИ. Исходная публикация: Berstein L.M. Role of endocrine-genotoxic switchings in cancer and other human diseases: basic triad. Adv Exp Med Biol. 2008;630:35-51.

Использование перфорированного биологического имплантата Permacol (свиной ацеллюлярный дермальный матрикс – АДМ) при одномоментной реконструкции молочной железы по поводу рака молочной железы в Ставропольском краевом клиническом онкологическом диспансере

И.А. Лалак, Э.А. Байчоров

Место работы: ГБУЗ СК «Ставропольский краевой клинический онкологический диспансер» (ГБУЗ СК «СККОД»), онкологическое отделение реконструктивной и пластической хирургии, Ставрополь

e-mail: grechukhinairina@mail.ru

Цель. Оценить результаты использования перфорированного АДМ у пациентов с одномоментной реконструкцией по поводу рака молочной железы.

Материалы и методы. В онкологическом отделении реконструктивной и пластической хирургии СККОД за период с апреля 2016 по январь 2017 г. было выполнено 14 одномо-

ментных реконструкций молочной железы с помощью перфорированного свиного ацеллюлярного дермального матрикса Permacol у больных раком молочной железы. У 10 больных использован АДМ размером 10×15 см толщиной 1,5 мм, у 4 – размером 10×10 см толщиной 1 мм. 12 больным была выполнена подкожная мастэктомия с установкой эндопротеза фирмы Mentor под большую грудную мышцу АДМ, 2 больным выполнялась радикальная резекция молочной железы с установкой силиконового эндопротеза под большую грудную мышцу АДМ. Всем пациентам выполнялась подмышечная лимфаденэктомия 2–3 уровня.

Перфорация АДМ выполнялась перед установкой в стерильных условиях в операционной. Средний возраст пациентов составил 51 год, у всех больных был гистологически верифицированный рак молочной железы, стадия заболевания Tis-3N0-3M0. В послеоперационном периоде все пациенты по показаниям получили системную терапию в полном объеме. Пяти пациентам был проведен курс послеоперационной лучевой терапии. В течение первого года после установки АДМ пациенты наблюдались у оперирующего хирурга каждые 3 мес.

Результаты. Четверем (28,5%) пациентам из 14 потребовалась повторная реконструкция в связи с возникшими осложнениями. У одной пациентки на фоне проводимого химиотерапевтического лечения возникло воспаление в проекции операционного рубца с расхождением краев раны, у 3 из 4 пациентов проводился послеоперационный курс лучевой терапии, в результате чего сформировалась капсульная контрактура 3–4 ст., которая и была причиной повторной реконструкции. Ре-реконструкция выполнялась после того, как пациенты завершили химиотерапевтическое и лучевое лечение (в среднем через 11 мес. после первой операции). У остальных пациенток удалось достичь приемлемого эстетического результата.

Заключение. Данный вариант одномоментной реконструкции молочной железы с помощью перфорированного АДМ может быть рекомендован пациентам у которых не удается создать мышечный карман для имплантата необходимого объема, со слабо выраженным слоем подкожной жировой клетчатки, чтобы избежать возможную протрузию имплантата. Нежелательно использовать АДМ если пациентке предстоит проведение лучевой терапии, в связи с высоким риском повторных ре-реконструкций.

Изучение маркеров FOXA1 и GATA-3 как факторов прогноза при люминальном субтипе рака молочной железы

Д.В. Васильченко¹, С.В. Вторушин^{1,2}, Н.В. Крахмаль^{1,2}, И.В. Степанов^{1,2}

Место работы: ¹Кафедра патологической анатомии, ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск; ²ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск

e-mail: krakhmal@mail.ru

Цель. Известно, что экспрессия основных маркеров – рецепторов эстрогена, прогестерона, HER-2/neu и Ki-67 при раке молочной железы (РМЖ) коррелируют с прогнозом и эффектами терапии. Также известно, что различные молекулярно-генетические субтипы РМЖ характеризуются наличием различий в отношении ответа опухоли на проводимое лечение как в неoadъювантном, так и в адъювантном режиме.

Более благоприятными относительно течения и прогноза заболевания субтипами считаются люминальные А и В карциномы, в то время как трижды негативный рак является более агрессивным и крайне неблагоприятным в плане ответа новообразования на проводимое лечение.

Однако и среди люминальных опухолей молочной железы регистрируются случаи прогрессирования процесса в виде лимфогенного и гематогенного метастазирования, а также случаи рецидивирования. В настоящее время особое значение придается изучению маркеров клеточной дифференцировки и регуляторов пролиферации, а также исследованию молекул, участвующих в развитии механизмов лекарственной устойчивости при РМЖ. С этой точки зрения, согласно данным литературы, перспективными для оценки прогноза РМЖ являются маркеры FOXA1 и GATA-3. FOXA1 представляет собой ядерный транскрипционный фактор, участвующий в гистогенезе структур ткани молочной железы и обладающий способностью через связь с собственными целевыми сайтами активировать ER α . FOXA1 также описывают как ингибитор роста клеток посредством комбинации механизмов связывания и активации промотора p27, находящегося в чувствительном к BRCA1 локусе, что играет важную роль в подавлении ER-зависимой пролиферации клеток рака молочной железы. Для ER-позитивных опухолей при РМЖ FOXA1 является предиктором выживаемости больных.

Результаты исследований показывают, что высокий уровень экспрессии FOXA1 в опухолевой ткани является благоприятным прогностическим фактором при РМЖ. Другим маркером прогноза является транскрипционный фактор GATA-3, роль которого заключается в регуляции процессов пролиферации и дифференцировки люминальных клеток РМЖ. В литературе есть сведения о том, что связь ER α и GATA-3 может быть частью транскрипционной программы, которая отвечает за дифференцировку люминальных клеток молочной железы, а ко-экспрессия этих факторов играет важную роль в развитии высокодифференцированного фенотипа опухоли. Как и FOXA1, GATA-3 также является перспективным молекулярно-биологическим маркером. Не исключено, что определение особенностей экспрессии указанных маркеров – FOXA1 и GATA-3 в клетках опухоли при люминальном типе РМЖ может указать на специфические особенности клинического течения гормон-зависимых новообразований молочной железы, что позволит прогнозировать вероятность развития различных вариантов опухолевой прогрессии.

Цель исследования: изучить особенности экспрессии факторов транскрипции FOXA1 и GATA-3 у пациенток с люминальным субтипом рака молочной железы.

Материалы и методы. В исследование были включены 64 пациентки с инвазивной карциномой молочной железы неспецифического типа, стадия заболевания варьировала в пределах T1-4N1-3M0. Гистологическому изучению подвергалась ткань первичной опухоли и все удаленные лимфатические узлы. Гистотип опухоли устанавливался согласно актуальной классификации ВОЗ. В исследование включались только случаи с люминальным субтипом рака молочной железы. В опухолевой ткани методом Histo-Score оценивалась экспрессия FOXA1 и GATA-3. Удаленные лимфатические узлы оценивались на предмет наличия либо отсутствия метастатического поражения. Обсуждались результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$ и с тенденцией различий при $p < 0,1$.

Результаты. Изучение особенностей экспрессии факторов FOXA1 и GATA-3 в опухолевых клетках карциномы молоч-

ной железы выявило их взаимосвязь с таким вариантом опухолевой прогрессии как лимфогенное метастазирование. Позитивная экспрессия FOXA1 обнаруживалась в 58 (90,6%) случаях, при этом средний процент экспрессии маркера составил $91,3 \pm 19,9$. У 48 (82,7%) пациенток регистрировалась гомогенная экспрессия, у 10 (17,3%) пациенток – гетерогенная. В 7 случаях (12,1%) отмечалась слабая интенсивность экспрессии маркера, в 17 (29,3%) – умеренно выраженная, у 34 (58,6%) больных интенсивность экспрессии была выраженной. Было обнаружено, что наличие метастазов в лимфатических узлах ассоциировано с процентом экспрессии FOXA1 в опухолевых клетках.

Более низкий процент экспрессии FOXA1 ($88,3 \pm 23,2$) в опухолевых клетках был связан с повышенным риском развития лимфогенных метастазов. Более высокий процент экспрессии изучаемого фактора ($96,2 \pm 12,1$) – с отсутствием лимфогенного метастазирования ($F=4,6$, $p=0,07$). Частота лимфогенной диссеминации не зависела от характера и интенсивности экспрессии FOXA1 в опухолевых клетках. При изучении экспрессионного профиля транскрипционного фактора GATA-3 в ткани новообразования было выявлено, что позитивная экспрессия GATA-3 обнаруживалась в 59 (92,2%) случаях из 64, а средний процент экспрессии транскрипционного фактора составил $95,3 \pm 13,4$. У 50 (84,7%) пациенток отмечалась гомогенная экспрессия, у 9 (15,3%) – гетерогенная.

В 3 случаях (5,1%) выявлялась слабая интенсивность экспрессии маркера, в 8 (13,5%) – умеренно выраженная, у 48 (81,4%) больных интенсивность экспрессии была выраженной. Таким образом, в результате исследования была обнаружена прогностическая значимость характера экспрессии молекулярно-биологического маркера GATA-3. Показано, что гетерогенный характер экспрессии маркера достоверно связан с высокой вероятностью развития лимфогенных метастазов и, как следствие, с неблагоприятным прогнозом заболевания ($\chi^2=6,8$; $p=0,009$).

Заключение. Результаты демонстрируют потенциальную возможность использования маркеров FOXA1 и GATA-3 для оценки вероятности развития лимфогенного метастазирования у больных люминальным молекулярно-генетическим субтипом рака молочной железы.

Эффективность зверолимуса в сочетании с гормонотерапией при гормонопозитивном раке молочной железы. Клинический случай

Е. А. Стрыгина

Место работы: ГБУЗ КОД №1, Краснодар

e-mail: elenastrygina@rambler.ru

Цель. Анализ результатов лечения пациентки с гормонозависимым раком молочной железы IV st и качества жизни во время проводимого лечения.

Материалы и методы. Клинический случай. У пациентки ЛЛС 48 лет в январе 2016 г. на фоне полного здоровья появились боли в грудном отделе позвоночника. 17.03.2016 появилась слабость и онемение нижних конечностей. 21.03.2016 выполнена МРТ грудного отдела позвоночника: выявлены признаки объемно-деструктивного процесса Th1-Th3. Осмотрена неврологом. Диагноз: объемный процесс спинного мозга на уровне Th1-Th4 с нижним парапарезом. Рекомендован онкопоиск. St. localis. В правой молочной железе пальпируется уплотнение без четких границ до 7 см. В правой подмышечной области – лимфоузел до 2 см в диаметре. 23.03.2016 – маммография.

В правой молочной железе на границе верхних квадрантов определяется узловое образование до 6 см неправильной формы с неровными контурами. 22.03.2016 экстренно госпитализирована в неврологическое отделение с жалобами на боли в грудном отделе позвоночника, слабость и онемение конечностей, нарушение функции тазовых органов по типу задержки. Неврологический статус при поступлении: в сознании, контактна, эмоционально лабильна. Бульбарных нарушений нет. Тонус мышц в нижних конечностях снижен диффузно. Сила мышц в нижних конечностях снижена до 3б. Рефлексы с рук живые, высокие, расширение рефлексогенных зон. Выраженная болезненность при пальпации Th1-Th3. Нарушение функции тазовых органов по типу задержки.

Диагноз: Компрессионно-ишемическая миелопатия грудного отдела позвоночника в следствии объемного-деструктивного процесса тела Th1-Th3 позвонка со стенозом позвоночного канала. Умеренный центральный парапарез, без нарушения функции тазовых органов, на фоне заболевания правой молочной железы T2NXM1 IV st II кл. гр. 25.03.2016 обратилась в КОД. При осмотре: ОКС ECOG2–3. Пациентка на каталке. Произведена пункция правой молочной железы. ЦИ №3302-06\181) опухоль, 2) подмышечные лимфоузлы справа: клетки карциномы молочной железы. Установлен диагноз: Са правой молочной железы T3T1M1 (oss), 2 кл. гр. St. localis. В правой молочной железе узловое образование до 6 см с неровными нечеткими контурами. В правой подмышечной области имеется лимфоузел до 2 см в диаметре, подвижный. Проведена биопсия опухоли правой молочной железы. ИГХ от 25.03.2016 по решению ВК проведен 1 курс ПХТ (FAC), бисфосфонатотерапия (золедроновая кислота 4 мг в \в капельно) без признаков токсичности.

Рекомендовано постоянное ношение корсета. На очередной курс ПХТ не явилась в связи с ухудшением общего состояния, неврологического статуса. 18.04.2016 Невролог: компрессионно-ишемическая миелопатия грудного отдела вследствие деструкции Th1–3, нижний вентральный парапарез, нарушение функции тазовых органов. ОКС ECOG3. Пациентка не передвигается и не мочится самостоятельно. 07.04.2016: Er\г 70% окрашивания, Pr\г 70% окрашивания, HER 2 neu 1, Ki67–15%. Пересмотр МРТ в КОД: mts в Th1–4, Th11 позвонках с патологическим компрессионно-оскольчатый переломом тел Th 2,3, опухолевым стенозом позвоночного канала и межпозвонковых отверстий на уровнях Th2–4. С 18.04.2016 назначена гормонотерапия ингибиторами ароматазы, лекарственная кастрация аЛГРГ, бисфосфонатотерапия.

На фоне проводимого лечения имелось постепенное нарастание признаков улучшения: через 3 месяца пациентка начала переворачиваться самостоятельно на бок, появилась двигательная активность верхних конечностей, мочится самостоятельно, через 6 месяцев самостоятельно сидит и двигает ногами. А в декабре 2016 г. начала передвигаться самостоятельно на небольшие расстояния с поддержкой. 18.01.2017 КТ ОГК, ОБП, ОМТ – уменьшение размеров узлового образования правой молочной железы более чем на 50%, положительная динамика правосторонней подмышечной лимфаденопатии. Стабильные смешанные костные mts с патологическим переломом тела позвонка Th3 и распространением внекостного мягкотканного компонента в позвоночный канал, компрессией дурального мешка. St. localis. В правой молочной железе узловых образований не пальпируется.

В правой подмышечной области имеется лимфоузел до 1 см в диаметре. Предложено хирургическое лечение первичного очага, от которого пациентка отказалась. Продолжено лекарственное лечение. 01.04.2017 МРТ: дегенеративная болезнь

шейного отдела позвоночника: остеохондроз, артроз унко-вертебральных сочленений. Деформирующий спондилез, задняя протрузия дисков C4–5. C5–6, заднебоковая правосторонняя грыжа дисков C6–7. Дегенеративная болезнь грудного отдела позвоночника. ОКС ECOG1. В мае 2017 г. назначен эверолимус в стандартной дозе с ингибиторы ароматазы на фоне аЛГРГ, продолжена бисфосфонатотерапия. В июне 2017 г. зарегистрирован полный клинический эффект от проведенного лечения: ОКС ECOG0, не имеет ограниченных возможностей и признаков инвалидности, вышла на работу. По данным КТ и МРТ нарастает склеротизация костных очагов. 01.02.2018 проведена КТ ОГК, ОБП, ОМТ на фоне одномесячного перерыва в лечении по парамедицинским причинам. Заключение: разнонаправленная динамика: mts в позвонке L2 при стабилизации прочих костных очагов. С 05.02.2018 проведен курс паллиативной ДЛТ на очаг L2. Лечение продолжено по прежней схеме. Запланирован курс ДГТ на область молочной железы и зоны регионарного лимфооттока по радикальной программе, от которой пациентка временно воздерживается. 27.04.2018 – КТ ОГК, ОБП, ОМТ тенденция к нарастанию склеротизации смешанного mts в позвонке L2. Отсутствие визуализации очага в молочной железе.

Результаты. Пациентке с эстрогенчувствительным метастатическим раком молочной железы проводится последовательно назначенное лечение: гормонотерапия аЛГРГ, ингибиторы ароматазы, бисфосфонатотерапия, затем в сочетании с эверолимусом в стандартной дозе. Зарегистрирована клиническая и рентгенологическая регрессия. Рассматривая эффективность проводимого лечения у практически инкурабельной пациентки, сделан вывод о наличии полного клинического эффекта и полной резорбции опухолевых очагов.

Заключение. Данный клинический случай продемонстрировал целесообразность индивидуального подбора лечения и при низких показателях ОКС ECOG, практически у инкурабельных больных.

Факторы риска послеоперационных осложнений одномоментных реконструктивно-пластических и онкопластических операций у больных раком молочной железы

М.А. Моногарова, Е.М. Бит-Сава, В.В. Егоренков, А.О. Дамениа, О.А. Мельникова, М.Г. Анчабадзе, Р.М. Ахмедов, К.В. Шелехова, А.В. Власенко, Е.Г. Винокурова, В.М. Моисеенко

Место работы: ГБУЗ «СПбКНПЦ СВМП (о)», ГБОУВПО «СПбГПМУ», кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии, Санкт-Петербург
e-mail: monomarishka@mail.ru

Цель. Определить факторы риска послеоперационных осложнений одномоментных реконструктивно-пластических и онкопластических операций.

Материалы и методы. В исследование включены 111 больных (средний возраст – 52 года) с ранним и местнораспространенным раком молочной железы (I стадия – 26,2%, II A – 38,7%, II B – 23,4%, III A – 11,7%). Онкопластические операции выполнены в 30,6% (n=34), радикальные секторальные резекции молочной железы с одномоментной реконструкцией торакодорзальным лоскутом – в 8,1% (n=9), подкожная мастэктомия с одномоментной реконструкцией эндопротезом с/без использования кожно-мышечного лоскута – в 51,4% (n=57), радикальная мастэктомия с одно-

моментной реконструкцией кожно-мышечным лоскутом – в 9,9% (n=11). Биопсия сигнальных лимфатических узлов использовалась у всех пациентов категории cN0. У 5 больных люминальным А подтипом T1a, bN0M0 старше 65 лет применялась интраоперационная лучевая терапия.

Результаты. Частота послеоперационных осложнений составила 11,7% (13/111), в том числе у 10 больных после подкожной мастэктомии с одномоментной реконструкцией эндопротезом, и у 3 больных после радикальной мастэктомии с одномоментной реконструкцией эндопротезом в комбинации с кожно-мышечным лоскутом. Частота осложнений в группе с подкожной мастэктомией с одномоментной реконструкцией эндопротезом составила 17,5%.

Распределение осложнений среди больных с подкожной мастэктомией с одномоментной реконструкцией эндопротезом было следующим: инфекционно – воспалительные – 18,2% (n=2), дислокация протеза – 9,1% (n=1), протрузия протеза – 18,2% (n=2), диастаз – 9,1% (n=1), серома – 27,2% (n=3), пиодермия – 9,1% (n=1), протрузия порта – 9,1% (n=1). Большая часть осложнений (80%), приведших к удалению эндопротеза, была среди больных, получивших неоадьювантную (n=1), адьювантную полихимиотерапию (n=4) и дистанционную лучевую терапию (n=3). Частота осложнений при использовании собственных тканей в комбинации с эндопротезом составила 5,6% (n=3), причем эти больные подвергались либо дистанционной лучевой терапии (n=2), либо адьювантной полихимиотерапии (n=1). Использование методики биопсии сигнальных лимфоузлов позволило свести к нулю частоту лимфореи. Проведение интраоперационной лучевой терапии не увеличивало частоту осложнений.

Заключение. Использование кожно-мышечных лоскутов в немедленной реконструкции позволяет сократить частоту послеоперационных осложнений по сравнению с применением эндопротезов. Проведение адьювантной полихимиотерапии и лучевой терапии повышает риск послеоперационных осложнений только в группе больных после одномоментных реконструктивно-пластических операций с использованием эндопротезов. Интраоперационная лучевая терапия не влияет на частоту послеоперационных осложнений. При биопсии сигнальных лимфоузлов за счет минимального объема хирургического вмешательства в аксиллярной области снижается риск развития лимфореи, безотносительно объема операции на молочной железе.

Значение биопсии сигнальных лимфатических узлов в хирургическом лечении больных раком молочной железы (собственные результаты)

Е. М. Бит-Сава^{1,2}, М. Г. Анчабадзе¹, В. В. Егоренков¹, А. О. Дамена¹, О. А. Мельникова¹, М. А. Моногарова¹, А. В. Власенко², Е. Г. Винокурова², А. А. Мелдо¹, Е. М. Зыков¹, В. В. Чернобривцева¹, Л. В. Башкиров¹, К. В. Шелехова¹, В. М. Моисеенко¹

Место работы: ¹ГБУЗ «СПбКНПЦ СВМП (о)», Санкт-Петербург; ²ГБОУ ВПО «СПбГПМУ», кафедра онкологии, детской онкологии и лучевой терапии, Санкт-Петербург
e-mail: Anchabadze_mari@mail.ru

Цель. Улучшение результатов хирургического лечения больных ранним раком молочной железы.

Материалы и методы. В исследование включены 170 больных раком молочной железы cT1-2N0M0 (средний возраст – 52 года), которым выполнялась биопсия сигнальных лимфоузлов при мастэктомии (n=4), подкожной мастэктомии с одномоментной установкой эндопротеза (n=8),

онкопластической операции (n=15), секторальной резекции молочной железы без/с маммопластикой лоскутом широчайшей мышцы спины (n=143).

Категория cN0 устанавливалась пальпацией, маммографией, ультразвуковым исследованием, эластографией. Дополнительно 70 больным проводилась позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), из них 19 – магнитно-резонансная томография с контрастированием (МРТ). Идентификация сигнальных лимфатических узлов выполнялась с помощью радиоактивного фармакологического препарата Tc99m-технефит и сцинтиграфии на однофотонном эмиссионном компьютерном томографе (ОФЭКТ). Гамма-finder использовался для интраоперационного определения сигнальных лимфоузлов.

Результаты. При срочном гистологическом исследовании в 9,4% (16/170) обнаружены метастазы в сигнальных лимфоузлах. Частота ложнонегативных результатов равнялась 2,6% (4/154). При подтверждении статуса cN0 данными МРТ с контрастированием не наблюдалось ложнонегативных результатов, при ПЭТ-КТ – только в 2% (1/70). Частота послеоперационных осложнений составила 1,3% (2/154): после секторальной резекции (n=1) и подкожной мастэктомии с одномоментной маммопластикой (n=1).

Заключение. МРТ с контрастированием и ПЭТ-КТ позволяют установить статус сигнальных лимфоузлов. Низкая частота ложнонегативных результатов и осложнений у больных cT1-2N0M0 дает возможность широко применять методику биопсии сигнальных лимфоузлов, безотносительно метода хирургического лечения.

Органосохраняющие операции у больных локализованным раком молочной железы

А. А. Зандарян, А. А. Кешабян, М. С. Исаенко, А. К. Шадрин
Место работы: ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» МЗ Краснодарского края, Краснодар
e-mail: artem-zandaryan@yandex.ru

Цель. Показать, что для пациентов с ранней стадией рака молочной железы, независимо от локализации опухоли, органосохраняющие операции (ОСО) являются предпочтительным вариантом хирургического лечения.

Материалы и методы. В условиях 8-го онкологического отделения (маммологического), ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Минздрава Краснодарского края, ежегодно проводятся более 1 500 операций в год по поводу рака молочной железы. Проведен ретроспективный анализ лечения больных за 2015–2016 гг., которым выполнялись ОСО. Показаниями для проведения ОСО являются: моноцентричный опухолевый рост; опухоль не более 3 см в наибольшем измерении; желание больной сохранить молочную железу; соотношение размеров молочной железы и опухоли позволяющие выполнить ОСО с хорошим эстетическим эффектом. Стадия заболевания: T1-2N0-1M0; T3N0M0 после проведения неоадьювантной химиотерапии (НАХТ).

Объем хирургического вмешательства: 1) радикальная резекция с регионарной 3-уровневой ЛД; 2) онкопластическая резекция в различных модификациях (в зависимости от расположения опухоли). При локализации опухоли в латеральных квадрантах выполняется удаление опухоли с сектором молочной железы, и из того же доступа проводится лимфодиссекция (препарат удаляется единым блоком). При локализации опухоли в медиальных квадрантах возможно выполнение квадрантэктомии, и через отдельный разрез

выполнение регионарной лимфодиссекции. Также в нашей клинике выполняются онкопластические резекции в различных модификациях. При расположении опухоли в нижних квадрантах используется методика по типу Т-инверс (крой по Вайзу), при расположении опухоли верхних квадрантах используется методика по типу – SPAIR D. HAMMOND.

Результаты. За 2015–2016 гг. в отделении выполнено 524 ОСО. Из них 345 (66%) – при расположении опухоли в наружных квадрантах. При локализации во внутреннем квадранте 115 (22%). При локализации в нижне-медиальном и на границе нижних квадрантов 62 (12%). Всем пациентам интраоперационно проводилось морфологическое исследование с контролем чистоты краев резекции, в 100% = R0. С целью контроля локального рецидива всем пациентам рекомендовалось проведение послеоперационной лучевой терапии. Лучевая терапия была применена у 98% пациенток. Адювантная системная лекарственная терапия проводилась пациентам у которых было выявлено поражение регионарных л/у. За время наблюдения локальный рецидив развился у одной пациентки. Эстетическим результатом довольны 98% пациенток.

Заключение. Органосохраняющие операции должны выполняться всем пациентам с локализованным раком молочной железы, вне зависимости от расположения опухоли.

Роль факторов риска в отдаленной токсичности тамоксифена для персонализации терапии: фармакоэпидемиологическое исследование

Ю. С. Захаренкова, И. А. Дудина, А. К. Игнатова, М. И. Савельева, И. В. Поддубная

Место работы: ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И. М. Сеченова» Минздрава России, Москва; ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

e-mail: juli_panch@mail.ru

Цель. Оценить распространенность применения тамоксифена при РМЖ с определением менопаузального статуса, индекса массы тела (ИМТ) и длительности приема ТАМ в качестве факторов риска развития гиперпластических процессов эндометрия.

Материалы и методы. Ретроспективно были проанализированы амбулаторные карты 117 пациенток, состоящих на учете в Московских онкологических диспансерах с диагнозом РМЖ. Критерии включения: диагноз РМЖ (C50.4 по МКБ-10), диагноз установлен не ранее 2007 г., прием гормонотерапии (ТАМ или ИА) в рекомендуемых дозах. Критерии исключения: тяжелая печеночная или почечная недостаточность (клиренс креатинина <30 мл/мин), тяжелые соматические заболевания в стадии декомпенсации, любые формы нарушения сознания, наличие беременности и периода лактации. Статистическая обработка данных проводилась в программном пакете SPSS Statistics 21.0. Результаты считались статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Средний возраст $61,86 \pm 12,77$ лет, средняя длительность заболевания (на 08.08.2017) – $28,19 \pm 20,23$ месяцев, средняя длительность приема тамоксифена (на 08.08.2017) – $20,20 \pm 18,15$ месяцев. Тамоксифен был назначен 64 женщинам – 54,70%, ингибиторы ароматазы – 50 женщинам (42,74%), данные о варианте гормонотерапии отсутствовали у 3 женщин (2,56%). Далее была проанализирована частота развития ГППЭ у женщин при приеме ТАМ,

а также изучены предполагаемые факторы риска. В группу пациентов, принимающих тамоксифен, вошли 64 женщины, что составило 54,70% от общего количества женщин, участвующих в исследовании.

ТАМ может активизировать развитие уже имеющихся, но не диагностированных ГППЭ. По этой причине все женщины независимо от времени выявления патологии эндометрия были включены в исследование. Менопаузальный статус оказался основным фактором риска в развитии ГППЭ на фоне приема ТАМ. Мы не обладали информацией о менопаузальном статусе пациенток, поэтому за основу были взят средний возраст наступления менопаузы в США – 51 год. В исследуемой группе только 2 женщины (15,38%) находились в пременопаузе (возраст <51 года), 11 женщин (84,62%) – в постменопаузе (возраст ≥ 51 года). В контрольной группе 15 женщин (29,41%) находились в пременопаузе (возраст <51 года), 36 женщин (70,58%) – в постменопаузе (возраст ≥ 51 года). ИМТ: в исследуемой группе был среднее значение ИМТ составил $27,46 \pm 6,36$, в контрольной группе – $29,39 \pm 6,28$. Данный показатель соответствует избыточной массе тела или стадии предожирения. Различие между обеими группами не достоверно. Возможно, это связано с малочисленной выборкой. Длительность терапии: средняя продолжительность терапии ТАМ в исследуемой группе составила $23,1 \pm 16,29$ мес. Средняя продолжительность терапии ТАМ в контрольной группе составила $20 \pm 17,11$ мес. Интересно, что у 38,46% пациенток из группы с ГППЭ с момента постановки диагноза и начала терапии тамоксифеном до выявления патологии эндометрия на УЗИ прошло не более 2 лет.

Заключение. Тамоксифен назначают на 11,96% чаще, чем ингибиторы ароматазы; выявлено, что 70,58% пациенток в группе без ГППЭ и 84,62% пациенток в группе с ГППЭ находятся в постменопаузе; средние значения ИМТ в обеих группах оказались сходными и соответствуют избыточной массе тела или стадии предожирения; средняя продолжительность терапии тамоксифеном в исследуемой и контрольной группах также достоверно не различалась.

Рецидивы после радикальных подкожных и кожесохранных мастэктомий с реконструкцией у больных раком молочной железы

Е. А. Рассказова, А. Д. Зикирходжаев, А. Ю. Тукмаков

Место работы: МНИОИ им. П. А. Герцена, Москва

e-mail: rasskaz2@yandex.ru

Цель. Оценить рецидивы у больных раком молочной железы (РМЖ), которым выполнены радикальные подкожные и/или кожесохранные мастэктомии с одномоментной реконструкцией.

Материалы и методы. С 2013 по 2017 г. в МНИОИ им. П. А. Герцена выполнены радикальные подкожные или кожесохранные мастэктомии с различными вариантами реконструкций у 474 больных РМЖ. Реконструкция включала в себя аутопластику, а также экспандеры с последующей заменой на эндопротезы, эндопротезы с или без лоскутов. Средний возраст больных – 43,8 лет. Распределение по стадиям пациенток: 0 ст. – 26 (5,5%), I ст. – 161 (34%), IIА ст. – 136 (28,7%), IIБ ст. – 56 (11,8%), IIIА ст. – 63 (13,3%), IIIБ ст. – 22 (4,6%), III В ст. – 10 (2,1%). НАПХТ выполнена 107 пациенткам, что составило 22,6%. Распределение по биологическим типам РМЖ следующее: люминальный А – 165 (37%), люминальный В – 84 (18,8%), люминальный В нег2 позитивный – 74 (16,6%), тройной негативный – 81 (18,2%), нег2 позитивный – 42 (9,4%).

Результаты. Сроки возникновения рецидивов составили от 0,8 до 3,5 лет. В 1 случае местный рецидив диагностирован одновременно с отдаленными метастазами. Всего у 6 больных диагностирован рецидив, при этом в 2 случаях – локальный и в 4 случаях – регионарный рецидив (метастазы в подключичных лимфатических узлах). Лечение рецидивов РМЖ было следующим: в двух случаях проведены курсы полихимиотерапии, в трех выполнены операции – иссечение рецидива в молочной железе (2) и подключичная лимфаденэктомия (1), в 1 случае – лучевая терапия. Несмотря на наличие повторной операции, сохранение реконструированной молочной железы после рецидива РМЖ несомненно повышает качество жизни пациенток даже после рецидива.

У всех пациенток после удаления рецидива не выявлено повторного рецидива. Метастазы диагностированы у 17 (3,6%) пациенток. Общая 2-летняя выживаемость составила 98,5%. В 9,1% рецидивы были диагностированы при III стадии РМЖ, наименьший процент рецидива – 0,7% при IIА стадии. При люминальном типе А и тройном негативном рецидив диагностирован в 1,2%, при люминальном В – в 0,6%, при люминальном В Her2 позитивном – в 4,1%. Наибольший процент отдаленного метастазирования – 20% при IIIБ стадии, но число IIIБ стадии, включенное в исследование, составило 10, а наименьший процент при I стадии – 1%.

Заключение. Лечение рецидивов РМЖ было комплексным, обязательно повторное иммуногистохимическое исследование рецидивов, для выбора лекарственной терапии. У всех пациенток была сохранена молочная железа в случае хирургического лечения рецидива, что улучшает качество жизни пациенток.

РАК ЛЕГКОГО

Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), в оценке эффективности лечения немелкоклеточного рака легкого

Н.А. Мещерякова, М.Б. Долгушин, М.М. Давыдов, Т.Н. Борисова, К.К. Лактионов, М.С. Ардзинба

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: mdnadya@gmail.com

Цель. Оптимизация оценки эффективности лечения больных местнораспространенным и метастатическим НМРЛ за счет внедрения рациональной комплексной методики с использованием критериев RECIST 1.1 и PERCIST 1.0.

Материалы и методы. В настоящее проспективное исследование, выполненное в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ в период с 2015 по 2017 г., включены результаты оценки эффективности лечения 63 больных НМРЛ. В первую группу включено 33 (52,4%) пациента с метастатическим НМРЛ и с местнораспространенным процессом, которым не представлялось возможным выполнение химиолучевой терапии. Этим пациентам проведено 4 курса ХТ. Вторую группу составили 30 (47,6%) больных с местно-распространенным процессом, которым проведена ХЛТ. Всем пациентам в одинаковые сроки проводились ПЭТ/КТ с ¹⁸F-ФДГ – для оценки эффективности терапии по критериям RECIST 1.1 и PERCIST 1.0.

Результаты. После первого курса ХТ по критериям RECIST 1.1

у 96,8% пациентов отмечалась стабилизация опухолевого процесса, при этом по критериям PERCIST 1.0 у 54% пациентов зафиксирован частичный метаболический ответ. Критерии PERCIST 1.0 оказались чувствительнее в ранней оценке эффективности лечения ($p < 0,01$). На втором этапе лечения 33 (52,4%) пациентам из 63 была продолжена ХТ в том же режиме. У 78,9% пациентов с частичным ответом и прогрессированием заболевания результат лечения после 4 курса ХТ по критериям RECIST 1.1 соответствовал таковому по критериям PERCIST 1.0 после первого курса ($r = 0,853$). Группа пациентов, получавших ХЛТ, представлена 30 (47,6%) больными. По критериям RECIST 1.1 после окончания ХЛТ у 16,7% пациентов сохранялась стабилизация заболевания, у 66,7% достигнут частичный ответ, у 13,3% – полный ответ, у одного пациента (3,3%) отмечено прогрессирование. По критериям PERCIST 1.0 после окончания лечения у большинства пациентов достигнут частичный метаболический ответ (63,4%) и полный метаболический ответ (33,3%). У одного пациента – метаболическое прогрессирование (3,3%). С тенденцией к достоверности ($p = 0,1$) отмечается большая чувствительность критериев PERCIST 1.0 в выявлении полного ответа на терапию.

Заключение. ПЭТ/КТ является чувствительным методом в оценке раннего ответа опухоли на терапию и позволяет прогнозировать ее результаты уже после первого курса лекарственного лечения (на основании критериев PERCIST 1.0). Критерии PERCIST 1.0 обладают большей чувствительностью, чем RECIST 1.1, в выявлении полного ответа опухоли на лечение, а также прогрессирования процесса. Таким образом, применение критериев PERCIST 1.0 позволяет оптимизировать оценку эффективности лечения больных местно-распространенным и диссеминированным НМРЛ.

Торакоскопические пневмонэктомии при немелкоклеточном раке легкого. Первые результаты

А.С. Аллахвердян, А.Н. Анипченко, В.В. Егоров

Место работы: ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

e-mail: allakhverdyan@rambler.ru

Цель. Сравнительный анализ возможностей и целесообразности выполнения пневмонэктомий при раке легкого видеоторакоскопическим доступом.

Материалы и методы. В 2015–2017 гг. было выполнено 42 пневмонэктомии видеоторакоскопическим доступом при немелкоклеточном раке легкого. Для создания доступа вводили 3 торакопорта и выполняли минидоступ 5–6 см в 4–5 межреберье по переднеаксиллярной линии. В 9 случаях была выполнена резекция перикарда, в 1 случае резекция адвентиция аорты, в 1 – резекция верхней полой вены по устью в. azugos. Во всех случаях выполнялась широкая медиастинальная лимфодиссекция. Мобилизация больных происходила в первые сутки после операции.

Результаты. При торакоскопическом доступе резекция R0 была выполнена 38 (97,4%) больным, R1-1 (2,6%). При «открытом», торакотомном, доступе резекция R0 была выполнена 26 (92,9%) больным, R1-2 (7,1%). Разница статистически не достоверна ($p > 0,05$). Во всех случаях выполнялась широкая медиастинальная лимфодиссекция. После операций, выполненных торакоскопическим доступом, морфологически, в среднем, было исследовано $25,3 \pm 3,1$ лимфа-

тических узлов, после «открытых» – $21,7 \pm 5,1$ лимфатических узла ($p > 0,05$).

Послеоперационные осложнения были отмечены всего у трех больных: пневмония единственного легкого, токсический гепатит и нагноение минидоступа. Средняя продолжительность операции составила 159 ± 5 мин. В 100% случаев экстубация в операционной. Средняя продолжительность нахождения в реанимации составила 17 ± 1 ч. Средний послеоперационный койко-день составил 8 суток.

Заключение. Торакоскопический доступ не ограничивает возможности выполнения расширенных и комбинированных пневмонэктомий при раке легкого. Отсутствие возможности мануальной ревизии можно компенсировать тщательным предоперационным обследованием с использованием современных методов визуализации (РКТ, МСКТ, ПЭТ-КТ), в том числе с трехмерной реконструкцией. Преимущества выполнения пневмонэктомии торакоскопическим доступом при раке легкого очевидны: четкость визуализации, хороший контроль гемостаза, удобство прецизионной мобилизации, ранняя активизация больных в послеоперационном периоде, сокращение сроков стационарного лечения.

Персонализированный подход к назначению химиотерапии больным немелкоклеточным раком легкого

А. М. Певзнер

Место работы: ТНИМЦ НИИ Онкологии, Томск
e-mail: alin.pevzner@gmail.com

Цель. Улучшение результатов комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого с использованием персонализированной химиотерапии.

Материалы и методы. В исследование были включены 40 больных немелкоклеточным раком легкого с морфологически верифицированным диагнозом IIA–IIIB стадии, центральной или периферической локализации, в возрасте 41–74 лет. Больные в неоадъювантном режиме получали 2 курса химиотерапии. После пациентам проводилась операция в объеме пневмонэктомии или лобэктомии. Далее адъювантная химиотерапия (АХТ). Для исследования были использованы биопсийные образцы опухоли и нормальной ткани (~ 5 – 7 мм³) взятые до лечения, а также операционные после НХТ (~ 30 мм³). РНК и ДНК выделяли из парных биопсийных и операционных образцов. Концентрацию и чистоту выделения оценивали на спектрофотометре NanoDrop-2000 (Thermo Scientific, USA).

Целостность РНК и ДНК оценивалась при помощи капиллярного электрофореза на приборе TapeStation (Agilent Technologies, USA). Уровень экспрессии генов химиочувствительности BRCA1, RRM1, ERCC1, TOP1, TOP2 α , TUBB3 и TYMS оценивали при помощи RT-qPCR. Относительная экспрессия была оценена с помощью метода Pfaffl. В качестве гена-рефери использовали ген GAPDH. Для оценки хромосомных aberrаций генов использовалась система цифровой капельной ПЦР (ddPCR QX200, Bio-Rad, USA). Статистическая обработка данных проводилась с использованием пакета прикладных программ STATISTICA 8.0 (StatSoft Inc., USA).

Результаты. Для 31 пациента было проведено назначение персонализированной схемы АХТ. У 16 больных (51,6%) схема – гемцитабин/карбоплатин, в 3 случаях (9,7%) – паклитаксел/карбоплатин и в 2 случаях (6,5%) – доксорубин/карбоплатин. У 10 пациентов (32,3%) химиотерапия была проведена по схеме винорелбин/карбоплатин. В результате

назначения персонализированной схемы АХТ, основанный на определении экспрессии генов химиочувствительности, позволил статистически значимо увеличить трехлетнюю безрецидивную выживаемость больных – 80,6% по сравнению с контролем – 51,7% (OR=2,562; 95% ДИ 1,089–6,027); Log-rank test $\chi^2=4,196$, $p=0,041$. Далее на основании полученных данных, была предпринята попытка персонализированного назначения НХТ. У 4 (44%) больных назначена схема НХТ паклитаксел/карбоплатин, и по одному пациенту (11%) по схемам: гемцитабин/карбоплатин, паклитаксел/доксорубин, гемцитабин/доцетаксел, доксорубин/доцетаксел, доцетаксел. В результате общая эффективность неоадъювантной химиотерапии составила 44,4% (частичная регрессия), стабилизация – 22,2% случаев, для остальных больных оценка эффекта продолжается.

Заключение. Таким образом, применение персонализированного подхода к назначению НХТ больным НМРЛ, на основании оценки экспрессии и копийности генов химиочувствительности позволяет увеличить эффективность лечения, повысить показатели выживаемости, и в перспективе эффективность НХТ.

Фотодинамическая терапия больных со стенозирующим центральным раком легкого

Р. Р. Гатъятов¹, А. В. Важенин¹, Х. Я. Гюлов¹, С. В. Яйцев^{1,2}, А. А. Лукин¹, К. И. Кулаев¹, Е. О. Манцырев¹, М. Н. Миронченко¹, Я. А. Гнатюк¹, С. Н. Тимофеев¹, Е. С. Колосова¹, Е. Д. Печерица¹

Место работы: ¹ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск; ²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск
e-mail: gat_rud@mail.ru

Цель. Оценить эффективность фотодинамической терапии в лечении стенозирующего центрального рака легкого.

Материалы и методы. В отделение торакальной онкологии ЧОКЦОиЯМ с 2009 по 2014 г. проведен анализ результатов терапии 122 пациентов с центральным стенозирующим раком легкого. ФДТ проводилась с использованием фотосенсибилизаторов хлоринового ряда («Фотолон», «Радахлорин») в дозе 1,4–2,1 мг/кг массы тела. Облучение проводили лазерными терапевтическими установками «Лахта-милон» и «Латус» длиной волны 662 нм. Мощность подаваемой дозы составляла 0,8–1,5 Вт., плотность энергии лазерного излучения 200–300 Дж/см². Облучение проводилось путем подведения гибкого моноволоконного кварцевого торцевого световода диаметром 400 или 600 мкм или световода с микролинзой на конце через биопсийный канал эндоскопа.

Результаты. Эффективность процедуры фотодинамической терапии оценивали по следующим критериям: 1) динамика жалоб: уменьшение одышки, кашля, кровохарканья; 2) эндоскопическая картина; 3) рентгенологическая картина; 4) показатели спирометрии. Контрольные исследования проводились через 4–5 недель после ФДТ. Уменьшение одышки отметили 82 пациента, исчезновение – 1, отсутствие эффекта – 12, усиление – 4; уменьшение кашля – 81 пациент, у 5 – кашель прекратился, у 16 – без эффекта, у 4 – усилился. Кровохарканье уменьшилось у 12 пациентов, у 1 – без эффекта, у 1 – усиление. ($p < 0,0001$). Положительная рентгенологическая и эндоскопическая картина в виде увеличения просвета бронхов, разрешения ателектаза и уменьшения вентиляционных нарушений была выявлена у 88 (72,1%) пациентов ($p < 0,0001$). У 34 (27,9%) пациентов изме-

нений при рентгенологическом контроле не выявлено либо выявлена отрицательная динамика. Прирост ЖЕЛ в среднем составил 13,4%, ОФВ1-18,4%, при этом уменьшение ЖЕЛ и ОФВ1 зарегистрированное у 30,3% исследуемых составили 14% и 12,5% соответственно ($p < 0,0001$).

Заключение. можно утверждать, что ФДТ является достаточно эффективной при паллиативном лечении злокачественных стенозирующих опухолей бронхов. Метод не сопряжен со значительными техническими трудностями, обладает выраженной паллиативной эффективностью, безопасен.

Многолетний опыт применения эндоскопического ультразвука периферических новообразований легких (EBUS)

К. И. Кулаев, А. В. Важенин, К. С. Зуйков, И. М. Юсупов, И. А. Попова

Место работы: ГБУЗ «Челябинский Областной Центр Онкологии и Ядерной Медицины» Челябинск; ФГБОУ ВО «ЮУГМУ» Челябинск;

e-mail: eugenepushkarev@yahoo.com

Цель. Оценить эффективность метода ультразвуковой бронхоскопии в диагностике периферических новообразований легкого.

Материалы и методы. С 2009 по 2017 г. в Челябинском областном онкологическом центре в практической работе активно используется радиальные ультразвуковые 20 МГц зонды. Всего выполнено 3181 бронхоскопий с использованием эндобронхиального ультразвукового исследования. Данное исследование включает в себя анализ материалов 2195 пациентов с новообразованиями легких. Среди них мужчин было 1539 (71,2%) и 656 (29,8%) – женщин, средний возраст пациентов составил $66 \pm 10,4$ лет.

Результаты. Ультразвуковое исследование легких проводилось как дополнение диагностической бронхоскопии при отсутствии субстрата. Из 2195 обследованных больных ультразвуковая визуализация новообразований достигнута у 1271 пациента (57,9%). У 924 пациентов (42,1%) новообразование не было обнаружено при ультразвуковом сканировании легкого. Из 1271 пациентов с выявленными опухолями биопсия выполнена у 1224 (94,5%) пациентов. У 71 (5,5%) пациентов биопсия технически была не выполнима из-за парабронхиального расположения опухоли либо из-за инвазии новообразования в стенку сосуда. Злокачественный процесс был верифицирован у 759 пациентов или в 59,7% наблюдений. Подозрение на злокачественное новообразование было у 73 пациентов (5,7%). У 46 больных (0,8%) был верифицирован доброкачественный процесс. Характер опухолевого процесса не был установлен у 346 пациентов (27,2%), данным пациентам в последующем были выполнены более инвазивные процедуры. Самой частой гистологической формой опухоли была плоскоклеточная карцинома, диагностированная у 278 больных, или в 36,6% наблюдений. Второй по частоте была аденокарцинома легкого, которая выявлена у 191 больных, или в 25,1% случаев.

У 152 пациентов был диагностирован мелкоклеточный рак, что составило 20% от общего числа наблюдений. Нейроэндокринный рак диагностирован у 77 пациентов, или в 10,1% наблюдений. Другие формы злокачественных новообразований легкого были верифицированы у 61 пациента, что составило 8% от всех форм карцином. Проведен также анализ эффективности применяемого нами комплекса методов обследования больных в зависимости от размеров ново-

образования. Самый низкий процент успешной верификации новообразований зарегистрирован при опухолевых узлах до 1,0 см в диаметре, диагноз установлен у 7, что составило 0,9%. В группе больных с размерами новообразований от 1,1 до 2,0 см в диаметре злокачественное новообразование было верифицировано у 37 пациентов, что составляет 4,8% от всех диагностированных новообразований. От 2,1 до 3,0 диагноз верифицирован у 121 пациента, что составляет 15,9%. От 3,1 до 4,0 – у 201 пациента, или в 26,4% случаев.

Самой многочисленной группой были пациенты с размером новообразования более 4,1 см в диаметре, опухолевый процесс был установлен у 367 пациентов, или в 48,3% случаев. С ателектазом доли диагноз злокачественного новообразования был верифицирован у 25 пациентов, что составляет 3,4%. Основываясь на полученных данных видно, что наиболее сложные для диагностики новообразования до 2,0 см в диаметре, в сумме процент верификации не превышает 6%. Данная цифра значительно возрастает при размере новообразования от 2,1 см в диаметре и составляет от 16%. Осложнения возникли у 187 пациентов из 1271. У трех пациентов был диагностирован пневмоторакс, что составило 0,2% от всех биопсий легкого, данным пациентам потребовалось дренирование грудной полости, разрешилось консервативно. У 184 (14,4%) пациентов после биопсии опухоли возникло капиллярное кровотечение, которое у всех успешно ликвидировано эндоскопическим гемостазом. Летальных исходов не было.

Заключение. Перед бронхоскопией всем пациентам необходимо выполнять рентгенологическое исследование и компьютерную томографию легких. Дополнение бронхоскопии ультразвуковым обследованием легких с помощью ультразвуковых зондов считаем целесообразным, когда размеры новообразования в легком более 2,0 см в диаметре. Применение ультразвуковых зондов с целью забора материала для гистологического исследования является высокоинформативным методом и в 60% проценте случаев позволяет верифицировать процесс на амбулаторном этапе. При бронхоскопии с использованием ультразвуковых зондов тяжелые осложнения были зарегистрированы у 3 пациентов, или в 0,2% случаев.

Иммуноцитохимическое исследование материала, полученного при ультразвуковом исследовании легкого, с применением тонкоигльной аспирационной биопсии (EBUS-FNA)

К. И. Кулаев, А. В. Важенин, А. А. Лукин, А. Б. Семенова, К. С. Зуйков, И. М. Юсупов

Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск

e-mail: eugenepushkarev@yahoo.com

Цель. Оценить эффективность иммуноцитохимического исследования материала, полученного при тонкоигльной аспирационной трансбронхиальной биопсии в диагностике новообразований легких и средостения.

Материалы и методы. С 2009 по 2017 г. в условиях эндоскопического отделения ЧОКОД (с июня 2017 г. – ЧОКЦОиЯМ) у пациентов с подозрением на злокачественное новообразование легких или средостения было проведено 126 ультразвуковых эндоскопических исследований с прицельной тонкоигльной аспирационной биопсией новообразования (EBUS-FNA) и иммуноцитохимическим исследованием материала с применением жидкостного иммуноцитохимического

метода. Были проанализированы результаты морфологической верификации новообразований.

Результаты. У 74 из 126 пациентов (59%) был диагностирован злокачественный процесс. У 29 из 74 (39%) пациентов был верифицирован плоскоклеточный рак легкого. У 20 из 74 (27%) пациентов – аденокарцинома, у 14 (19%) – мелкоклеточный рак, у 9 (12%) – немелкоклеточный рак. У 2 пациентов из 74 (3%) новообразование в легком верифицировано как метастатическое поражение. У 52 (51%) пациентов после проведения трансбронхиальной тонкоигольной аспирационной биопсии верификация процесса не была получена, этим пациентам потребовались более инвазивные методы диагностики: диагностическая торакотомия (миниторакотомия) с атипичной резекцией легкого, видеоторакоскопия или трансторакальная пункция. Время проведения исследования колебалось от 20 до 40 мин., в среднем составляя 30 мин. Время проведения исследования и вероятность верификации зависели от размера патологического очага в легком, его локализации, плотности и консистенции, удаленности от стенки бронха, объема предварительных обследований, поведения пациента и опыта врача-эндоскописта. Состояние пациентов во время проведения трансбронхиальной тонкоигольной аспирационной биопсии контролировалось и оставалось удовлетворительным. После выполнения исследования не было выявлено осложнений, вызванных вмешательством.

Заключение. Трансбронхиальная тонкоигольная аспирационная биопсия является малотравматичным вмешательством. Применение иммуноцитохимического исследования при трансбронхиальной тонкоигольной аспирационной биопсии обладает высокой информативностью. Верификация злокачественного процесса достигает 59%. Осложнений, вызванных вмешательством, у пациентов не наблюдалось. Таким образом, трансбронхиальная тонкоигольная аспирационная биопсия при достаточном уровне квалификации врача-эндоскописта и достаточной оснащенности медицинских учреждений, является простой и рутинной методикой исследования, заменяющей более инвазивные и травматичные диагностические методики, что является особенно актуальным при невозможности выполнить пациенту хирургические виды вмешательств вследствие сопутствующей патологии, возраста или проведенных ранее операций на органах грудной клетки.

Применение метода эндосонографии в диагностике метастатического поражения легких

К. С. Зуйков, А. В. Важенин, К. И. Кулаев, И. М. Юсупов

Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины» Челябинск
e-mail: eugenepushkarev@yahoo.com

Цель. Оценить эффективность метода ультразвуковой бронхоскопии в диагностике метастатического поражения легких.

Материалы и методы. На базе эндоскопического отделения ГБУЗ «ЧОКЦОИЯМ» в период с 2009 по 2017 г. методом ультразвуковой бронхоскопии с применением ультразвукового минизонда (частота сканирования 20 МГц) были осмотрены 274 пациента с подозрением на метастатическое поражение легкого. В группу исследования включены 82 пациента, у которых была получена верификация диагноза. Исследование проводилось в 94% случаев (77 человек) на амбулаторном этапе обследования в кабинете бронхоскопии под местной анестезией. Группа отобранных пациентов состояла из 45 женщин и 37 мужчин в возрасте от 33 до 85 лет, средний возраст составил 66,5±5 лет.

Результаты. В 69,5% случаев (57 человек) при проведении ультразвуковой бронхоскопии получена гистологическая верификация опухолевого процесса в легком. У 6 пациентов после получения гистологического заключения было выполнено хирургическое удаление патологического очага легкого. При этом в 100% случаев произошло совпадение гистологических заключений. Оставшимся 25 (30,5%) пациентам в отобранной группе, ввиду отсутствия верификации патологического очага в легком при ультразвуковой бронхоскопии, выполнены инвазивные методы исследования – диагностическая торакотомия (миниторакотомия) с атипичной резекцией легкого, видеоторакоскопия или трансторакальная пункция. Из 11 пациентов направленных на исследование с подозрением на метастатическое поражение легкого без выявленного первичного очага ультразвуковая бронхоскопия с биопсией в 7 случаях позволила определить орган-мишень. Время проведения исследования колебалось от 15 до 25 мин., в среднем составляя 20 мин. Время проведения исследования и вероятность верификации зависели от размера патологического очага в легком, его локализации (доля, сегмент, удаленность опухоли от корня легкого), положения ультразвукового минизонда в опухоли (в центре или на периферии опухоли), объема предварительных обследований и применения вспомогательных методик, таких как использование тубуса-проводника, поведения пациента и опыта врача-эндоскописта. Осложнения в виде кровотечения из просвета пораженного сегмента развились в данной группе у 5 пациентов и были купированы в ходе проведения исследования. В период после проведения исследования кровотечений, как и других возможных осложнений, не наблюдалось.

Заключение. 1. Метод ультразвуковой бронхоскопии в 69,5% случаев позволил получить гистологическую верификацию из патологического очага в легком у пациентов с подозрением на метастатическое поражение. При этом в случае метастатического поражения легкого без выявленного первичного очага в 63,6% случаев был определен орган-мишень. 2. Имея небольшое количество осложнений, аналогично с диагностической бронхоскопией, при относительно небольшом увеличении времени проведения исследования ультразвуковая бронхоскопия является достаточно простой и, со временем, рутинной методикой исследования заменяющей более инвазивные и травматичные диагностические методики. Последнее стоит особо подчеркнуть при невозможности выполнить пациенту хирургические виды вмешательств ввиду выраженной сопутствующей патологии, возраста или проведенных ранее операций на органах грудной клетки. 3. В случае выявления патологического очага и возможности взятия биопсии ультразвуковая бронхоскопия дает возможность выставить окончательный диагноз при метастатическом поражении легкого с определением дальнейшей диагностической и/или лечебной тактики еще на амбулаторном этапе обследования пациента, что дополнительно имеет большое экономическое и социальное значение для клиники и пациента.

Изменение копийности генов в опухолевых клетках и вДНК у больных раком легкого

Д. С. Кутилин, Н. А. Петрусенко, Т. Г. Айрапетова

Место работы: Ростовский научно-исследовательский онкологический институт, Ростов-на-Дону
e-mail: k.denees@yandex.ru

Цель. Проблема ранней диагностики опухолей легкого в настоящее время остается не решенной, а изученные моле-

кулярные маркеры не обладают необходимой чувствительностью и специфичностью. В связи с этим целью исследования стало изучение изменения копийности генетических локусов (CNV) в опухолевых клетках легкого и во вДНК крови у больных раком легкого для выявления потенциальных молекулярных маркеров, пригодных для диагностики и прогнозирования развития данного заболевания.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили срезы тканей из FFPE-блоков 90 пациентов, внеклеточная ДНК (вДНК) 70 пациентов (гистологически подтвержден диагноз рак легкого) и 30 условно здоровых доноров. Для выделения опухолевых и нормальных клеток легкого использовалась лазерная микродиссекция с бесконтактным захватом (Palm MicroBeam, Carl Zeiss). Из клеток и плазмы крови фенол-хлороформным методом проведена экстракция ДНК. Определение CNV 35 генов (BAX, BCL2, C-FLAR, P53, MDM2, BFAR, SEMA3B, RASSF1A, CASP9, CASP3, CASP8, SOX2, OCT4, NANOG, PIK3 и MKI67, HV2, HIF1A1, XRCC1, MMP1, TERT, CTNNB1, VEGFA, KRAS, EGFR, GRB2, SOS1, MAPK1, STAT1, BRAF, FTO, miR3678 и референсных локусов ACTB, B2M, GAPDH) проводили методом Real-Time qPCR. Статистический анализ проводили с использованием критерия Манна–Уитни.

Результаты. Обнаружено увеличение копийности GRB2, SOS1, MAPK1, STAT1 и BRAF в опухолевых клетках и вДНК, наиболее сильно выраженное при плоскоклеточном раке легкого (до 4,5 раз) и у больных аденокарциномой легкого без метастазов (до 3,0 раз). Обнаружено снижение копийности BAX в 1,5 раза ($p < 0,05$) (в опухолевых клетках), P53 (в опухолевых клетках и вДНК у пациентов с метастазами) в 4,6 и 4,4 раза ($p < 0,005$) соответственно, CASP3 в 2 раза ($p < 0,05$) (в опухолевых клетках), увеличение копийности SOX2 (в опухолевых клетках и вДНК) в 2,5 и 3,6 раза ($p < 0,005$) соответственно и BCL2 (в опухолевых клетках) в 1,5 раза ($p < 0,05$). Копийность miR3678 понижена у пациентов с аденокарциномой с метастазами в 3 раза ($p < 0,05$), а у пациентов с плоскоклеточным раком и пациентов с аденокарциномой без метастазов копийность miR3678 повышена в 2 раза ($p < 0,05$). Во вДНК и опухолевых клетках легкого обнаружено снижение количества копий HV2 (гипервариабельный участок D-петли мтДНК) в 14 раз ($p < 0,01$).

Заключение. Полученные данные об изменении копийности генов, ответственных за регуляцию апоптоза (BAX, P53, CASP3, BCL2), пролиферацию (SOX2), окислительное фосфорилирование (HV2), функционирование сигнального пути EGFR (GRB2, SOS1, MAPK1, STAT1 и BRAF) и изменении копийности miR3678 в опухолевых клетках легкого и вДНК позволили выявить новые молекулярные маркеры для прогнозирования вероятности метастазирования (miR3678, P53) и улучшения ранней диагностики рака легкого (HV2). Обнаруженное увеличение копийности генов сигнального пути EGFR может иметь важное значение в резистентности опухолей легкого к таргетной терапии. Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 16-34-00267 мол_а.

Промежуточный анализ результатов эпидемиологического исследования распространенности мутаций EGFR у российских пациентов, страдающих распространенным НМРЛ (ORTUS). Данные о корреляции между распространенностью мутаций в гене EGFR в цитологических образцах и плазме

К.К. Лактионов, И.А. Демидова, А.Г. Агеев, В.В. Бредер, П.А. Григорьев, М.Г. Гордиев, Л.И. Гурина, А.Ю. Дидрих, Е.А. Иванова,

Е.Н. Имянитов, Т.В. Кекеева, Н.А. Кириллова, Н.В. Коваленко, В.В. Козлов, О.В. Миронов, М.Н. Миронченко, Н.Э. Мусаева, К.Д. Пеньков, В.В. Поддубный, Д.М. Пономаренко, В.В. Приходько, Ю.А. Рагулин, М.С. Рамазанова, Д.Д. Сакаева, Е.П. Соловьева, Г.Б. Стаценко, А.В. Тарасова, А.А. Филиппов, М.Л. Филиппенко, В.А. Хайленко, Л.П. Шевелева, В.В. Карасева

Место работы: ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; Московская городская онкологическая больница №62, Москва; Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ им. Н.Н. Блохина» РАМН, Барнаул; Окружная клиническая больница, Ханты-Мансийск; Республиканский клинический онкологический диспансер, Казань; Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток; Оренбургский областной клинический онкологический диспансер, Оренбург; Краевой клинический центр онкологии, Хабаровск; НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург; Медико-генетический научный центр РАМН, Москва; Томский областной онкологический диспансер, Томск; Областной клинический онкологический диспансер №1, Волгоград; Новосибирский областной онкологический диспансер, Новосибирск; Тамбовский областной онкологический клинический диспансер, Тамбов; Челябинский областной клинический онкологический диспансер, Челябинск; Красноярский краевой клинический онкологический диспансер имени А.И. Крыжановского, Красноярск; Евромедсервис, Пушкин; Московский областной онкологический диспансер, Балашиха; Областной онкологический диспансер, Иркутск; Сахалинский областной онкологический диспансер, Южно-Сахалинск; МРНЦ МЗ РФ, Обнинск; Кировский областной клинический онкологический диспансер, Киров; Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства Здравоохранения Республики Башкортостан, Уфа; Областной клинический онкологический диспансер, Архангельск; БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер», Омск; Самарский областной клинический онкологический диспансер, Самара; Городская клиническая больница №1, Новосибирск; Лаборатория молекулярной диагностики, Новосибирск; РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ, Москва; АстраЗенека Россия, Москва
e-mail: dema-80@yandex.ru, efimochkinak@gmail.com

Цель. Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) по-прежнему является самой частой причиной смерти от рака во всем мире, в том числе и в Российской Федерации. Не менее 50 тыс. человек ежегодно заболевают в РФ (Каприн А.Д., Старинский В.В., 2017). Примерно 70% опухолей легкого диагностируются и классифицируются по стадиям на основании небольших биопсий, цитологических образцов, или образцов, полученных при хирургическом вмешательстве.

Таким образом, почти для 30% больных молекулярно-генетическое тестирование опухоли для определения мутационного статуса опухоли, в том числе мутации в гене эпидермального фактора роста (EGFR) является невозможным. (Каприн А.Д., Старинский В.В., 2017). В России распространенность мутаций EGFR хорошо известна по данным анализов, выполненных в парафиновых и цитологических образцах опухолевой ткани, – около 10,1% среди пациентов НМРЛ и 19,2% среди пациентов с подтипом аденокарцинома (Тюляндин С.А., 2015). К сожалению, существует очень мало данных о корреляции между распространенностью мутаций EGFR в цитологических образцах и плазме крови (так называемой «жидкой биопсией»), о профиле мутаций EGFR в момент прогрессирования.

Данное исследование позволит не только оценить распространенность и типы мутаций EGFR в цитологических

образцах и циркулирующей опухолевой ДНК (цодНК) у нелеченных больных распространенным НМРЛ до начала лечения и в момент прогрессирования, но и получить информацию, необходимую для лучшего понимания особенностей EGFRm-ассоциированного НМРЛ (эпидемиология, клиническое течение) у российских пациентов.

Материалы и методы. Исследование ORTUS – многоцентровое неинтервенционное проспективное исследование с целью определения распространенности мутаций EGFR у нелеченных российских больных с цитологически верифицированным распространенным НМРЛ. Регистрационный номер исследования: NCT02321046. К настоящему моменту в исследование включены 426 пациентов с IIIB и IV стадиями заболевания. Для промежуточного анализа были взяты 214 больных, прошедших полное обследование и исследование как цитологических препаратов, так и цодНК. Средний возраст больных составил 62,6 лет (32–86, SD 9,47), наблюдалось некоторое преимущество мужчин над женщинами (58,4 vs 41,6%). Количество некурящих преобладало (46,3%) над курящими и бывшими курильщиками (36 и 17,8% соответственно). Большинство больных принадлежало к европеоидной расе (99,1%) и славянской этнической группе (98,6%). Практически всем пациентам (95,7%) был установлен гистологический диагноз аденокарциномы. У 81% пациентов была диагностирована IV стадия заболевания, в 84,1% случаев болезнь сопровождалась характерной симптоматикой (астенией, потерей веса и респираторными расстройствами). Средний срок течения болезни составил 18,7 месяцев.

Цитологические препараты изготавливались в участвующих центрах по принятой методике и окрашивались красителями на основе мелового спирта, просматривались цитологами и присылались в тех случаях, когда в них определялось достаточное количество опухолевых клеток (не менее 200). Далее, в центральных лабораториях проводилось выделение ДНК с использованием наборов для выделения Qiagen DNA extraction kit для цитологии или Roche Cobas для гистологических препаратов. Периферическая кровь забиралась в количестве 10 мл в специальные пробирки со стабилизирующим раствором, после чего отправлялась в центральные лаборатории. Там из крови выделялась цодНК с использованием набора для выделения Qiagen Circulating Nucleic Acid Kit согласно инструкции производителя. Определение мутаций в гене EGFR проводилось с помощью THERASCREEN RGQ EGFR PCR Kit для цитологических препаратов и RGQ Plasma EGFR PCR kit для цодНК (Qiagen).

Результаты. Как и ожидалось, наименьшее количество мутаций EGFR определялось у курящих пациентов (3,9%), несколько большее количество мутаций отмечалось у бывших курильщиков (5,3%). Наибольшее количество мутаций было определено у некурящих больных (33,3%). В целом во всей группе по результатам исследования цитологических препаратов мутации в гене EGFR выявлялись в 17,8% случаев, в цодНК – в 10,3% случаев. Чувствительность молекулярно-генетического анализа плазмы составила 42,1%, специфичность – 97,1%. Мы попытались выделить факторы, ассоциированные с высокой степенью выявляемости мутаций по цодНК у больных НМРЛ. Были выбраны пациенты с выраженной симптоматикой, характерной для болезни (от 1 и до 5 специфических для болезни симптомов) и больные с высокой опухолевой массой (M1a, M1b).

Оказалось, что пациенты без выраженных симптомов болезни и больные, имеющие данные симптомы, показывают одинаковую конкордантность между выявлением мута-

ций в цитологических препаратах и цодНК (60 и 56% соответственно). Тем временем у больных без метастазов МО мутации в цодНК не выявлялись ни в одном случае (в цитологии – 13%), а у пациентов с M1a M1b конкордантность очень высока и составляет около 85%.

Заключение. Полученные данные подтверждают высокую валидность использования цитологических препаратов для проведения молекулярно-генетических исследований при НМРЛ и доказывают важность такого фактора, как высокая опухолевая масса для успешного исследования мутаций в цодНК.

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Опыт применения препарата афлиберцепт в реальной клинической практике в России (фокус на нежелательные явления)

В.Л. Чубенко, М.Ю. Федянин, Е.В. Артамонова, А.В. Белоголов, С.А. Белухин, А.В. Беляева, Л.В. Болотина, Л.Ю. Владимирова, А.С. Жабина, Л.А. Загорская, А.К. Иванова, Ф.Г. Иванова, Е.В. Карабина, Г.И. Косарь, Е.А. Кузнецова, Е.С. Кузьмина, А.А. Мещеряков, А.А. Мищенко, Ф.В. Моисеенко, В.М. Моисеенко, Л.А. Мукова, Х.С. Мусаева, Г.З. Мухометишина, О.В. Некрасова, О.Ю. Новикова, Е.Г. Овчинникова, Д.А. Оксирко, Р.В. Орлова, И.Л. Попова, И.А. Покатаев, К.В. Ральченко, И.Ю. Страдаева, С.А. Тюляндин, П.С. Феоктистова, Л.В. Халикова, А.И. Хасанова, В.М. Шерстнев, С.П. Эрдниева

Место работы: ГБУЗ г. Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 ДЗ г. Москвы», Москва; ГБУ «Республиканский онкологический диспансер», Чеченская республика, Грозный; ГУЗ «Краевой клинический центр онкологии», Хабаровский край; Московский областной онкологический диспансер, Москва; Ростовский научно-исследовательский институт онкологии, Ростов-на-Дону; ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ», Казань; ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург; СПбГБУЗ «ГКОД», ОД №3 г. Москвы, Москва; ГБУ РО «Онкодиспансер», Волгоград; БУ «Сургутская окружная клиническая больница, Сургут; ГБУЗ «ОД» Минздрава КБР, Нальчик; ГБУЗ «Приморский краевой онкологический диспансер, Владивосток; ОД №5 г. Москвы, Москва; ГБУЗ НО «НОКОД», Нижний Новгород; ГБУЗ МКМЦ ТО «Медицинский город», Тюмень; ГБУ «Якутский республиканский онкологический диспансер», Якутск; ГУЗ «ТООД», Тула; ГКБ №24 г. Москвы, Москва; ГБУЗ «РКОД МЗ РТ», Казань; ГБУЗ «СОКБ», Салехард; БУ «Нижегородский онкологический диспансер», Нижегородская область; МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

e-mail: fedianinmu@mail.ru

Цель. Учитывая, наблюдаемые различия в переносимости афлиберцепта различными популяциями пациентов, было инициировано ретроспективное многоцентровое исследование по оценке токсичности применения афлиберцепта в комбинации с режимом химиотерапии FOLFIRI в реальной клинической практике в РФ.

Материалы и методы. К моменту подачи тезисов собраны данные по 104 больным метастатическим раком толстой кишки из 7 клиник. Исследователями были поставлены следующие задачи: оценить частоту развития и тяжесть нежелательных явлений при применении комбинации FOLFIRI афлиберцепт и изучить клинические факторы, ассоциированные с развитием не гематологической токсичности 3–4 степени.

Применялись методы описательной статистики, перцепсионный анализ с помощью пакета программ SPSS Statistica v. 22. К ноябрю 2018 г. ожидаются дополнительные данные еще из 5 клиник РФ, ожидаемое суммарное число больных – 160 (на них будет проведен финальный статистический анализ). В тезисах представлены результаты лечения 104 пациентов.

Результаты. Средний возраст пациентов, включенных в исследование, составил 56 лет, мутация в гене KRAS выявлена у 34% больных, все пациенты имели ECOG 0–1, среднее число органов, пораженных метастазами, составило 2 (1–4). Комбинация афлиберцепта с режимом FOLFIRI назначалась чаще во 2 линии (63,6%), но встречались пациенты, получавшие данную терапию в 1 (0,8%) и 3–4 линиях лечения (35,6%). Сопутствующая патология на момент начала терапии афлиберцептом отмечена у 68% больных, чаще в виде заболеваний со стороны сердечно-сосудистой системы (28,8%). Также на момент начала лечения афлиберцептом 41% больных принимали терапию по сопутствующим заболеваниям.

Непосредственная эффективность FOLFIRI афлиберцепт в российской популяции пациентов составила 25%, что соответствует данным исследования VELOUR (19,8%). Частота прекращения терапии афлиберцептом в связи с токсичностью также не отличалась от результатов регистрационного исследования и составила 24,1%. Нежелательные явления были зарегистрированы у 84,6% больных: 1–2 степени – у 75%, 3–4 степени – у 28,8%. Редко регистрировались гематологические нежелательные явления: нейтропения 3–4 степени – у 7,7%, тромбоцитопения 1–2 степени – у 3,8%, анемия 1–2 степени – у 6,7%.

Не гематологическая токсичность была отмечена у 73,1% пациентов: 1–2 степени – у 20,2%, 3–4 степени – у 8,7%. Чаще она была представлена артериальной гипертензией: 1–2 степень – 26,9%, 3–4 степень – 14,4%. Астения 1–2 степени развивалась у 18,3%, 3–4 степени – у 2,9%; тошнота 1–2 степени – у 27,9%, 3–4 степени – 0%; диарея 1–2 степени – у 17,3%, 3–4 степени – у 1%; дисфония 1–2 степени – у 13,5%. По результатам регрессионного анализа, только сопутствующая патология, требующая медикаментозной поддержки, является фактором, развития негематологических осложнений 3–4 степени на терапии афлиберцептом (ОШ 3,2, 95% ДИ 1,2–8,5, $p=0,02$).

Заключение. Таким образом, в сравнении с данными исследования VELOUR частота развития артериальной гипертензии в российской популяции больных не отличалась, однако в РФ реже регистрируется тошнота, астения, диарея, дисфония. Данные находки, скорее всего, связаны не с особенностями российской популяции пациентов, а особенностью репортирования побочных явлений терапии врачами в реальной клинической практике и/или особенностями менталитета пациентов.

Тем не менее наличие у пациентов сопутствующей патологии, требующей назначения сопроводительной терапии, определяет значимо высокий риск развития у пациентов нежелательных явлений 3–4 степени на терапии FOLFIRI афлиберцепт

Оценка эффективности адъювантной химиотерапии в режиме XELOX у больных неосложненным раком желудка в России

И. С. Стилиди, С. Н. Неред, А. Е. Калинин, О. А. Егенов, О. Россомахина, М. К. Якубов, В. В. Югай

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: main2001@inbox.ru

Цель. Оценить эффективность и переносимость химиотерапии в режиме XELOX у больных раком желудка в российской популяции пациентов

Материалы и методы. В исследование вошли больные аденокарциномой желудка и КЭП II–III типа по Siewert, R0pT1–4pN M0, R0pT3–4pN0M0, с неосложненным течением опухолевого процесса, оперированные в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина. В группу исследования вошли 106 больных, пролеченных с 2012 по 2017 г., которым на первом этапе были выполнены операции и в последующем проводились курсы химиотерапии по схеме XELOX.

В группу только хирургического лечения вошли 120 пациентов, лечение которых проводилось с 2007 по 2012 г. Следует отметить, что с 2007 по 2017 г. план обследований, хирургические подходы и частота послеоперационных осложнений существенно не изменились. Больные дополнительно опрашивались на предмет оценки функционального состояния до начала лечения или после операции и на предмет выяснения причин отказа от проведения ХТ.

Результаты. Комбинированное лечение позволило улучшить показатели выживаемости на 12% по сравнению только с хирургическим лечением (50В 64% vs 52% $p=0,13$). Однако, по нашему мнению, из-за меньшей численности наблюдений, чем в азиатских исследованиях, статистически достоверных различий достичь не удалось (НМИЦ – 226, CLASSIC – 1035, ACTS-GC – 1059 больных).

Заключение. Адъювантная химиотерапия по схеме XELOX позволяет улучшить результаты лечения больных раком желудка в российской популяции пациентов.

Особенности мутаций у пациентов с диагнозом рак пищевода

М. В. Агзуллина¹, Р. Ф. Еникеев¹, М. Г. Гордиев^{1, 2}, М. В. Бурмистров⁴, Л. Х. Шигапова³, Е. И. Шагимарданова³, О. А. Гусев³, А. Г. Никитин², Р. Ш. Хасанов⁴, С. А. Орлова⁵

Место работы: ¹ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства Здравоохранения Республики Татарстан», Казань; ²Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Москва; ³ФГАОУ ВО КФУ, ФГБУ ФНКЦ ФМБА России, Москва; ⁴КГМА – филиал ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России, Москва; ⁵ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства Здравоохранения Республики Чувашии», Чебоксары

e-mail: alba352007@yandex.ru

Цель. Анализ встречаемости мутации в генах системы репарации ДНК у пациентов с диагнозом рак пищевода для оценки прогноза и эффективности лечения.

Материалы и методы. Было проанализировано 36 пациентов с диагнозом рак пищевода с отягощенным онкологическим анамнезом (основная группа) и без (контрольная группа), наблюдавшиеся в ГБУЗ РКОНД МЗ РТ в 2017–2018 гг.

Критерием включения был диагноз рак пищевода, возраст манифестации (до 70 лет). Далее пациенты были разделены на две группы: основная группа, куда включались пациенты с наследственным анамнезом у родственников 1-й и 2-й линии родства, и контрольная группа с неотягощенной наследственностью у ближайших родственников.

ДНК из лейкоцитов периферической крови выделяли с помощью набора DNeasy Blood & Tissue Kit («Qiagen»). Концентрация ДНК была измерена на спектрофотометре NanoVue Plus («GE Healthcare») и составляла 30–50 нг/мкл. Подготовка библиотек для секвенирования осуществлялась с помощью NimbleGen SepCapEZ Choice («Roche»). Секвенирование проводилось на приборе Illumina MiSeq («Illumina»). Картирование прочтений на референсную последовательность генома человека (hg19) проводилось при помощи алгоритмов BWA-MEM, качество исходных данных, выравнивания, обогащения и покрытия целевых регионов проверялось с помощью FastQC, BAMQC и NGSrich. Поиск нуклеотидных вариаций выполнялся с помощью GATK HaplotypeCaller, Samtools, FreeBayes.

Полученные VCF-файлы всех комбинаций алгоритмов выравнивания и поиска вариаций объединялись методом опорных векторов, что увеличивало общие показатели чувствительности и специфичности при выявлении мутаций. Консенсусный VCF-файл обрабатывался с помощью программы SnpSift (глубина прочтения более 10) и аннотировался с помощью SnpEff (анализ всех транскриптов), ANNOVAR (анализ частот аллелей в ExAC, 1000G и ESP6500, алгоритмы проверки функциональной значимости SIFT, PolyPhen2, MutationTaster, FATMM, CADD, DANN, Eigen) и Alamut Batch (влияние на сплайсинг, базы данных dbSNP, ClinVar, HGMD Professional). Среднее покрытие составило 473х, доля корректно картированных прочтений – 99,6%, доля целевых регионов с покрытием выше 100х – 96,2%. Кастомная панель состояла из следующих генов интереса: TP53, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, APC, MUTYH, CDKN2A, CDK4, ATM, KIT, PDGFRA, CDH1, CTNNA1, PRSS1, SPINK1, CFTR, BRCA1, BRCA2, FANCI, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD54L, RAD51D, CHEK1, CHEK2, CDK4, CDK12, FANCI/BRIP1, PPP2R2A, BARD1, PARP1, NTHL1, POLE, POLD1/BMPR1A, SMAD4, MLH3, MSH6, PMS1, NBN, NF1, PPM1D, DICER1, PPM1D, RB1, HOXB13, BMPR1A, BLM, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCM, RHBDF2, HRAS, BAP1, EGFRSDHB, SDHC, SDHD, SFTPA1, HER2, SLX4, BAP1, MRE11, FAM175, CtIP, H2AX, RPA, NTHL1 RPS20, BUB1, BUB3, LRP6, STK11, AKT1, ATR, BABAM1, BAP1, BMPR1A, CTNNA1, FAM175A, MRE11A, NBN, PMS2, POLD1, POLE, PRSS1, RAD50, RET, TP53BP1, VHL, XRCC2.

Результаты. У 17 (47%) пациентов в обеих группах исследования наблюдались патогенные и предположительно патогенные мутации. В группе с условно-патогенными мутациями были выявлены POLD, ATM, BUB1, CDKN2A, POLE, FANCL, PALB2, XRCC2, MSH2, наблюдавшиеся у 10 (25%) пациентов. Патогенные мутации наблюдались у 7 (22%) пациентов, среди которых были CDK12, RAD51B, BRCA2, MLH1, BRCA1, PALB2/MLH3. При подгрупповом анализе было выявлено, что в основной группе условно-патогенные мутации встречались у 4 (11%) пациентов, у 4 (11%) пациентов встречались патогенные мутации и у 5 (13,8%) пациентов мутаций не было выявлено. В контрольной группе условно-патогенные мутации были выявлены у 5 (13,8%) пациентов, а патогенные мутации были обнаружены у 4 (11%) и у 15 (41,5%) мутации не были выявлены. У 3 пациентов в основной группе были выявлены две мутации – как патогенная, так и условно патогенная.

Заключение. У 12 (33,3%) пациентов выявлялись патогенные или условно-патогенные мутации. В контрольной группе

только 5 (13,8%) пациентов имели патогенные или условно-патогенные мутации. В последующем полученные данные, возможно, найдут применение при персонализированном подходе к терапии. Проведенное исследование показало высокую актуальность изучения наследственного генетического компонента в раке пищевода, и проект будет продолжен на более многочисленной выборке пациентов.

Субтотальные резекции пищевода с эзофагогастропластикой комбинированным лапаро-торакоскопическим доступом (по Льюису) при раке. Первые результаты

А. С. Аллахвердян, А. Н. Анипенко, С. Н. Анипенко

Место работы: ГБУЗ МО «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского», Москва

e-mail: allakhverdyan@rambler.ru

Цель. Анализ непосредственных и ближайших результатов субтотальных резекций пищевода с одномоментной эзофагогастропластикой комбинированным лапаро-торакоскопическим доступом при раке.

Материалы и методы. В 2015–2016 гг. было выполнено 22 субтотальные резекции пищевода комбинированным лапароскопическим и правосторонним торакоскопическим доступом. В 6 случаях операция выполнялась после предшествовавших абдоминальных вмешательств. Во всех случаях торакоскопический этап завершался формированием «ручного» двухрядного пищеводно-желудочного анастомоза. Лимфодиссекция выполнялась в объеме 2F.

Результаты. Резекция R0 была выполнена у 21 больного. При гистологическом исследовании в среднем исследовалось 37 ± 4 лимфоузла. Послеоперационные осложнения отмечены у 3 больных. Локальная несостоятельность пищеводного анастомоза возникла у 2 больных. У 1 больного заживление свища анастомоза было отмечено в течение 4 недель, после дренирования. Послеоперационная летальность у одного больного. Средняя продолжительность операции составила 8 ч. 42 мин. Средняя продолжительность нахождения в реанимации составила 16 ч. Энтеральное питание после операции начинали на 5 сутки. Средний послеоперационный койко-день у больных без несостоятельности шва анастомоза составил 8 суток. Срок начала послеоперационной химиолучевой терапии в данной группе пациентов составил 24 ± 3 суток после операции, в группе пациентов после традиционной («открытой») операции типа Льюиса – 29 ± 4 суток.

Заключение. Преимущества лапаро-торакоскопических субтотальных резекций пищевода: четкость визуализации, хороший контроль гемостаза, удобство мобилизации желудка и пищевода, ранняя активизация больных в послеоперационном периоде, сокращение сроков стационарного лечения, более раннее начало послеоперационной химиолучевой терапии.

Пути улучшения непосредственных и отделенных результатов лечения аденокарциномы головки поджелудочной железы

Д. М. Кучин, В. Е. Загайнов

Место работы: ФБУЗ ПОМЦ ФМБА России, Нижний Новгород

e-mail: pomc.kuchin@gmail.com

Цель. Улучшить результаты лечения больных с протоковой аденокарциномой головки поджелудочной железы.

Материалы и методы. Нами проведен анализ 215 пациентов, которым была выполнена панкреатодуоденальная резекция по поводу протоковой аденокарциномы.

Результаты. Проведен анализ влияния на выживаемость расширения объема операции от стандартной до расширенной ГПДР, выявления перинеуральной опухолевой инвазии и наличия или отсутствия метастазов в регионарные лимфатические узлы. Ни один из факторов не показал значимого влияния на отдаленную выживаемость. Фактором, влияющим на отдаленные результаты, остается лишь выполнение резекции в объеме R0, что позволяет увеличить медиану выживаемости с 11 до 16 мес. При вовлечении в опухолевый процесс магистральных венозных сосудов сокращается общая выживаемость только у пациентов, которых была гистологически доказана истинная сосудистая инвазия по сравнению с группой больных у которых этой инвазии не было (даже если была выполнена резекция сосуда) (10 против 16 мес.). Также отмечена тенденция увеличения сроков отдаленной выживаемости у пациентов с высокодифференцированной аденокарциномой по сравнению с больными, имеющими опухоли умеренной и низкой степени дифференцировки (медиана – 22 против 13 мес.).

Проведение системной химиотерапии в адъювантном режиме достоверно увеличивает медиану выживаемости с 12 до 35 мес. С учетом всех факторов негативного прогноза ретроспективно была выделена группа пациентов, которые не получили курсы химиотерапии, но имели хорошие отдаленные результаты. В эту группу вошли пациенты с высокодифференцированной аденокарциномой головки поджелудочной железы, без истинной сосудистой инвазии. Пятилетняя выживаемость в этой группе пациентов составила 52%.

Заключение. Таким образом, пациенты с аденокарциномой головки поджелудочной железы высокой степени дифференцировки без истинной инвазии магистральных сосудов демонстрируют максимальные сроки общей и безрецидивной выживаемости.

Роль хемокиновых рецепторов в метастазировании рака ободочной кишки

А. К. Иванова, Р. В. Орлова, А. В. Андросова

Место работы: Санкт-Петербургское ГУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург
e-mail: domolink_37327@mail.ru

Цель. По данным ВОЗ в мире ежегодно регистрируется более 500 тыс. случаев рака ободочной кишки. Рак ободочной кишки занимает второе место в структуре женской онкологической заболеваемости, уступая лишь раку молочной железы, и третье место в структуре мужской заболеваемости после рака предстательной железы и легкого. Известными прогностическими факторами определяющими раннее метастазирование у больных после радикального лечения являются: глубина опухолевой инвазии (параметр T), статус регионарных лимфоузлов (параметр N), морфологическая дифференцировка опухоли, микроскопическая сосудистая или перинеуральная инвазия, лимфоцитарная инфильтрация, позитивные края резекции, перфорация опухоли, повышение уровня РЭА. Кроме того, в настоящее время другие потенциальные факторы находятся в стадии изучения, такие как p53, k-ras, bcl-2, TGF-альфа, EGF, пролиферативный индекс, анеуплоидность и хемокины.

Хемокины – это суперсемейство малых (8–10 kD) белков, которые играют стержневую роль в регулировании лейкоцитарного движения и экстравазации через люминальную поверхность эндотелиальных клеток в места воспаленных тканей. Была замечена немаловажная роль хемокиновых рецепторов в процессе метастазирования рака ободочной кишки.

Материалы и методы. В работу включено 53 пациента: из них 26 мужчин и 27 женщин в возрасте от 28–76 лет, средний возраст составил $59,41 \pm 8,62$ год, медиана возраста составила 61 год. Все пациенты имели верифицированный диагноз: рак ободочной кишки: рак сигмовидной кишки – 18 пациентов, рак слепой кишки – 6 пациентов, рак селезеночного изгиба ободочной кишки – 6 пациентов, рак поперечно-ободочной кишки – 6 пациентов, рак печеночного изгиба ободочной кишки – 1 пациент, рак нисходящего отдела ободочной кишки – 3 пациента, рак восходящего отдела ободочной кишки – 5 пациентов. Всем пациентам было проведено радикальное хирургическое лечение. Послеоперационная стадия у всех пациентов была определена, как pT4N0M0. Все пациенты находились под динамическим контролем, и им выполнялись диагностические процедуры согласно стандартам наблюдения пациентов с колоректальным раком в течение 5 лет после хирургического вмешательства. Те пациенты, у которых появились отдаленные метастазы после хирургического лечения в течение 2–3 лет, составили I группу (31 пациент), а группу II составили пациенты, которые наблюдались в течении 5 лет после проведенной операции без выявления у них отдаленных метастазов (22 пациента).

Результаты. Таким образом, была изучена зависимость метастазирования от уровня экспрессии хемокиновых рецепторов в опухолевой ткани. Первая группа пациентов II стадии с прогрессированием заболевания показала безрецидивную выживаемость в промежутке от 1 до 44 мес. У второй группы пациентов II стадии без прогрессирования заболевания медиана безрецидивной выживаемости не была достигнута в связи с тем, что все пациенты прожили 60 мес. без развития рецидива.

Заключение. Таким образом, изучение роли хемокинов и их рецепторов в метастазировании рака ободочной кишки является высокоактуальным для определения факторов прогноза с точки зрения основных показателей выживаемости после радикального лечения, планирования рационального противоопухолевого лечения с адъювантной целью.

Оптимизация методики лекарственной терапии больных гастроинтестинальными стромальными опухолями

С. Т. Адлейба, Л. М. Когония, В. С. Мазурин

Место работы: ГБУЗ МО МОНИКИ им. М. Ф. Владимирского, Москва
e-mail: bruvs@mail.ru

Цель. Увеличение эффективности проводимой терапии иматинибом у пациентов с локализованными и генерализованными формами ГИСО путем индивидуализации режима лекарственной терапии с учетом концентрации активных метаболитов иматиниба в плазме крови больных.

Материалы и методы. Терапия иматинибом проводилась пациентам с морфологически верифицированным диагнозом ГИСО в дозе 400 мг в сутки перорально ежедневно. Исследование концентрации активных метаболитов иматиниба в плазме крови больных проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией методом тандемной масс-спектрометрии. Пациентам, в крови

которых уровень концентрации активных метаболитов 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 по май 2016 г. исследование было проведено 71 пациенту. Медиана общей выживаемости у больных с локализованными формами заболевания составила 48 мес. при медиане прослеженности 13,0 мес. В этой группе больных средняя продолжительность жизни составила 19,5 мес. Медиана общей выживаемости у больных с генерализованными формами заболевания составила 83,3 мес. при медиане прослеженности 30,7 мес. В этой группе больных средняя продолжительность жизни составила 43,6 мес. Медиана безрецидивной выживаемости у больных с локализованными формами заболевания составила 42 мес. при медиане прослеженности 13 мес. В этой группе больных средний безрецидивный период 15,4 мес. Медиана безрецидивной выживаемости больных с генерализованными формами заболевания составил 79,9 мес. при медиане прослеженности 24 мес. Такая разница показателей продолжительности жизни в этих группах пациентов может объясняться тем, что время наблюдения за пациентами с генерализованными формами ГИСО составляет 8 лет, а за пациентами с локализованными формами заболевания – 5 лет.

Заключение. Использование метода высокочувствительной жидкостной хроматографии с детекцией метода tandemной масс-спектрометрии для определения концентрации активных метаболитов иматиниба в плазме крови больных с ГИСО позволяет повысить эффективность терапии, тем самым увеличивая продолжительность жизни пациентов.

Эффективность конверсионного лечения больных диссеминированным раком желудка (ДРЖ)

Е.С. Обаревич, Н.С. Бесова, С.Н. Неред, М.М. Давыдов, М.Д. Будурова, М.П. Никулин, Е.В. Глухов, В.А. Горбунова, И.С. Стилиди

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
e-mail: obarevich@list.ru

Цель. Согласно международным данным, выживаемость больных ДРЖ варьирует в пределах 6,1–12,4 мес. Возможности хирургического лечения данной категории больных ограничены ввиду распространенности процесса. Тем не менее ряд современных режимов химиотерапии демонстрирует высокую эффективность, приводя к полной регрессии отдаленных метастазов и ставя вопрос о целесообразности проведения хирургического этапа лечения. Целью данного проспективного исследования стало изучение результатов применения конверсионного подхода к лечению больных исходно ДРЖ.

Материалы и методы. В исследование включено 39 первичных больных ДРЖ в возрасте от 28 до 76 лет (средний – 49,88), из них мужчин – 24, женщин – 15. Пациенты имели следующее количество зон поражения помимо основного очага в желудке: одна зона – 20 человек, две зоны – 13 человек, более трех зон – 6. Наиболее частыми зонами метастазирования были брюшина (n=26) и забрюшинные лимфатические узлы (n=8). Всем пациентам лечение было начато с цикловой полихимиотерапии в объеме 6–9 курсов по одной из следующих схем: 1) mFOLFIRINOX – 19 человек; 2) дуплеты с включением фторпиримидинов в комбинации с оксалиплатином либо иринотеканом – 11 человек; 3) триплетные вариации с доце-

такселом, производными платины и фторпиримидинами – 9 человек. После регрессии отдаленных метастазов на фоне химиотерапии пациентам была выполнена паллиативная операция: гастрэктомия/субтотальная резекция лимфодиссекция D2/D3. Шести больным, имевшим метастатическое поражение яичников, одномоментно – двухсторонняя овариоэктомия.

Результаты. Медиана общей и безрецидивной выживаемости составили 32,53 и 19,9 мес. соответственно, общая 3-годичная выживаемость – 43,5%. Регрессионный анализ Кокса позволил выделить в качестве независимых прогностических факторов локализацию первичного очага (p=0,049), наличие метастазов в печень (p=0,026), временной интервал от окончания лечения до операции (p=0,05) и радикализм проведенного хирургического вмешательства R0 (p=0,048).

Заключение. У ряда больных исходно диссеминированным РЖ включение хирургического этапа лечения после эффективной химиотерапии позволяет улучшить отдаленные результаты. Необходим дальнейший поиск четких критериев отбора больных для конверсионного лечения.

Факторы локального иммунитета у больных раком пищевода при различном клиническом течении

О.И. Кит, Е.Ю. Златник, А.Л. Базаев, Е.Н. Колесников, В.С. Трифанов, Т.Б. Кацеева, Р.Е. Мягков, Л.В. Харин, Е.С. Бондаренко, Е.И. Золотарева, О.Г. Шульгина

Место работы: ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: bazaev-adlan@mail.ru

Цель. Оценить параметры локального лимфоцитарного микроокружения у больных раком пищевода в зависимости от продолжительности периода до прогрессирования.

Материалы и методы. Под наблюдением находилось 35 пациентов с первично выявленным раком пищевода (29 мужчин и 6 женщин), из них у 6 больных (17%) была выявлена I, у 15 (42,9%) – II и у 14 (40,1%) – III стадия. Всем пациентам было выполнено радикальное оперативное вмешательство. Специальной (системной и локальной) противоопухолевой терапии не проводилось.

При морфологическом исследовании во всех 35 случаях был выявлен плоскоклеточный рак. Объектом изучения была ткань опухоли, перитуморальной зоны (ПЗ – визуально неизмененной ткани, прилежащей к опухоли) и линия резекции (ЛР – ткани, отстоящей от опухоли на 6–8 см проксимально). В гомогенатах тканевых образцов, полученных с помощью дезагрегирующего устройства BD Medimachine, на проточном цитометре FACSCantoII (BD) изучали состав цитотоксических лимфоцитов (CD3 CD8), а также содержание Т-регуляторных клеток (CD4 CD25 CD127dim). Результаты выражали в процентах, а Т-regs в процентах от CD3 CD4 клеток. Вычисляли соотношения содержания клеток в исследованных образцах, получали коэффициенты K1 (ПЗ/ОП), K2 (ПЗ/ЛР) и K3 (ЛР/ОП).

Результаты. В течение срока наблюдения 13 больных оставались без прогрессирования, у 22 наблюдалось прогрессирование заболевания, на основании чего больные были разделены на две группы (1-ю и 2-ю соответственно). Результаты определения K1, K2 и K3 у больных этих групп показали, что K1, рассчитанный для Tregs был статистически достоверно выше у больных 2-й группы, чем у больных 1-й группы ($0,64 \pm 0,20$ и $0,15 \pm 0,03$ соответственно, $p < 0,05$).

Сходные различия установлены для K2 ($2,8 \pm 0,43$ и $0,57 \pm 0,12$ соответственно, $p < 0,05$). K3 для Tregs не имел статистически значимых различий в зависимости от наличия или отсутствия

раннего прогрессирования заболевания, однако различия были выявлены при вычислении КЗ для CD3 CD8, который был выше у больных 1-й группы по сравнению со 2-й ($1,33 \pm 0,13$ и $0,91 \pm 0,15$ соответственно, $p < 0,05$). Определение коэффициентов для лимфоцитов других субпопуляций не позволило выявить статистически значимых различий между больными обеих групп.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о значимости Т-лимфоцитов субпопуляций Tregs и CD3 CD8 в опухоли и прилежащих тканях; коэффициенты могут быть использованы для прогноза риска развития прогрессирования у больных раком пищевода.

Результаты применения радиочастотной термоабляции в комбинированном лечении множественных биллобарных метастазов колоректального рака в печень

Н.В. Блинов, О.И. Каганов, С.В. Козлов, А.Е. Орлов

Место работы: ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара; Самарский областной клинический онкологический диспансер, Самара

e-mail: nik261094@mail.ru

Цель. Оценить полученные результаты применения радиочастотной термоабляции (РЧА) в комбинированном лечении множественных биллобарных метастазов колоректального рака (КРР) в печень.

Материалы и методы. В исследовании представлены результаты лечения 176 больных с диагнозом колоректальный рак, после удаления первичной опухоли толстой кишки с прогрессией онкологического процесса в виде множественных (4 и более) биллобарных метастазов в печень. В основной группе (98 пациентов) проводилось комбинированное лечение (химиотерапия РЧА). В контрольной группе (78 пациентов) применялась только химиотерапия. Средний возраст больных в группах сравнения составил $57,04 \pm 7,67$ и $57,53 \pm 8,22$ ($p = 0,68$) соответственно.

Результаты. Комбинированное лечение позволило достичь показателей одно- и двухлетней бессобытийной выживаемости (13,5 и 3,4% соответственно), в контрольной группе была получена только однолетняя бессобытийная выживаемость (10,2%).

Медиана бессобытийной выживаемости в основной группе составила 9 месяцев, в контрольной – 6 месяцев. Кривые бессобытийной выживаемости в исследуемых группах различались статистически значимо (статистика логрангового критерия 2,12, $p = 0,05$). Показатели одно-, двух- и трехлетней выживаемости в основной группе составили 73,5, 25,1, 7,2%, в контрольной – 39,6, 6,3, 2,1% соответственно.

Применение РЧА позволило достичь показателя общей четырехлетней выживаемости (1,8%), тогда как в контрольной группе была получена только трехлетняя выживаемость (2,1%). В основной группе медиана общей выживаемости достигла 18 месяцев, в контрольной – 11 месяцев. Кривые выживаемости в группах сравнения различались статистически значимо (статистика логрангового критерия 3,77, $p = 0,000$).

Заключение. Применение радиочастотной термоабляции в комбинации с химиотерапией при лечении множественных биллобарных метастазов колоректального рака в печень позволяет значимо улучшить показатели бессобытийной и общей выживаемости.

Возможности комбинированного лечения пациентов с нерезектабельным аденогенным раком поджелудочной железы у пациентов старшей возрастной группы или с ограниченным функциональным статусом – предварительные итоги

Л.В. Болотина, А.Н. Хитрова, А.Л. Корниецкая, Л.И. Москвичева, Л.А. Королева, А.А. Качмазов, Т.В. Устинова, Е.Ю. Карпенко

Место работы: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

e-mail: kornietskaya@mail.ru

Цель. Оценить токсичность и эффективность (увеличение ОБ) комбинации МХТ и HIFU-терапии у больных с нерезектабельным местнораспространенным РПЖ.

Материалы и методы. В исследование включено 20 пациентов: 13 женщин и 7 мужчин в возрасте от 56 лет до 81 года, средний возраст – 69 лет. У всех больных диагностирован нерезектабельный местнораспространенный РПЖ, морфологически – аденокарцинома.

Все пациенты получали МХТ гемцитабином в дозе 1000 мг/м^2 1, 8 и 15 дни. Сеансы HIFU-терапии проводились между введениями химиопрепарата. В случае прогрессирования заболевания при сохранении общего удовлетворительного состояния пациента проводились 2 и 3 линии ХТ (МХТ иринотеканом, XELOX, МХТ капецитабином в стандартных дозировках) в комбинации с HIFU-терапией. Набор пациентов в исследование начат в феврале 2017 г.

Результаты. На текущий момент в процессе лечения находится 12 больных. Длительность лечения в этой группе составляет от 5 до 18 мес., медиана – 12,6 мес. Одна линия МХТ в комбинации с HIFU-терапией проведена 6 больным, 2 и 3 линии МХТ в рамках комбинированного лечения реализованы у 4 и 2 больных соответственно. Умерло 4 больных в сроки от 2 до 13 мес. ($m = 7,7 \text{ мес.}$) с момента начала лечения. Основными проявлениями токсичности в процессе терапии стали: тромбоцитопения 1 ст. – 27%; тромбоцитопения 2 ст. – 13%; ожог кожи 1 ст. – на 3%; гриппоподобный синдром – 15%.

У всех пациентов отмечено уменьшение или разрешение болевого синдрома в течение 1–2 месяцев с момента начала лечения. В случае прогрессирования опухолевого процесса возобновление болевого синдрома зарегистрировано у 9 (56%) из 16 больных, что потребовало назначения симптоматической терапии. Основным критерием эффективности исследования является оценка ОБ, в связи с незавершенностью работы оценить этот показатель на данный момент не представляется возможным.

Заключение. Проведение ХТ в комбинации с HIFU-терапией при местнораспространенном нерезектабельном РПЖ у больных старшей возрастной группы или с ограниченным функциональным статусом продемонстрировало удовлетворительный профиль токсичности и значимую эффективность. Предложенный вариант лечения позволил не только сохранить, но в большинстве случаев и улучшить качество жизни пациентов за счет уменьшения или разрешения болевого синдрома.

Пилотное исследование по оценке эффективности и токсичности двух режимов индукционной химиотерапии у пациентов с погранично-резектабельным раком поджелудочной железы

Л.В. Болотина, А.Л. Корниецкая, А.А. Качмазов

Место работы: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

e-mail: kornietskaya@mail.ru

Цель. Сравнить эффективность и токсичность двух альтернативных режимов индукционной химиотерапии у пациентов с погранично-резектабельным раком поджелудочной железы.

Материалы и методы. В исследование включение 14 человек с местнораспространенным нерезектабельным РПЖ, из них 6 мужчин и 8 женщин в возрасте от 51 года до 70 лет (средний возраст 60 лет). Пациенты разделены на две лечебные группы по 7 человек в каждой. Лечение проводилось по двум альтернативным схемам – FOLFIRINOX или гемцитабин паб-паклитаксел. Необходимо отметить, что в группу больных, получавших ХТ по схеме FOLFIRINOX, включались пациенты только с ECOG 0, в то время как в группы с включением гемцитабина и паб-паклитаксела вошли пациенты ECOG 0-1. Контрольное обследование проводилось после 3 и 6 курсов ХТ.

Результаты. В группе больных, получавших лечение по схеме FOLFIRINOX, ЧР достигнута у 7 человек, 6 из них радикально прооперированы. По данным гистологического исследования у всех зарегистрирован патоморфоз 2–3 степени. Один пациент умер от кровотечения, развившегося на фоне резорбции опухоли. Основными нежелательными явлениями стали: лейко- и нейтропения 2–3 ст, развившиеся на 66% курсов ХТ, гастроинтестинальная токсичность 2 ст – 46% курсов, тромбоцитопения 2 ст. – 38%.

В группе пациентов, которым индукционная ХТ проводилась по схеме гемцитабин паб-паклитаксел, ЧР зарегистрирована у 4 больных, 2 радикально прооперированы, достигнут лечебный патоморфоз 3 ст. У 2 больных хирургическое лечение было невозможно по функциональному статусу. Прогрессирование процесса зарегистрировано у 3 пациентов с исходным массивным вовлечением соседних структур и магистральных сосудов.

Наиболее значимым проявлением токсичности стало развитие полинейропатии 2–3 ст., которая зарегистрирована у всех больных начиная со 2–3 курса ХТ, что привело к досрочному прекращению лечения у 2 пациентов. Гастроинтестинальная токсичность 2 ст. – 27%, лейко- и нейтропения 2–3 ст. – на 38% курсов ХТ, анемия 2 ст. и тромбоцитопения 2 ст. – на 81 и 76% курсов соответственно.

Заключение. Предпочтительным вариантом индукционной химиотерапии при местнораспространенном нерезектабельном раке поджелудочной железы является режим FOLFIRINOX. Комбинация гемцитабина с паб-паклитакселом может быть рассмотрена как наилучший альтернативный режим химиотерапии. Хирургическое лечение должно быть реализовано по факту достижения резектабельности независимо от объема проведенной ХТ.

Топоизомераза IIα (TopoIIα) как фактор прогноза у больных метастатическим колоректальным раком, получивших в I линии лекарственного лечения режим х/т на основе оксалиплатина и капецитабина

А. Д. Даренская, Н. В. Доброва, Е. В. Степанова

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: darenskaya@bk.ru

Цель. Оценить прогностическое значение уровня экспрессии молекулярно-биологических маркеров (МБМ) (E-cadherin, TopoIIα, TopoI, p53, Vax, ERCC, TP опух./строма) в ткани первичной опухоли толстой кишки у больных метастатическим колоректальным раком (МКРР), получивших в I линии лекарственного лечения режим химиотерапии (х/т) на основе оксалиплатина и капецитабина.

Материалы и методы. В исследование включали пациентов МКРР, ранее не получавших лекарственного лечения по поводу диссеминированной болезни, с морфологически верифицированным диагнозом аденокарциномы толстой кишки и получивших в рамках настоящего исследования в I линии лечения режим х/т на основе схемы «оксалиплатин + капецитабин». Иммуногистохимическим методом в ткани первичной опухоли толстой кишки (биопсийном или операционном материале), полученной до начала I линии лекарственной терапии, определяли уровень экспрессии МБМ. Проводили анализ влияния экспрессии МБМ в опухоли на выживаемость без прогрессирования (ВБП) и общую выживаемость (ОВ) больных МКРР.

Результаты. У 39 пациентов МКРР изучена экспрессия 7 МБМ (E-cadherin, TopoIIα, TopoI, p53, Vax, ERCC, TP опух./строма). Статистически достоверной взаимосвязи между экспрессией МБМ в опухоли и ВБП не получено, т.е. медиана ВБП достоверно не отличалась у больных, положительных и отрицательных по маркерам. При оценке влияния экспрессии МБМ в опухоли на ОВ больных МКРР TopoIIα оказался единственным маркером, достоверно предсказывающим ОВ. Обнаружено статистически достоверное увеличение ОВ пациентов с низкой/отсутствием экспрессии TopoIIα в опухолевых клетках (медиана ОВ 16,3±2,03 мес. (95%ДИ 12,32–20,28)) по сравнению с пациентами, у которых отмечалась гиперэкспрессия TopoIIα в опухоли (медиана ОВ 7,7±4,98 мес. (95%ДИ 0,00–17,46)), p=0,007. При анализе влияния на ОВ больных МКРР других МБМ в опухоли (Vax, E-cadherin, TopoI, ERCC, TP опух./строма) статистически значимых корреляций не найдено.

Заключение. Гиперэкспрессия TopoIIα – неблагоприятный фактор прогноза ОВ больных МКРР, получивших в I линии лекарственного лечения режим х/т на основе оксалиплатина и капецитабина. Данный маркер уже сегодня может быть использован в клинической практике.

Инфицирование слизистой оболочки желудка вирусами Эпштейна-Барр и герпеса человека 6 типа усиливает процессы перекисного окисления липидов

О. И. Кит, Т. А. Зыкова, Ю. А. Геворкян, Е. А. Шевякова, О. А. Богомолова, И. А. Горошинская, П. С. Качесова, Л. А. Немашкалова, А. В. Чудилова

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

e-mail: tatiana2904@yandex.ru

Цель. Вирусное инфицирование и окислительный стресс являются признаннымиотягчающими факторами, вносящими вклад в процессы неопластической трансформации тканей. Цель – определить влияние вирусного инфицирования тканей на процессы свободнорадикального окисления при раке желудка (РЖ).

Материалы и методы. Исследовали образцы опухолевой (ОТ) и условно здоровой ткани (ЗТ), взятой по линии резекции, у 25 больных РЖ (средний возраст – 62,8±2,1 года). Выполняли количественное определение ДНК цитомегаловируса (ЦМВ), вируса Эпштейна-Барр (ВЭБ) и вируса герпеса человека 6 типа (ВГЧ-6) методом ПЦР-РВ. Для оценки интенсивности окислительного стресса в тканях определяли уровень малонового диальдегида (МДА); о работе антиоксидантного звена судили по активности каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и уровню восстановленного

глутатиона. Значимость различий оценивали с помощью U-критерия Манна-Уитни, корреляцию показателей вычисляли по методу Спирмена. Анализ данных проводили с помощью пакета прикладных программ Microsoft Excel и STATISTICA 10.0. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Результаты. Суммарная инфицированность герпесвирусами как ОТ, так и ЗТ желудка составила 96%. В образцах ОТ чаще была обнаружена ДНК ВЭБ (88%), реже ВГЧ-6 (64%) и ЦМВ (44%), $p < 0,05$. В ЗТ сохранялось ранговое распределение возбудителей; отличий в их частоте от ОТ не было ($p > 0,05$). Средняя вирусная нагрузка в ОТ для ВЭБ составила $2,3 \pm 0,4$ lg копий ДНК вируса/105 клеток, для ВГЧ-6 – $1,4 \pm 0,3$ lg/105. В ЗТ эти показатели составили $2,2 \pm 0,3$ lg/105 и $1,6 \pm 0,2$ lg/105 соответственно. Достоверных различий со ЗТ не выявлено. Среднее количество ДНК ЦМВ в образцах ОТ ($1,6 \pm 0,2$ lg/105) было в 2,3 раза выше, чем в ЗТ ($p = 0,041$). Уровень вирусной нагрузки при ВЭБ в ОТ коррелировал с уровнем МДА ($304,3 \pm 50,1$ нмоль/мл) с умеренной теснотой связи ($rs = 0,402$, $p < 0,05$). В ЗТ такая тенденция не выявлена. Вне зависимости от вида ткани в образцах с высокой вирусной нагрузкой (более 2 lg/105) уровень МДА был выше, чем с низкой нагрузкой или отсутствием ДНК ВЭБ (393,9 против 324,6 нмоль/мл, $p = 0,025$). Среди ВГЧ-6-позитивных образцов ОТ уровень МДА был в 1,6 раза выше, чем среди негативных (416,8 против 262,8 нмоль/мл, $p = 0,023$). Для ЦМВ подобных закономерностей не отмечено. Достоверного влияния вирусного инфицирования на показатели антиоксидантного звена не выявлено.

Заключение. Установлено влияние вирусного инфицирования ткани желудка на интенсивность процессов перекисного окисления липидов: уровень МДА в образцах с высокой вирусной нагрузкой был выше, чем с низкой или вируснегативных ($p < 0,05$) по ВЭБ вне зависимости от вида ткани, по ВГЧ-6 в ОТ; при ВЭБ уровень ДНК в ОТ коррелировал с уровнем МДА ($rs = 0,402$, $p < 0,05$). Выявлены достоверные различия частоты инфицирования ЦМВ образцов ОТ и ЗТ, но влияние ЦМВ на развитие окислительного стресса при РЖ не установлено.

Саркопения как предиктор худшей переносимости, эффективности, токсичности химиотерапии, выживаемости пациентов раком поджелудочной железы

А.А. Клуниченко; А.П. Серяков

Место работы: ФГАУ «Лечебно-Реабилитационный Центр Минздрава», Москва; Многопрофильный медицинский холдинг «СМ-клиника», Москва
e-mail: kluni.78@mail.ru

Цель. Изучить влияние саркопении на переносимость, эффективность, токсичность химиотерапии, а также выживаемость пациентов с местнораспространенным и метастатическим РПЖ.

Материалы и методы. В исследования включили 66 пациентов, получивших химиотерапевтическое лечение. Медиана возраста пациентов – 59,3 лет. Исследование саркопении проводили на компьютерных томографах с толщиной среза 1,5 мм. Площадь (см^2) мышечной ткани определяли по двум последовательным аксиальным срезам на уровне L3 поясничного позвонка. Для определения саркопении вычисляли «Скелетно-мышечный индекс L3» (СМИ) – площадь скелетных мышц на уровне L3 позвонка к квадрату роста пациента.

Состояние расценивали как саркопению при значениях (СМИ) $52,4 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для мужчин и $38,5 \text{ см}^2/\text{м}^2$ для женщин (по Prado C. et al., 2008).

Результаты. Саркопению выявили в 70% ($n = 46$). В I–II стадии РПЖ с саркопенией было 33,3% ($n = 15$), в III стадии – 17,8% ($n = 8$), в IV стадии – 48,9% ($n = 23$). Проявления токсичности химиотерапии выявили у 61,5% ($n = 40$) пациентов. У 59% ($n = 27$) в этой группе была саркопения. Анемию выявили у 80% ($n = 53$) пациентов. Из них у 82,61% ($n = 38$) пациентов выявили саркопению. Тромбоцитопению выявили у 33,3% ($n = 22$) пациентов, среди которых пациентов с саркопенией было 43,4% ($n = 20$). Гепатотоксичность выявили у 57,5% ($n = 38$) пациентов, у 60,87% ($n = 28$) была саркопения. Анализ общей выживаемости пациентов РПЖ ($n = 66$) на фоне химиотерапии показал, что медиана выживаемости в I–II стадии ($n = 20$) – 17,8 мес., в III стадии ($n = 11$) – 12 мес., в IV стадии ($n = 34$) – 12,9 мес. Медиана общей выживаемости пациентов с саркопенией по завершенным случаям составила 15,2 мес., тогда как медиана общей выживаемости пациентов без саркопении – 17,0 мес.

Заключение. КТ может быть использована для оценки саркопении перед началом химиотерапевтического лечения больных РПЖ. Саркопения может быть предиктором худшей переносимости, эффективности, токсичности химиотерапии, а также худшей выживаемости больных РПЖ, что следует учитывать в повседневной клинической практике.

Экспрессия CCL11/эотаксина, CCR3 и эозинофильной пероксидазы при раке толстого кишечника с тканевой эозинофилией

Ю.В. Колобовникова¹, К.И. Янкович^{1,2}, А.И. Дмитриева², Е.В. Романова¹, В.В. Новицкий¹, О.И. Уразова¹, В.С. Полетика¹
Место работы: ¹ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск; ²ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», Томск

e-mail: yankovich-kristina@mail.ru

Цель. Проанализировать экспрессию CCL11/эотаксина, рецептора к эотаксину CCR3 и эозинофильной пероксидазы (EPX) в опухолевой ткани и ее связь с тканевой эозинофилией при раке толстого кишечника.

Материалы и методы. Исследовано 55 пациентов с диагнозом рак толстого кишечника, которые были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия эозинофильной инфильтрации опухолевой ткани (23 и 32 человека соответственно). Материалом исследования служили образцы тканей злокачественных новообразований толстого кишечника, полученные при операционном вмешательстве до начала проведения цитостатической и лучевой терапии. Экспрессию CCL11, CCR3 и EPX в опухолевой ткани оценивали иммуногистохимическим методом. Уровень экспрессии CCL11 (в цитоплазме опухолевых клеток) и CCR3 (на мембране клеток, инфильтрирующих опухолевую ткань) определяли по количеству положительно окрашенных клеток (в %). Экспрессию EPX в цитоплазме клеток опухолевого микроокружения анализировали в зависимости от интенсивности окрашивания и количества окрашенных клеток.

Результаты. Для рака толстого кишечника с эозинофильной инфильтрацией опухолевой ткани характерна высокая экспрессия CCL11/эотаксина опухолевыми клетками ($62,7 \pm 23,17\%$), в отличие от рака, не сопровождающегося тканевой эозинофилией ($31,03 \pm 14,77\%$). Рецептор CCR3 к эотаксину на мембране клеток инфильтрата опухолевой

ткани при раке толстого кишечника обнаруживается в 100% случаев. Экспрессия CCR3 (мембранная) и EPX (цитоплазматическая) клетками микроокружения злокачественных новообразований толстого кишечника с инфильтрацией эозинофильными гранулоцитами выше, чем в клетках микроокружения опухолей без эозинофильной инфильтрации.

Заключение. Развитие тканевой эозинофилии при раке толстого кишечника обуславливается способностью злокачественно трансформированных клеток продуцировать CCL11, что опосредует привлечение CCR3-экспрессирующих эозинофильных гранулоцитов в опухолевую ткань. Следует отметить, что CCL11/эотаксин является не только фактором хемотаксиса эозинофильных гранулоцитов, но и опосредует их дегрануляцию в тканях. Высокий уровень экспрессии EPX (маркерного фермента эозинофилов) клетками опухолевого микроокружения при раке толстого кишечника с тканевой эозинофилией предполагает наличие у эозинофильных гранулоцитов выраженного цитотоксического потенциала, который может быть направлен против клеток опухоли.

Заболеваемость злокачественными новообразованиями ободочной кишки ликвидаторов последствий аварии на Чернобыльской АЭС, работников атомной промышленности России

А. Р. Туков, О. Н. Прохорова, А. В. Гурьев, Ю. В. Орлов
Место работы: ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна
ФМБА России, Москва
e-mail: atukov40@mail.ru

Цель. Оценка заболеваемости злокачественными новообразованиями ободочной кишки (МКБ-10, C18) ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, работников предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом» за период 1986–2015 гг.

Материалы и методы. В исследовании использована информационная база Отраслевого регистра лиц, подвергшихся воздействию радиации в результате аварии на Чернобыльской АЭС. Численность ликвидаторов в регистре составляет 21 510 человек (мужчин – 18 449, женщин – 3 061). Соотношение мужчин и женщин за время наблюдения практически не изменилось. Большую часть ликвидаторов составляют мужчины – 84,7%, женщины – 15,3%.

Средний возраст мужчин – ликвидаторов на момент посещения 30-километровой зоны составлял $36,0 \pm 0,1$ лет, женщин – $39,0 \pm 0,2$ лет. К 2015 г. произошло постарение контингента: средний возраст мужчин составил $62,0 \pm 0,1$ года, женщин – $65,0 \pm 0,3$ лет. В регистре накоплено 412 337 человек/лет наблюдений (мужчины – 351 110, женщины – 61 227). За период наблюдения к когорте ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС, работников предприятий и организаций Госкорпорации «Росатом» зарегистрировано 91 злокачественное новообразование ободочной кишки (мужчины – 80, женщины – 11).

Результаты. В ходе проведения исследования установлено, что заболеваемость ЗНО ОК у ликвидаторов за весь период наблюдения составил $26,3 \pm 0,3$ на 100 000 человек. При этом заболеваемость ликвидаторов мужчин составила $27,0 \pm 0,3$, женщин – $21,9 \pm 0,7$. В структуре онкологической заболеваемости солидными опухолями ЗНО ОК составил 5,1% (у мужчин – 5,3%, у женщин – 4,3%). Заболеваемость ЗНО ОК у ликвидаторов до 39 лет не было зарегистрировано, у ликвидаторов 40–49 лет она составляла $7,8 \pm 0,3$;

50–59 лет – $25,9 \pm 0,5$; 60–69 лет – $70,6 \pm 1,1$ и 70 и более лет – $112,5 \pm 2,4$.

Прирост показателя заболеваемости ЗНО ОК за период исследования 2006–2015 гг. составил 112,7% с ежегодным темпом роста – 12,4%. Аналогичные показатели по России за период с 2006 до 2016 г. составили 14,8 и 1,32% соответственно. Сохраняется стойкая тенденция роста заболеваемости ЗНО ОК как в России, так и у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС.

Заключение. Результаты исследования показали, что уровень заболеваемости ЗНО ОК ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС во многом определяют биологические факторы – пол, возраст. Наибольшая заболеваемость ЗНО ОК отмечена у мужчин в возрастной группе 70 и более лет. Прирост показателя заболеваемости ЗНО ОК за весь период исследования и ежегодный темп роста у ликвидаторов последствий аварии на ЧАЭС превышает таковые показатели по России.

Характеристики пациентов, получающих I и II линию химиотерапии при метастатическом раке поджелудочной железы

Н. Н. Семенов, Д. А. Кузьмичева, К. Д. Далгатова
Место работы: ГКБ №1 им Н.И. Пирогова, отделение хирургии №2, Москва
e-mail: niksemenov1969@yandex.ru

Цель. После появления более эффективных, чем монотерапия Гемцитабином, схем химиотерапии, таких как FOLFIRINOX и пав-Паклитаксел Гемцитабин, открылись возможности проведения химиотерапии II линии у достаточного числа больных. Проведен анализ характеристик пациентов, получавших II линию химиотерапии распространенного рака поджелудочной железы

Материалы и методы. Мы оценили характеристики пациентов, получавших I и II линии химиотерапии, в отношении распространенности болезни, использовавшихся режимов химиотерапии, эффективности I линии, уровня СА 19.9. В оценку было включено 65 больных (м/ж – 18/47, средний возраст – 66 лет), получавших в I линии: Гемцитабин – 13 больных, GEMOX – 22 больных, FOLFIRINOX – 30 больных. Из них II линию получили 17 больных (26,1%). Использовались режимы GEMOX, GEMCAP, FOLFIRINOX, XELIRI, Паклитаксел Капецитабин Синхронные метастазы отмечены у 47 (72,3%) больных. 1 зона поражения – 32 (49,2%) больных, 2 зоны – 29 (44,6%) больных, 3 зоны – 4 (6,2%) больных. Состояние большинства больных по ECOG перед началом лечения было 0-1. Показатели функции СА 19.9 перед началом I линии в пределах нормы – у 9 (13,8%) больных, повышен – у 44 (67,7%) больных, неизвестен – у 12 (18,5%) больных.

Результаты. Медиана времени до прогрессирования при I линии составила 4,2 мес. (Гемцитабин – 1,2 мес., GEMOX – 4,4 мес., FOLFIRINOX – 5,8 мес.). Медиана ВДП II линии – 2,4 мес. В то же время медиана времени до прогрессирования у больных, последовательно получавших I и II линии, составила 9,2 мес. У больных с медианой ВДП в I линии более 3 мес. вероятность проведения химиотерапии II линии составила 37,5% против 15,2% ($p=0,035$). При оценке влияния выбранного режима химиотерапии I линии при лечении Гемцитабином II линию не получил никто, режимом GEMOX – 13,6%, режимом FOLFIRINOX – 46,7% больных ($p=0,05$). При оценке медианы ВДП I линии у больных, далее получавших II линию или нет, она составила 6,2 против 3,5 мес., соответственно ($p=0,87$). Вероятность получить II линию химиотерапии не зависела от числа

зон поражения (1 зона – 28% больных, 2 зоны – 24%, 3 зоны – 25%). Также только при уровне СА 199 > 2000 МЕ/мл отмечена тенденция к меньшей вероятности проведения II линии (11,7% vs. 33,3%, $p=0,1$). Меньший шанс получить химиотерапию II линии имели больные с метастатическими метастазами (11% vs. 32%, $p=0,09$), но это можно объяснить тем, что большинство больных (71%) с метастатическими метастазами получали нео/адьювантную химиотерапию.

Заключение. Полученные результаты показывают, что проведение II линии химиотерапии позволяет значительно увеличить время контроля болезни. Показано, что около 25% больных могут получать II линию. Наибольшие шансы у тех больных, которые получали в I линии активный режим (FOLFIRINOX), с медианой ВДП более 3 мес. и уровнем СА 199 менее 2000 МЕ/мл.

Неэпителиальные опухоли желудка: диагностика, непосредственные результаты, комплексное лечение

А.И. Ладур^{1,2}, А.Н. Заика^{1,2}, А.В. Глотов¹, Е.И. Шпаков¹, А.А. Аль Барзуги¹, И.В. Лисаченко¹, М.Д. Кондаков¹, И.В. Рублевский², К.А. Ладур¹, В.В. Васильев¹

Место работы: ¹Республиканский онкологический центр им. проф. Г.В. Бондаря (РОЦ), Донецк; ²Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького, Донецк
e-mail: glotov1712@gmail.com

Цель. Изучить непосредственные результаты лечения неэпителиальных опухолей желудка (НОЖ).

Материалы и методы. За период 1995–2017 гг. в РОЦ пролечено 364 больных с НОЖ. Наиболее часто диагностированы злокачественные неэпителиальные опухоли желудка (ЗНОЖ) – у 329 (90,4±1,6%) пациентов; доброкачественные неэпителиальные опухоли желудка (ДНОЖ) выявлены у 35 (9,6±1,6%) больных. Наиболее часто встречались: лимфосаркома – у 132 (36,3±2,5%) больных; лимфома – у 89 (24,5±2,3%); карциноид – у 37 (10,2±1,6%); гастроинтестинальные стромальные опухоли – у 27 (7,4±1,4%); лейомиома – у 24 (6,6±1,3%). Остальные опухоли (малыомы, хемодектомы, лейомиосаркомы) представлены единичными наблюдениями. 73,9±2,4% больных поступили в стационар в III–IV стадии заболевания. У 28 (7,7±1,4%) пациентов имело место осложненное течение процесса: опухолевый стеноз выходного отдела желудка – у 4,7±1,1% больных; кровотечение – у 2,2±0,8%; перфорация опухоли – у 0,8±0,5%. Морфологическая верификация диагноза на дооперационном и интраоперационном этапах получена в 68,4±2,4% случаев.

Результаты. Гастрэктомия выполнена 142 (39,01±2,6%) пациентам, субтотальная дистальная резекция желудка – 46 (12,6±1,7%), парциальная (сегментарная) резекция желудка – 35 (9,6±1,6%), проксимальная резекция желудка – 12 (3,3±0,9%), операция Льюиса-Мак-Мануса – 1 (0,3±0,3%). Радикальные операции выполнены в 89±1,6% случаях; паллиативные – в 9,1±1,5%; симптоматические – в 1,9±0,7%. Послеоперационные осложнения диагностированы у 4,4±1,1% больных. Несостоятельность швов анастомоза составила 0,82±0,5%. Общая послеоперационная летальность составила 2,2±0,8%. Наиболее частой причиной смерти имела место тромбоэмболия легочной артерии.

Заключение. 1. Всем больным с морфологически верифицированным диагнозом ЗНОЖ проводилась химио-лучевая терапия в нео- и адьювантном режиме в персонифицированном плане комплексного лечения. 2. При отсутствии верификации диагноза до начала лечения, а также при осложненном течении опухолевого процесса, первым этапом выполнялась хирургическая операция. 3. До- и интраоперационная мор-

фологическая верификация диагноза позволяет обеспечить радикальный и адекватный объем вмешательства. 4. Разработанные и используемые в клинике анастомозы в пластической гастрохирургии позволяют получить хорошие непосредственные и функциональные результаты, а также улучшить качество жизни пациентов.

Предварительные результаты паллиативной гастрэктомии (ГЭ) после эффективной химиотерапии при метастатическом раке желудка

К.Д. Далгатов¹, Н.Н. Семенов¹, Д.А. Кошелев¹, Д.А. Кузьмичева¹
Место работы: ГКБ №1 им Н.И. Пирогова, отделение хирургии №2, Москва
e-mail: niksemenov1969@yandex.ru

Цель. Показания к выполнению паллиативных гастрэктомий при метастатическом раке желудка до настоящего времени являются противоречивыми. Проанализированы показатели общей выживаемости у больных метастатическим раком желудка, которым, после проведения химиотерапии была выполнена ГЭ в сопоставлении с группой больных с метастатическими метастазами или у которых по разным причинам паллиативная ГЭ не была выполнена при условии контроля роста опухоли на фоне химиотерапии I линии > 3 мес.

Материалы и методы. Всего в оценку включено 27 больных. Паллиативная ГЭ выполнена 10 больным (группа 1), в группе сравнения (группа 2) – 17 больным (у 8 больных – метастатические метастазы). М/ж – 18/9, средний возраст – 62 года. Состояние по ECOG 0–1. Перед началом лечения метастазы в печени – 11 больных (5/6), брюшина/плевра – 10 (5/5), л/у – 3 (0/3), яичники – 1 (1/0), кости – 1 (0/1), рецидив – 2 (0/2), головной мозг – 1 (0/1). Число зон поражения: 1 зона – 9 больных (все группа сравнения), 2 зоны – 16 больных (9/7 соответственно), 3 зоны – 2 (1/1). Химиотерапия I линии: Цис-Оксалиплатин/фторпиримидины – 19 больных, FOLFIRINOX – 2 больных, FLOT – 1 больной, FOLFIRI/XELIRI – 3 больных, Паклитаксел/Капецитабин – 1 больной. Химиотерапию во II линии получило 14 больных: в группе с паллиативной ГЭ – 70%, в группе без – 41,2%. Режимы: Цисплатин/Капецитабин – 3 больных, XELIRI – 6 больных, Паклитаксел/Капецитабин – 5 больных. Также 6 больных получали Бевацизумаб.

Результаты. При медиане наблюдения 26 мес. медиана время до прогрессирования в I линии составила 8,1 мес. (ДИ 2,7–13,5 мес.) и 4,1 мес. (ДИ 3,9–4,3 мес.) в группах 1 и 2 соответственно ($p=0,052$), время до прогрессирования I–II линии составило 14,8 мес. (ДИ 13,5–16 мес.) и 9 мес. (ДИ 5,0–13,0 мес.) соответственно ($p=0,026$). Общая выживаемость составила 21,1 мес. (13,5–28,7 мес.) и 7,1 мес. соответственно (ДИ 0,3 – 13,8 мес. $p=0,009$, ОР 0,46).

Заключение. Полученные результаты позволили продемонстрировать значительное увеличение общей выживаемости у больных, которым после эффективной химиотерапии выполнена паллиативная гастрэктомия. Оценка влияния паллиативной гастрэктомии на общую выживаемость будет продолжена.

Активность урокиназного активатора плазминогена и универсального ингибитора α-2-макроглобулина при аденокарциноме прямой кишки связана с наличием солитарного метастаза

О.И. Кит, Е.М. Франциянц, А.А. Маслов, Л.С. Козлова, Е.А. Дженкова, И.С. Тищенко, Д.С. Петров, Л.Я. Розенко, С.А. Чекмезова

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

e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Сравнение урокиназы, α -2-макроглобулина (α 2M), плазминогена и связанного плазмина в аденокарциноме прямой кишки без метастазов и опухолях, имеющих солитарный метастаз.

Материалы и методы. Методом ИФА исследована ткань опухоли (st. III, G2, 39–75 лет), ее перифокальная зона и область линии резекции при наличии метастаза (T2-3NxM1, n=32) и его отсутствии (T2-3N0M0, n=44).

Результаты. Нами установлено, что исследуемые показатели в условно интактной ткани прямой кишки по линии резекции с наличием метастаза и без метастаза не имели достоверных различий. В ткани аденокарциномы при наличии метастаза содержание комплекса плазмин- α 2антиплазмин (РАР) было выше в 1,4 раза, чем в ткани аденокарциномы без LM ($p<0,01$). Компоненты ключевого активатора плазминогена – проурокиназа и урокиназа (pro-uPA и uPA) – при наличии метастаза были в 12,4 и 3,7 раза выше, чем в ткани по линии резекции и в 1,4 и 1,6 раза выше, чем в ткани аденокарциномы без метастаза. Содержание плазминогена и активность α 2M в аденокарциноме при наличии метастаза были ниже в 1,5 и 2,7 раза, чем в аденокарциноме без метастаза и в 2,3 и 2,9 раза ниже, чем в ткани по линии резекции ($p<0,001$). В ткани перифокальной зоны при наличии метастаза большинство показателей занимали промежуточное положение между тканью аденокарциномы и областью линии резекции, имея значительные достоверные отличия от обоих образцов и достоверно превышая данные перифокальной зоны аденокарциномы без метастаза. Исключением стал α 2M, который был в перифокальной зоне аденокарциномы с метастазом в 1,8 раза ниже, чем в перифокальной зоне аденокарциномы без метастаза. Результаты свидетельствуют о более высоком содержании uPA и РАР в аденокарциноме и ее перифокальной зоне при наличии метастаза, чем без метастаза, с повышением расхода плазминогена и сниженной активностью α 2M в этих областях прямой кишки. Ткань аденокарциномы с наличием метастаза имеет ту же направленность активации системы фибринолиза, которые развиваются в ткани аденокарциномы при отсутствии метастаза. Однако при наличии метастаза, в ткани аденокарциномы все исследованные показатели, кроме α 2M, активированы в большей степени, чем без метастаза. Низкое содержание α 2M предполагает более полную реализацию свойств uPA и плазмина при недостаточном ингибитором контроле.

Заключение. Уровень uPA и РАР, а также содержание α 2M в аденокарциноме и ее перифокальной зоне при наличии солитарного метастаза могут служить показателем метастатической активности опухоли.

Послеоперационные осложнения у оперированных больных раком поджелудочной железы прямо связаны с нарушением протеиназо-ингибиторного равновесия в плазме крови

О.И. Кит, Е.М. Франциянц, А.А. Маслов, Л.С. Козлова, В.А. Бандовкина, И.С. Таварян, И.С. Тищенко, Л.Я. Розенко, С.А. Чекмезова

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

e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Исследование протеиназо-ингибиторного равновесия в плазме крови больных раком поджелудочной железы до и после ПДР с наличием и отсутствием послеоперационных осложнений.

Материалы и методы. Исследовалась плазма крови от 93 больных РПЖ (53 мужчины, 39 женщин, 45–76 лет, T2-4N0M0) до операции и в 1, 7, 14, 18 суток после ПДР. Сформированы 2 группы больных: 1 – без послеоперационных (п/о) осложнений, 69 больных, и 2 – с наличием послеоперационных осложнений, 24 случая: генерализация процесса – 8, тромбозы – 7, острый послеоперационный панкреатит – 2, гастростаз – 3, несостоятельность анастомозов – 4 человека. Спектрофотометрическими методами исследована кинетика трипсиноподобных протеиназ (ТП) и α -1-протеиназного ингибитора (α 1ПИ). Полученные данные сравнивали с плазмой крови 39 здоровых доноров (N). Статистика: программа Statistica 10 и критерий Вилкоксона.

Результаты. Установлено, что до операции активность ТП была выше N в 1 и 2 группах в 4,2 и 10,7 раз соответственно, причем во 2 группе ТП была выше, чем в 1 группе в 2,7 раза. Активность α 1ПИ до операции в 1 группе выше N в 1,3 раза ($p<0,05$), во 2 группе – ниже в 1,9 раза, при этом во 2 группе α 1ПИ был ниже, чем в 1 группе, в 2,5 раза. После ПДР активность ТП достоверно увеличилась у всех больных в 1 сутки, однако на 7–14 суток в 1 группе ТП снижалась, оставаясь в 2,6 раза выше N к выписке. Во 2 группе при выписке активность ТП соответствовала данным до операции и была выше, чем в 1 группе в 4,5 раза и выше N в 12,3 раза. Активность α 1ПИ после ПДР возрастала у всех больных с 1 по 18 сутки, однако в 1 группе при выписке она соответствовала N, а во 2 группе была в 1,5 раза ниже N. Коэффициент соотношения ТП/ α 1ПИ, начиная с поступления на ПДР и во все сроки исследования, во 2 группе был на порядок выше, чем в 1 группе.

Заключение. 1. Независимо от вида послеоперационных осложнений, у всех больных РПЖ, получивших осложнения, в плазме крови сохранялась высокая активность ТП и низкая активность α 1ПИ, сравнительно с N. 2. Протеиназо-ингибиторное равновесие во 2 группе сдвинуто в сторону преобладания протеолиза, от 5,6 до 9,2 раз превышая таковое 1 группы во все сроки исследования, что позволит прогнозировать послеоперационные осложнения еще до операции или в 1 сутки после операции.

Универсальные ингибиторы и плазмин при аденокарциноме желудка и головки поджелудочной железы являются опухоль-ассоциированными

Л.С. Козлова, О.И. Кит, Е.М. Франциянц, А.А. Маслов, В.А. Бандовкина, И.В. Каплиева, Л.К. Трепятаки, И.С. Тищенко, А.А. Малинин, С.А. Чекмезова

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

e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Определение содержания плазминогена, плазмина, α 1ПИ и α 2M в аденокарциноме желудка (АЖ) и головки поджелудочной железы (АГПЖ) и прилегающих тканях.

Материалы и методы. Методами спектрофотометрии исследована опухоль, ее перифокальная зона и ткань области линии резекции АЖ (n=38, G2, T2-3N0-1M0) и АГПЖ (n=46, G2, T2-4N0M0) из операционного материала 84 больных

43–72 лет с расчетом на 1 мг белка. Статистика: программа Statistica 10.

Результаты. Содержание плазминогена было наибольшим в опухоли АЖ, на порядок ниже в ее перифокальной зоне и еще на порядок ниже в области линии резекции ($p < 0,001$). В АГПЖ более всего плазминогена оказалось в перифокальной зоне, в 1,3 раза ниже в ткани по линии резекции, а в опухоли еще ниже в 1,7 раза ($p < 0,01$). Содержание плазмينا в АЖ имело такое же распределение, как и плазминогена, а в АГПЖ наибольший уровень плазмينا регистрировался в области линии резекции и почти вдвое ниже в опухоли и перифокальной зоне. Активность $\alpha 1$ ПИ и $\alpha 2$ М в обеих опухолях была наибольшей, достоверно ниже в их перифокальной зоне и еще ниже в области линии резекции ($p < 0,001$). Коэффициенты соотношения «плазминоген/плазмин» последовательно уменьшались при АЖ от опухоли к области линии резекции ($p < 0,001$), а при АГПЖ – в ряду «перифокальная зона, опухоль, линия резекции» ($p < 0,001$). Коэффициенты соотношения « $\alpha 1$ ПИ/плазмин» и « $\alpha 2$ М/плазмин» при АГПЖ последовательно уменьшались от опухоли к области линии резекции ($p < 0,001$), а при АЖ – в ряду «линия резекции, опухоль, перифокальная зона» ($p < 0,001$).

Заключение. Возможность секреции АЖ всех исследованных белков очевидна и не требует доказательств. У АГПЖ существует подобный потенциал, но полученные результаты указывают на более сложные взаимоотношения опухоли и прилежащих тканей. Высокое содержание плазмينا в области неповрежденных тканей может оказаться как защитой (санацией, что маловероятно), так и повреждением, что укладывается в общую картину. Феномен «уклонения» ферментов в окружающие ткани при АГПЖ и ее быстрый рост давно известны. В АГПЖ запас плазминогена невелик при высоком (сравнительно с АЖ) содержании свободного плазмينا, сравнимым с таковым в перифокальной зоне. В области линии резекции АГПЖ плазмينا вдвое больше при сравнительно невысоком количестве плазминогена.

Скорее всего, плазмин, локализующийся в неповрежденной ткани вокруг АГПЖ, имеет опухолевое происхождение и это подтверждается приведенными коэффициентами соотношения «плазминоген/плазмин». Сообщалось о значительном повышении содержания комплекса «плазмин-антиплазмин» в аденокарциноме прямой кишки со снижением плазминогена, в отличие от доброкачественных полипов. Возможно, в тканях аденокарциномы органов пищеварительной системы часть плазмينا связана с $\alpha 2$ антиплазмином. Проведенное исследование доказывает, что при АЖ и АГПЖ образуются опухоль-ассоциированные $\alpha 1$ ПИ, $\alpha 2$ М и плазмин.

Аденокарцинома органов желудочно-кишечного тракта секретирует урокиназу

А.А. Маслов, О.И. Кит, Е.М. Франциянц, Л.С. Козлова, Ю.А. Погорелова, Е.А. Дженкова, Е.Н. Колесников, И.С. Тищенко, Н.А. Самойленко

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

e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Сравнительный анализ активности uPA, содержания ее профермента (рго-uPA) в аденокарциноме пищевода (РП), желудка (РЖ), головки поджелудочной железы (РГПЖ), сигмовидной (РС), и прямой кишки (РПК).

Материалы и методы. Методами иммуноферментного анализа исследована опухоль, ее перифокальная зона и ткань

области линии резекции РП ($n=12$, G2, T2-3N0-1M0), РЖ ($n=28$, G2, T2-3N0-1M0), РГПЖ ($n=46$, G2, T2-4N0M0), РС ($n=31$, G2, T2-3N0-1M0) и РПК ($n=26$, G2, T2-3N0-1M0) из операционного материала 143 больных 38–74 лет. Статистика: программа Statistica 10.

Результаты. В опухоли РЖ содержаниерго-uPA распределялось по убывающей в последовательности: РЖ, РПК, РС, РП и РГПЖ с достоверными различиями по локализации ($p < 0,01$). Во всех случаях уровеньрго-uPA в опухоли был достоверно выше, чем в области линии резекции ($p < 0,01$). В перифокальной зоне аденокарциномы содержаниерго-uPA распределялось по убывающей в последовательности: РЖ, РС, РПК, РП и РГПЖ с достоверными различиями по локализации ($p < 0,01$). В перифокальной зоне РП и РГПЖ содержаниерго-uPA было достоверно ниже, чем в ткани по линии резекции ($p < 0,01$), а в аналогичной ткани РЖ, РС и РПК – выше ($p < 0,01$). Активность uPA распределялась: на одном уровне в РЖ и РС, на 22,5–24,6% ниже в опухолях РП и РПК ($p < 0,01$), а в РГПЖ – в 40,0–52,5 раза ниже всех аналогичных образцов. В перифокальной зоне опухоли активность uPA оказалась самой высокой при РС, в 1,4 раза ниже при РЖ и РПК, в 1,7 раза ниже при РП и в 30,9 раз ниже при РГПЖ.

Во всех случаях уровень активности uPA в перифокальной зоне опухоли был выше, чем в ткани по линии резекции ($p < 0,01$). В ткани по линии резекции РП найдено самое высокое содержаниерго-uPA, а активность uPA была сравнима с остальными локализациями аденокарциномы. В остальных образцах ткани по линии резекции содержаниерго-uPA и активность uPA варьировали в сравнимых пределах. Расчетные коэффициенты соотношениярго-uPA/uPA при РС и РПК составили 20,4 и 29,5 соответственно. При РПрго-uPA/uPA в ткани по линии резекции составил 102,0, а при РГПЖ – 34,8. Результаты проведенных измерений подтверждают литературные сведения о том, что злокачественные опухоли способны секретироватьрго-uPA и uPA в окружающую ткань. Высокое содержаниерго-uPA во всех опухолях, кроме РГПЖ, сравнительно с их перифокальной зоной и линией резекции, свидетельствует о непрерывном поступлении этого белка из злокачественных клеток. В опухоли и перифокальной зоне РГПЖ активациярго-uPA в uPA, возможно, происходила очень быстро, вплоть до истощения профермента и/или, по-видимому, его секреция опухолью осуществлялась медленнее, чем в остальных исследованных опухолях.

Заключение. 1. Аденокарциномы пищевода, желудка, головки поджелудочной железы, сигмовидной и прямой кишки секретируютрго-uPA и uPA в окружающую ткань. 2. Скорость секреции опухольюрго-uPA и активации в uPA при раке головки поджелудочной железы отличаются от других локализаций аденокарциномы.

Тканевой активатор плазминогена в аденокарциноме органов желудочно-кишечного тракта. Какова его роль?

А.А. Маслов, О.И. Кит, Е.М. Франциянц, Л.С. Козлова, Ю.А. Погорелова, Е.А. Дженкова, Е.Н. Колесников, И.С. Тищенко, Н.А. Самойленко

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

e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Сравнительный анализ активности tPA, содержания ее профермента (рго-uPA) в аденокарциноме пищевода (РП),

желудка (РЖ), головки поджелудочной железы (РГПЖ), сигмовидной (РС) и прямой кишки (РПК).

Материалы и методы. Методами иммуноферментного анализа исследована опухоль, ее перифокальная зона и ткань области линии резекции РП (n=12, G2, T2-3N0-1M0), РЖ (n=28, G2, T2-3N0-1M0), РГПЖ (n=46, G2, T2-4N0M0), РС (n=31, G2, T2-3N0-1M0) и РПК (n=26, G2, T2-3N0-1M0) из операционного материала 143 больных 38–74 лет. Статистика: программа Statistica 10.

Результаты. В опухолях РС содержание pro-tPA распределялось по убывающей в последовательности: РЖ, РПК, РС, РП, РГПЖ, но при РП, РС и РПК было достоверно ниже, чем в области линии резекции ($p<0,01$). При РЖ содержание pro-tPA в опухоли практически совпадало с перифокальной зоной и было выше, чем при других локализациях аденокарциномы, в 3,1–213 раз. В перифокальной зоне содержание pro-tPA распределялось по убывающей в последовательности: РЖ, РС и РПК, РП, РГПЖ, но при РП и РГПЖ было достоверно ниже, чем в области линии резекции ($p<0,01$), при РС и РПК – на одном уровне, при РЖ – превосходило таковое во всех исследованных образцах на 1–2 порядка ($p<0,0001$). В области линии резекции РС и РПК количество pro-tPA было одинаковым, но превышало таковое в аналогичных образцах других локализаций аденокарциномы в 2,5–128 раз.

Активность tPA распределялась по убывающей в последовательности: самая высокая – в перифокальной зоне и опухоли РЖ ($p<0,0001$, сравнительно со всеми остальными образцами), далее – перифокальная зона и опухоль РС и РПК, РП и РГПЖ ($p<0,01$ по локализации). При РГПЖ активность tPA в опухоли была выше, чем по линии резекции, в 1,3 раза ($p<0,05$), но ниже, чем в перифокальной зоне, в 40,5 раз. При РС активность tPA не различалась в опухоли и перифокальной зоне, но была ниже, чем в области линии резекции, в 1,3 раза ($p<0,05$). При РПК активность tPA уменьшалась от линии резекции к опухоли в 1,3 и 2,3 раза соответственно. Результаты свидетельствуют о том, что в аденокарциноме органов ЖКТ pro-tPA и tPA распределяются неодинаково и, видимо, по-разному реализуют свои функции. Можно предполагать, что лишь при РП, РС и РПК tPA может выполнять защитные функции, поскольку его содержание в этих опухолях ниже, чем в области линии резекции. При РЖ и РГПЖ такое предположение, очевидно, не имеет оснований. При РЖ наблюдались усиленная секреция pro-tPA и образование tPA в опухоли с последующим их уклонением в перифокальную зону. При РГПЖ распределение tPA аналогично, но огромная скорость активации pro-tPA приводила к истощению обеих форм tPA, сохраняя все же их преимущество в опухоли и перифокальной зоне сравнительно с областью линии резекции.

Заключение. 1. В РЖ и РГПЖ tPA является опухоль-ассоциированным белком и осуществляет повреждающие функции. 2. В РП, РС и РПК tPA может играть защитную роль.

Результаты хирургического лечения гепатоцеллюлярного рака в зависимости от исходного функционального состояния печени

И. Б. Уваров, А. О. Седельников, О. М. Асипович

Место работы: ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар; ФГБОУ «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар
e-mail: uvarovivan@yandex.ru

Цель. Оценка непосредственных и отдаленных результатов резекций печени различного объема у пациентов с гепатоцеллюлярным раком (ГЦР).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ хирургического лечения 42 пациентов с ГЦР, 26 мужчин, 16 женщин, возраст 2–76 лет, средний – 62,8 лет. Изучали уровень и характер осложнений, послеоперационную летальность, а также отдаленные исходы (медиану общей выживаемости (МОВ)). Статистическая обработка данных проведена с применением пакета Statistica 6.0, уровень статистической значимости считался достоверным при $p<0,05$.

Результаты. Пациенты разделены на группы в зависимости от наличия и степени цирроза печени: I группа (n=9) – с ГЦР в нецирротической печени; II (n=22) – с циррозом класса А (CPA), III (n=11) – с циррозом класса В (CPB). По BCLC большинство относились к стадии А. Размер опухоли колебался от 25,0 до 130,0 мм, в среднем $56,3\pm 29,2$ мм. Большинство пациентов (36/42; 85,7%) имели одиночный узел. Характер выполненных вмешательств: гемигепатэктомия правосторонняя (ПГТЭ) – 8; левосторонняя – 3; сегментэктомия – 7; атипичные резекции – 24. Послеоперационные осложнения развились в целом по группе у 14/42 (33,3%) пациентов. Частота осложнений по группам: в I группе – 1/9, 11,1% (желчный свищ после ПГТЭ). У пациентов с ГЦР на фоне цирроза (суммарно II–III группы, 33 пациента) осложнения развились у 13/33 (39,4%) ($p=0,211$).

При анализе по группам: осложнения у пациентов II группа – 5/22 (22,7%), III группа – 8/11 (72,7%). Различия между группами I и II статистически не значимы ($p=0,809$), в то время как между I и III группами ($p=0,006$) и между II и III группами ($p=0,006$) статистически достоверны, т.е. в группе пациентов с циррозом CP «В» частота послеоперационных осложнений достоверно выше, чем у пациентов с нецирротической печенью и циррозом CP «А». У пациентов с циррозом количественно и качественно преобладали осложнения, связанные с исходным нарушением функции печеночной клетки. Летальный исход развился у 1 больного III группы (1/42 (2,4%)) в целом на всех оперированных; 0/9 (0%), 0/22 (0%), 1/11 (9,1%) по группам, $pI-III=0,354$; $pII-III=0,151$). Оценка отдаленных результатов также показала зависимость от степени выраженности цирроза. МОВ пациентов I группы составила 52 мес., в группе с циррозом в целом (II, III группы) – 33 мес. ($p=0,032$). При этом в группе II МОВ составила 47 мес. (разница с I группой статистически не достоверна), а в группе III – 22 мес. (разница с группой I и группой II статистически значима, $p<0,05$ в обоих сравниваемых парах).

Заключение. Хирургическое лечение пациентов с ГЦР дает оптимальные непосредственные и отдаленные результаты у пациентов со стадией 0 и А по BCLC, с опухолью в нецирротической печени и при циррозе класса CP «А». У пациентов с ГЦР на фоне цирроза печени класса CP «В» резекции печени любого объема сопровождается высоким уровнем послеоперационных осложнений и худшими отдаленными результатами.

Оценка показателей выживаемости при нейроэндокринных опухолях желудочно-кишечного тракта в зависимости от степени злокачественности

А. З. Исянгулова

Место работы: ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» МЗ РТ, Казань
e-mail: a.isyangulova@rambler.ru

Цель. Анализ показателей выживаемости пациентов с нейроэндокринными опухолями (НЭО) желудочно-кишечного тракта (ЖКТ), происшедших из «передней» и «средней» кишки, в зависимости от степени злокачественности.

Материалы и методы. В период с 2011 по март 2018 г. в ГАУЗ РКОД МЗ РТ наблюдалось 135 больных с НЭО ЖКТ, происшедших из «передней» и «средней» кишки, что составляет 3,1% из общего числа опухолей данных локализаций. Одинаково часто встречались у мужчин и женщин (44 и 56% соответственно). Средний возраст пациентов – 56 лет (от 24 до 82 лет). Большинству пациентов на момент постановки диагноза была выставлена IV стадия заболевания (58 пациентов – 43%), 49 (36,3%) имели I стадию, 19 (14%) – II стадию, 9 (6,7%) – III стадию.

Результаты. НЭО поджелудочной железы (ПЖ) составили 50 наблюдений (37%). Самым частым вариантом был высокий дифференцированный процесс G1 (27 пациентов или 54%). На втором месте по частоте встречаемости – низкая дифференцировка G3 – 10 пациентов (20%). У 9 пациентов – G2 (18%), у 4 (8%) – Gx. В группе с более благоприятным прогнозом с G1 1-летняя выживаемость достигла 83%, 3-летняя – 75%, 5-летняя – 57%. У пациентов с G2 1-летняя выживаемость составила 100%, 3-летняя – 14%, 5-летняя выживаемость не достигнута. В группе с G3 средняя выживаемость – 5,1 месяцев. 41 пациенту (30,4%) был диагностирован НЭО желудка. Распределение по степени злокачественности следующее: G1 – 15 пациентов (36,6%), G2 – 16 (39%), G3 – 10 (24,4%). При этом 1-, 3- и 5-летняя выживаемость у пациентов с G1 составила 100%. В группе G2: 1-летняя выживаемость – 93%, 3-летняя – 50%, 5-летняя выживаемость не была достигнута. В группе G3: 1-летняя выживаемость – 22%, 3-летняя – 12,5%, 5-летняя выживаемость не достигнута. НЭО тонкой кишки выявлены у 32 пациентов (23,7%). При этом G1 дифференцировка опухоли встречалась у 23 пациентов (71,9%), G2 – у 7 (21,9%), G3 – у 2 (6,2%). В группе G1 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила 100%. У пациентов с G2 1-летняя выживаемость наблюдалась у 60% пациентов, 3-летняя – у 33%, 5-летняя выживаемость не достигнута. В группе G3 1-, 3- и 5-летняя выживаемость также составила 100%. У 12 пациентов (8,9%) выставлен диагноз НЭО печени, метастазы НЭО в печень без первичного очага. По степени злокачественности: G1 – у 3 пациентов (25%), G2 – у 5 (41,6%), G3 – у 3 (25%), Gx – у 1 (8,4%). По группе G1: 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила 100%, по группе G2: 1-летняя – 50%, 3-летняя – 50%, 5-летняя – не была достигнута. В группе G3 выживаемость не была рассчитана, так как средняя выживаемость составила всего 13 месяцев.

Заключение. Наиболее важным прогностическим фактором НЭО является степень дифференцировки опухолевого процесса. Повышение степени злокачественности сопровождается снижением выживаемости. НЭО с G3 является неблагоприятной формой с агрессивным течением процесса. Средняя выживаемость в этой группе – от 5,1 до 13 месяцев в зависимости от локализации первичного процесса.

Анализ использования лапароскопических технологий при операциях у пациентов старческого возраста с КРР

А.Н. Zubov

Место работы: ГБУЗ КОД №1, Краснодар

e-mail: sokolsz07@mail.ru

Цель. Анализ опыта применения лапароскопически ассистированных операций у больных старческого возраста.

Материалы и методы. В период 2017 г. и первый квартал 2018 г. на базе 7-го онкологического отделения ГБУЗ «Клинического онкологического диспансера №1» (КОД №1) г. Краснодара выполнено 223 лапароскопически ассистированных вмешательств по поводу КРР. Из них отобрано для сравнительного анализа 52 пациентов старческого возраста. Распределение по стадиям: I ст. – 8, II А ст. – 222, II В ст. – 3, III А ст. – 4, II В ст. – 10, III С ст. – 3, IV ст. – 2. Для сравнительного анализа в случайном порядке отобрано 50 историй болезней пациентов того же возраста, но с лапаротомным доступом по поводу КРР. Распределение по стадиям: I ст. – 10, II А ст. – 13, II В ст. – 5, III А ст. – 8, III В ст. – 5, III С ст. – 5, IV ст. – 4. Сравнительный анализ проведен по следующим характеристикам: длительность операции, кровопотеря, необходимость конверсии, длительность послеоперационного периода, наличие осложнений, наличие опухолевого роста в проксимальном и дистальном краях резекции.

Результаты. Длительность операции при лапаротомически ассистированных вмешательствах от 105 до 320 мин. Средний показатель – 186,2 мин. Длительность операции при лапаротомном доступе – от 90 до 340 мин. Средний показатель – 178,3 мин. Объем кровопотери при лапароскопических операциях от 50 до 250 мл. Средний показатель – 125,2 мл. Объем кровопотери при лапаротомном доступе – от 100 до 550 мл. Средний показатель – 285 мл. В 2 (3,8%) случаях выполнена конверсия по поводу плотного паратуморозного инфильтрата. Осложнения в послеоперационном периоде: выявлено 1 (1,9%) осложнение у пациента с лапароскопической техникой операции – гематома малого таза. У лиц с лапаротомным доступом зарегистрировано также 1 (2%) осложнение – несостоятельность сигмоэкстального анастомоза. Среднее количество койко-дней после операции в первой группе составляет 9,5, во второй группе – 14,7. При гистологическом исследовании удаленных препаратов в 100% случаях во всех исследуемых группах дистальные и проксимальные края резекции не давали опухолевого роста.

Заключение. В отношении пациентов старческого возраста применимы лапароскопические технологии для хирургического лечения КРР. При небольшом повышении времени оперативного вмешательства, получаем более благоприятные показатели объемов кровопотери, осложнений и снижение койко-дней, проведенных больными после операции. Кроме того, не нарушаются онкологические принципы оперативного вмешательства при КРР.

Сравнительный анализ операционного и послеоперационного периода видеондоскопической хирургии у пациентов старческого возраста

А.Н. Zubov

Место работы: ГБУЗ КОД №1, Краснодар

e-mail: sokolsz07@mail.ru

Цель. Сравнительный анализ особенностей операционного и послеоперационного периода у пациентов старческого возраста с одной стороны и больных моложе 75 лет с другой стороны при видеондоскопических операциях по поводу КРР.

Материалы и методы. На базе ГБУЗ «Клинического онкологического диспансера №1» г. Краснодара (КОД №1) 7 онкологического отделения за 2017 г. и первый квартал 2018 г. выполнено 223 операций с использованием лапароскопических технологий. С целью выявления различий в операционном и послеоперационном периодах, пациенты были разбиты

на две группы: 1 группа – пациенты старческого возраста (51), 2 группа – больные, моложе 75 лет (171). Распределение по стадиям больных старческого возраста: I ст. – 8, II А ст. – 22, II В ст. – 3, III А ст. – 3, III В ст. – 10, III С ст. – 3, IV ст. – 2. Распределение пациентов из второй группы по стадиям: I ст. – 23, II А ст. – 35, II В ст. – 26, III А ст. – 29, III В ст. – 32, III С ст. – 15, IV ст. – 11. Сравнительный анализ проведен по следующим характеристикам: длительность операции, кровопотеря, необходимость конверсии, длительность послеоперационного периода, наличие осложнений, наличие опухолевого роста в проксимальном и дистальном краях резекции.

Результаты. Длительность операции в первой группе от 105 до 320 мин. Средний показатель – 178,3 мин. Длительность операции во второй группе – от 90 до 320 мин. Средний показатель – 199,8 мин. Объем кровопотери у больных старческого возраста – от 50 до 250 мл. Средний показатель – 125,2 мл. Объем кровопотери у лиц моложе 75 лет – от 50 до 300 мл. Средний показатель – 128,7 мл. У старческого возраста больных в 2 (4%) случаях выполнена конверсия по поводу плотного паратуморозного инфильтрата. Во второй группе выполнено 6 (3,5%) конверсии по следующим причинам: технические сложности при отхождении от семенных пузырьков, сильный спаечный процесс, недостаточная длина трансплантата. Осложнения в послеоперационном периоде: выявлено 1 (2%) осложнение у пациента из первой группы – гематома малого таза. Во второй группе отмечено 5 (2,9%) осложнений – послеоперационное кровотечение, несостоятельность сигморектального анастомоза-2, тромбоз сосудов низведенной сигмовидной кишки. Спаечная тонкокишечная непроходимость. Среднее количество койко-дней после операции в первой группе составляет 9,5 во второй группе – 7,6. При гистологическом исследовании удаленных препаратов в 100% случаях во всех исследуемых группах дистальные и проксимальные края резекции не давали опухолевого роста.

Заключение. При анализе нашего опыта лапароскопических операций у больных с КРР старше 75 лет, в сравнении с пациентами более молодого возраста, не удалось выявить значимых различий в операционном и послеоперационном периодах. Исходя из этого, считаем, что видеоэндоскопические операции не только не противопоказаны лицам старческого возраста, но и более предпочтительны, учитывая более раннюю активизацию и восстановление больного.

Возможная взаимосвязь активации разных систем факторов роста с гистологическими особенностями опухолей желудка

Е.И. Сурикова, Е.М. Франциянц, А.А. Маслов, И.А. Горюшинская, В.А. Бандовкина, Ю.А. Погорелова, Л.А. Немашкалова, Д.Е. Медведева, Г.В. Каминский, С.А. Малинин, И.С. Тищенко, Л.Х. Чалхадян, О.И. Кит

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

e-mail: sunsur2000@mail.ru

Цель. Перстневидноклеточный рак желудка (ПКР) имеет неблагоприятный прогноз выживаемости и эффективности лечения по сравнению с аденокарциномой желудка (АК). Одной из причин агрессивного течения ПКР является его диффузный, инвазивный тип роста, который может быть обусловлен особенностями функционирования различных путей сигнализации. Важную роль в развитии рака желудка играют

системы инсулинзависимых факторов роста 1 и 2 (IGF-I и IGF-II), фактора роста эндотелия сосудов (VEGF-A), и особенно система рецепторов эпидермального фактора роста, в частности EGFR, и его лиганд EGF. Целью было сравнительное исследование уровня VEGF-A, EGF, растворимой формы sEGFR, IGF-I и IGF-II при АК и ПКР в опухолевой и визуально неизменной (интактной) ткани желудка.

Материалы и методы. В опухолевой и визуально неизменной ткани желудка, полученных при хирургическом лечении 15 больных АК и 10 больных ПКР желудка (T2-4N0-2M0, G2-G3, средний возраст $62,8 \pm 2,38$), стандартными ИФА методами определяли концентрации VEGF-A, EGF, sEGFR, IGF-I, IGF-II.

Результаты. Интактная ткань желудка при АК и ПКР не имела различий по уровню VEGF-A, IGF-I и IGF-II, концентрации EGF и sEGFR были значимо ниже в 2,9 и в 1,5 раза при ПКР, чем при АК. В ткани АК уровень VEGF-A был выше в 2,3 раза, уровни EGF и sEGFR не отличались, а уровни IGF-I и IGF-II снижены в среднем в 2 раза по сравнению с интактной тканью. В ткани ПКР уровни VEGF-A и IGF не отличались от соответствующей визуально неизменной ткани желудка, уровни EGF и sEGFR были повышены в 2,9 и в 1,8 раз соответственно. При этом в опухоли ПКР уровень VEGF-A был в 2,6 раза ниже, а уровни IGF-I и IGF-II были выше в среднем в 2 раза, чем в опухоли АК.

Заключение. В опухолевых и визуально интактных тканях при АК G2-G3 и ПКР желудка были выявлены значительные различия в уровнях VEGF-A, IGF-I и IGF-II и компонентов системы EGF. Возможно, большая активность систем EGF и IGF при ПКР связана с особенностями диффузного роста и происхождением из нейроэндокринных клеток, что служит аутокринно/паракринной регуляции инвазивного роста. АК, имеющая солидное строение, в большей степени нуждается в неоангиогенезе, который осуществляется преимущественно системой VEGF.

Особенности функционирования системы проангиогенных цитокинов в опухолях желудка различной гистологической структуры

Е.И. Сурикова, Е.М. Франциянц, И.А. Горюшинская, Ю.А. Погорелова, В.А. Бандовкина, И.В. Нескубина, А.А. Маслов, Д.Е. Медведева, Г.В. Каминский, С.А. Малинин, И.С. Тищенко, Л.Х. Чалхадян, О.И. Кит

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

e-mail: sunsur2000@mail.ru

Цель. Изучить функционирование системы проангиогенных цитокинов (VEGF-A, его растворимый рецептор sVEGF-R1, а также мультипотентный цитокин TGF- β 1, модулирующий стромальные реакции ангиогенеза) в тканях опухолей желудка в зависимости от гистологического типа – аденокарциномы (АК) и перстневидно-клеточного рака (ПКР).

Материалы и методы. Концентрации VEGF-A, sVEGF-R1 и TGF- β 1 определяли стандартными ИФА методами в тканях опухоли, перитуморальной зоны и визуально неизменной ткани желудка, полученных при хирургическом лечении 15 пациентов с АК (T2-4N0-2M0, G2-G3, 50-84 лет) и 10 пациентов с ПКР желудка, сопоставимых по полу, возрасту и распространенности процесса.

Результаты. Концентрации VEGF-A, sVEGF-R1 and TGF- β в визуально неизменной ткани при АК значимо не отлича-

лись от значений при ПКР. Концентрация VEGF-A в ткани АК была значимо выше в 2,3 раза, чем в визуально неизменной ткани и выше в 1,8 раза, чем в перитуморальной зоне АК. Концентрация VEGF-A в ткани ПКР значимо не отличалась от значений в визуально неизменной ткани и соответствующей перитуморальной зоне. Однако она была значимо ниже в 2,6 раза по сравнению с опухолевой тканью АК. Не обнаружено значимых изменений концентрации sVEGF-R1 при АК и ПКР. Концентрация TGF- β 1 в ткани АК была значимо выше в 3,2 раза по сравнению с визуально неизменной тканью и в 2,6 раза по сравнению с перитуморальной зоной. Концентрация TGF- β 1 в ткани ПКР не отличалась от значений в визуально неизменной ткани и соответствующей перитуморальной зоне. При этом концентрация TGF- β 1 в ткани ПКР была значимо ниже в 3,2 раза, чем при АК.

Заключение. Обнаружен значительно более низкий уровень проангиогенных цитокинов VEGF-A и TGF- β 1, а также sVEGF-R1 в опухолевой ткани ПКР в отличие от опухолевой ткани АК желудка. Это может быть связано с биологической особенностью данного гистотипа рака желудка – диффузный рост, в отличие от солидного строения АК, и может свидетельствовать об отсутствии необходимости формировать собственную сосудистую сеть при ПКР.

Оценка эффективности предоперационной химиолучевой и лучевой терапии на резектабельность опухоли нижне- и среднеампулярного отделов прямой кишки

В.Б. Каушанский, Р.А. Мурашко, М.В. Бублик, И.Н. Василенко, А.В. Виниченко, Н.В. Доронин, Р. М-А. Ширалиев, С.К. Хондзия

Место работы: ГБУЗ «Клинический Онкологический Диспансер №1» МЗ Краснодарского Края, Краснодар
e-mail: vv_kaushanskiy_61@mail.ru

Цель. Оценить эффективность предоперационной химиолучевой и лучевой терапии на резектабельность опухоли нижне- и среднеампулярного отделов прямой кишки.

Материалы и методы. Всем пациентам с неoadъювантным лечением проводился курс конформной дистанционной лучевой терапии на линейном ускорителе «ELEKTA Synergy» на прямую кишку, мезоректальную клетчатку, крестцовые, внутренние подвздошные л/у (при Т4 и на наружные подвздошные л/у; паховые л/у облучаются при прорастании опухоли ниже зубчатой линии) с проведением 3D-визуализации и верификации укладки с помощью системы XVI. Подводимая суммарная очаговая доза, эквивалентна 44–50 Гр при условии традиционного фракционирования. Одновременно с началом лучевого лечения проводился четырехдневный курс химиотерапии: 5-фторурацил 425 мг/м², в/в, струйно; лейковорин 20 мг/м², в/в, капельно, на фоне сопроводительной терапии или капецитабин 1650 мг/м² внутрь на протяжении всего курса лучевого лечения. Обязательно в качестве радиомодификации лучевого лечения проводились сеансы локальной гипертермии на малый таз на аппарате Celsius. В отделении колопроктологии нашего лечебного учреждения за период с 2016 по 2017 г. хирургическое вмешательство выполнено 125 пациентам с данной локализацией опухолевого процесса. Возраст пациентов – от 32 до 81 года, из них мужчин – 72 человека (57,6%), женщин – 53 (42,4%). Предоперационная дистанционная лучевая терапия проведена 60 пациентам (48%), предоперационная химиолучевая терапия – 65 (52%).

Результаты. Передняя резекция прямой кишки проведена 73 больным (58,4%), в том числе 3 паллиативные (2,4%). Из них лапароскопических – 23 (31,5% от передних резекций). Экстирпация прямой кишки проведена 49 (39,2%), в том числе 2 паллиативные (1,6%). Из них лапароскопических – 5 (10,2%). Брюшно-анальная резекция – 1 (0,8%). Эксплоративная лапаротомия – 1 (0,8%) и одна лапаротомия с наложением сигмостомы (0,8%). Анализ результатов послеоперационного гистологического исследования показал наличие патоморфоза опухоли I–II степени у 73 пациентов (58,4%), III–IV степени – у 25 (20%). У 27 пациентов (21,6%) данных о постлучевом патоморфозе не получено.

Заключение. Использование предоперационной химиолучевой и лучевой терапии повышает возможность сфинктеросохраняющих операций на прямой кишке.

Распределение аллелей полиморфных генов цитокинов и их рецепторов у больных раком толстого кишечника с тканевой эозинофилией

К.И. Янкович^{1,2}, А.И. Дмитриева^{1,2}, Ю.В. Колобовникова¹, О.И. Уразова¹, В.В. Новицкий¹, И.Л. Пурлик^{1,2}, Л.М. Рябова²
Место работы: ¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск; ²ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», Томск
e-mail: yankovich-kristina@mail.ru

Цель. Изучить распределение аллелей полиморфных генов цитокинов CCL11 (-384A>G), IL5 (-703C>T) и их рецепторов CCR3 (-51T>C), IL5RA (-80G>A) у больных раком толстого кишечника с опухолеассоциированной тканевой эозинофилией.

Материалы и методы. Обследовано 214 пациентов с диагнозом рак толстого кишечника, которые были разделены на группы в зависимости от наличия или отсутствия тканевой эозинофилии (104 и 110 человек соответственно). Выделение геномной ДНК проводили из образцов тканей, полученных с границы резекции (нормальная ткань) при операционном вмешательстве. Генотипирование образцов ДНК по полиморфным сайтам изучаемых генов осуществляли путем ПДРФ-анализа продуктов ПЦР-амплификации специфических участков генома, с последующей визуализацией в УФ-свете.

Результаты. В результате проведенного генотипирования пациентов по полиморфизму гена IL5 (-703C>T) установлено, что среди больных раком толстого кишечника с эозинофилией достоверно чаще встречались носители гомозиготного генотипа CC и аллеля C, реже – носители генотипа TT и аллеля T. Установлена положительная ассоциация гомозиготного генотипа CC (OR=2,06 (1,19–3,55)) и аллеля C (OR=1,84 (1,21–2,80)) с развитием опухолеассоциированной тканевой эозинофилии. Анализ распределения генотипов и аллелей гена CCR3 (-51T>C) показал наличие статистически значимых различий между группами пациентов в зависимости от наличия опухолеассоциированной тканевой эозинофилии. У больных раком толстого кишечника выявлена положительная ассоциация гомозиготного генотипа CC (OR=2,49 (1,03–6,05)), а также аллеля C (OR=1,87 (1,23–2,85)) с эозинофильной инфильтрацией опухолевой ткани. В ходе проведенного молекулярно-генетического исследования достоверных различий в распределении аллелей и генотипов полиморфизма генов CCL11 (-384A>G) и IL5RA (-80G>A) у пациентов с эозинофильной инфильтрацией опухолевой ткани и без нее выявлено не было.

Заключение. Установлена ассоциация эозинофильной инфильтрации опухолевой ткани с носительством генотипа СС и аллеля С полиморфизма гена CCR3 (-51T>C) и генотипа СС и аллеля С полиморфизма гена IL5 (-703C>T). Результаты молекулярно-генетического исследования указывают на генетически детерминированный характер эозинофилии при раке толстого кишечника. Исследование выполнено при финансовой поддержке Совета по грантам Президента Российской Федерации для государственной поддержки молодых российских ученых (соглашение № 14. W01.17.842-МД) и ведущих научных школ Российской Федерации (соглашение № 14. W02.16.7906-НШ).

Анализ использования лапароскопически- и робот-ассистированных технологий при операциях у пациентов с КРР

Р.А. Мурашко, Е.А. Ермаков, В.Б. Каушанский, Р.М.-А. Ширалиев, А.Н. Зубов

Место работы: ГБУЗ КОД № 1, Краснодар

e-mail: g-unit@bk.ru

Цель. Сравнительный анализ опыта применения лапароскопически- и робот-ассистированных операций у пациентов с КРР.

Материалы и методы. В период 2017 г. и первый квартал 2018 г. на базе 5-го, 7-го онкологических отделений ГБУЗ «Клинического онкологического диспансера № 1» (КОД № 1) г. Краснодара выполнено 275 лапароскопически- и 60 робот-ассистированных вмешательств по поводу КРР. Для сравнительного анализа в случайном порядке отобрано по 50 историй болезней пациентов с данными методами вмешательств. Распределение по стадиям (лапароскопически-ассистированные): Iст. – 8, IIст. – 28, IIIст. – 14. Распределение по стадиям (робот-ассистированные): Iст. – 18, IIст. – 25, IIIст. – 7. Сравнительный анализ проведен по следующим характеристикам: длительность операции, кровопотеря, необходимость конверсии, длительность послеоперационного периода, наличие осложнений, наличие опухолевого роста в проксимальном и дистальном краях резекции.

Результаты. Длительность операции при лапароскопически-/робот-ассистированных вмешательствах от 105/150 до 320/400 мин. Средний показатель – 212/275 мин. Объем кровопотери при лапароскопически-/робот-ассистированных операциях от 50/50 до 250/200 мл. Средний показатель – 125,2/110 мл. В 2 (1%) случаях выполнена конверсия по поводу плотного паратуморозного инфильтрата при лапароскопических операциях. В 3 (1,5%) случаях выполнена конверсия по поводу местнораспространенного процесса. Осложнения в послеоперационном периоде: выявлено 1 (2%) осложнение у пациента с лапароскопической техникой операции – гематома малого таза. У лиц с применением робото-техники зарегистрировано 2 (4%) осложнения – несостоятельность сигмо-ректального анастомоза. Среднее количество койко-дней после операции в первой группе составляет 9,5, во второй группе – 9. При гистологическом исследовании удаленных препаратов в 100% случаях, во всех исследуемых группах, дистальные и проксимальные края резекции не давали опухолевого роста.

Заключение. В отношении применения лапароскопически- и робот-ассистированных операций для хирургического лечения КРР, значимой разницы не выявлено, приведенные выше критерии сопоставимы. Но исходя из нашего опыта, робот-ассистированные операции, несмотря на увеличение временного фактора, позволяет более прецизионно выполнять оперативные вмешательства.

Клинические варианты течения рак желудка

А.В. Власов, Р.И. Мошуров

Место работы: Воронежский медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, Воронеж

e-mail: salodin@rambler.ru

Цель. Систематизировать особые варианты клинического течения рака желудка.

Материалы и методы. Ретроспективное изучение анамнестических данных 30 больных раком желудка, получившим радикальное лечение в 2016–2018 гг. Сроки от первого обращения к медицинскому работнику до постановки диагноза составляли более 6 месяцев, что продемонстрировало незнание врачами неонкологического профиля клинических вариантов течения рака желудка.

Результаты. Булимическая форма своевременно не диагностирована у 1 больного, который прогрессивно терял в массу тела при повышенном аппетите. Морфологическое исследование операционного материала – диффузно-инфильтративная форма рака. Метастатическая форма своевременно не диагностирована у 2 больных. Манифестировали метастазы в подкожную клетчатку правого предплечья и 1-й поясничный позвонок. Больные курировались невропатологом и хирургом без обследования желудка. Анемическая форма рака своевременно не диагностирована у 6 больных, которые получали лечение у гематолога с временным восстановлением картины крови без обследования желудка.

Кардиологическая форма своевременно не диагностирована у 5 больных с кардиальным раком желудка в возрасте 62–67 лет. Больные наблюдались у кардиолога, получали кардиотропную терапию без обследования желудка. Отечная форма несвоевременно диагностирована у 4 пациентов с раком антрально-пилорического отдела желудка. Пациенты получали лечение у терапевта по поводу кардиологической патологии. Фибрильная форма отмечена у 1 больного раком желудка, который длительное время обследовался и лечился у терапевта и инфекциониста.

Заключение. Таким образом, у более чем 50% исследованных больных раком желудка, допущены диагностические ошибки из-за незнания клинических вариантов течения опухолевого процесса («масок» рака желудка). Необходим онкологический всеобуч врачей неонкологического профиля. Это позволит избежать длительность обследования и диагностические ошибки.

Анализ экспрессии белков аутофагии m-TOR и Beclin-1 в опухолях у пациентов с колоректальной карциномой

К.В. Рачковский¹, С.В. Вторушин^{1,2}, С.Г. Афанасьев², Н.В. Крахмаль^{1,2}, С.С. Наумов¹

Место работы: ¹ФГБОУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, Томск; ²Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский НИИМЦ», Томск

e-mail: kirillvr@yandex.ru

Цель. Провести анализ экспрессии белков аутофагии m-TOR и Beclin-1 в опухолях и оценить их связь с частотой лимфогенного метастазирования у больных колоректальной карциномой.

Материалы и методы. В исследование были включены 105 пациентов с колоректальным раком в стадии T1-4N0-3M0, которые находились на лечении в отделении торакоабдоминальной онкологии НИИ онкологии Томского НИИМЦ в период с 2012 по 2015 г. Средний возраст больных на момент установки диагноза составил

59,7±4,3 лет. В послеоперационном периоде 48 пациентам была проведена адъювантная химиотерапия по стандартным схемам. Морфологическому исследованию подвергался операционный материал, оценивалась глубина инвазии опухоли, края резекции, удаленные регионарные лимфатические узлы.

Гистологический тип новообразования устанавливался на основании классификации ВОЗ (2013). При этом среди изученного материала гистологический тип аденокарциномы был установлен у 92 пациентов (87,6%), в оставшихся 13 случаях (12,4%) были диагностированы редкие гистологические подтипы новообразования (муцинозная карцинома, карцинома с нейроэндокринной дифференцировкой). Иммуногистохимическое исследование проводилось на ткани первичной опухоли. Использовались антитела к Beclin-1 (Abcam, Anti-beclin 1 antibody, кроличьи поликлональные) и mTOR (Spring Bioscience, Rabbit Anti-Human TOR Polyclonal Antibody). Экспрессия вышеуказанных белков оценивалась методом Histo-score. Для обработки данных применялся пакет программ Statistica 10.

Результаты. Анализ частоты лимфогенного метастазирования в зависимости от наличия или отсутствия экспрессии m-TOR в цитоплазме опухолевых клеток выявил достоверно значимую связь между данными параметрами. Было показано, что наличие метастатического поражения (N) в регионарных лимфатических узлах значимо чаще регистрируется при негативной экспрессии m-TOR в первичной опухоли ($\chi^2=4,4$; $p=0,04$). Кроме того, нами была обнаружена связь между процентом опухолевых клеток с позитивной экспрессией m-TOR и наличием регионарных метастазов. Так, у пациентов с наличием метастатического поражения лимфатических узлов был выявлен более низкий процент экспрессии этого маркера в клетках аденокарциномы, в сравнении со случаями, при которых метастазов не наблюдалось ($57,3\pm 13,9$ и $79,6\pm 24,1$ соответственно; $F=4,5$; $p=0,03$). Однако наличие или отсутствие экспрессии белка Beclin-1 в клетках первичной опухоли значимо не было сопряжено с состоянием регионарных лимфатических узлов. Также нами не было выявлено достоверной связи процента экспрессии белка Beclin-1 с параметрами лимфогенного метастазирования (уровень экспрессии маркера в первичной опухоли в группах N0 и N соответственно: $24,5\pm 26,1$ и $19,2\pm 20,9$ соответственно, $F=1,2$, $p=0,2$).

Заключение. В результате данного исследования была установлена взаимосвязь между сниженной экспрессией белка аутофагии m-TOR и метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов у пациентов с операбельным колоректальным раком. Полученные данные отчетливо демонстрируют тот факт, что снижение или утрата активности процессов аутофагии в опухоли сопровождается реализацией механизмов лимфогенной диссеминации, которая является предиктором неблагоприятного течения заболевания.

Результаты применения трансартериальной химиоэмболизации при гепатоцеллюлярном раке промежуточной (BCLC B) стадии: опыт регионального онкологического центра

И. Б. Уваров, А. Н. Иванов, А. О. Седельников, О. М. Асипович
Место работы: ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» МЗ Краснодарского края, Краснодар; ФГБОУ «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар
e-mail: uvarovivan@yandex.ru

Цель. Оценить непосредственные и отдаленные результаты трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) при гепатоцеллюлярном раке (ГЦР) стадии B по BCLC.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ лечения 22 пациентов с ГЦР, которым выполнили ТАХЭ в Клиническом онкологическом диспансере №1 г. Краснодар в период 2015–2017 гг. Преобладали пациенты мужского пола – 73% (16 человек), 27% – женщин (6 человек), средний возраст – 62,4 года. Оценку эффективности производили по критериям RECIST, вычисляли медиану общей выживаемости (МОВ). Статистическая обработка данных проведена с применением пакета Statistica 8.0, МОВ оценивали методом Каплана-Майера, уровень статистической значимости считался достоверным при $p<0,05$.

Результаты. Большинство пациентов (19/22, 86,4%) имели множественные узлы, размеры которых варьировали от 2,7 до 8,3 см (средний $8,6\pm 3,9$ см). У 3 (3/22, 13,6%) имелся одиночный узел большого диаметра. Количество курсов ТАХЭ варьировало от 1 до 5, всего выполнено 46 процедур ТАХЭ. Операции выполняли на рентген-установке «С-дуга» PHILIPS BV-Pulsera под местной анестезией. В качестве эмболизирующей составляющей использовали: липиодол 5,0–10,0 мл (во всех случаях) и микросферы (насыщаемые и ненаасыщаемые, от 100 до 500 мкм). В качестве химиопрепарата выступал доксорубин в дозировке 100 мг. В раннем периоде после ТАХЭ у всех пациентов отмечался в той или иной степени выраженный постэмболизационный синдром (ПЭС), основными проявлениями которого были тошнота, рвота, фебрильная температура в течение 1–3 суток, боли в правом подреберье от слабой до умеренной интенсивности.

Лабораторно отмечали умеренно выраженный лейкоцитоз, повышение уровня трансаминаз (АСТ, АЛТ), билирубина, щелочной фосфатазы в сыворотке крови. ПЭС купировали во всех случаях консервативными мероприятиями. Осложнения со стороны пункции бедренной артерии отмечены у 1 пациента в одном случае (1/46 процедур, 2,2%) – гематома, купировано консервативно. Ответ опухоли на лечение по критериям RECIST распределился следующим образом: полного ответа не зарегистрировано ни в одном случае, частичный ответ – 7 (31,8%), стабилизация – 13 (59,1%), прогрессирование – 2 (9,1%). Медиана ОБ составила 16,1 мес., 1-годичная выживаемость – $61,1\pm 12,1\%$, 5-летняя выживаемость не достигнута.

Заключение. Использование ТАХЭ при ГЦР стадии B по BCLC является безопасным и эффективным методом локального лечения этой группы пациентов. ТАХЭ позволило добиться частичного ответа и регрессии опухоли у 90,9% пациентов, медианы общей выживаемости – 16,1 мес. Учитывая разнородность результатов лечения внутри группы, целесообразно продолжить исследования по индивидуализации лечебных подходов, в частности, комбинации ТАХЭ с другими методами локального воздействия и системной таргетной терапией.

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Современные возможности хирургического лечения и реабилитации больных с опухолями гортаноглотки и устья пищевода

П. В. Кононец, Е. Н. Новожилова, А. В. Сороколетов, И. Ф. Чумаков, Д. Ю. Каннер, Д. А. Матвеев
Место работы: ГБУЗ Московская городская онкологическая больница №62, Москва
e-mail: E-Novozhilova@yandex.ru

Цель. Разработка технологии лечения и реабилитации больных раком гортаноглотки и шейного отдела пищевода.

Материалы и методы. В настоящее время в России рак гортаноглотки у 80–85% больных диагностируют в IV стадии. У 20% из этих больных отмечается распространение опухоли на устье пищевода. Пятилетняя выживаемость по данным ряда отечественных и зарубежных авторов не превышает 20–30%.

Ранее этих больных считали инкурабельными и либо отказывали им в лечении, либо проводили паллиативную химиолучевую терапию. Если же хирурги выполняли такому больному операцию, то, как правило, она заканчивалась формированием фарингостомы, эзофагостомы и трахеостомы, а в дальнейшем требовалась многоэтапная пластика.

В последние годы, благодаря достижениям пластической хирургии, появилась возможность выполнять радикальные хирургические вмешательства у этой категории больных с одномоментным восстановлением пищевода. При распространении опухоли на устье пищевода выполняют ларингофарингэктомию: удаляют гортань, резецируют глотку и шейный отдел пищевода. Образовавшийся дефект, как правило, замещают сегментом тощей или толстой кишки на микрососудистых анастомозах или стеблем, выкроенным из большой кривизны желудка. Однако, лишившись гортани, пациент теряет возможность общения с окружающими посредством звуковой речи. Восстановление голоса у больных после ларингофарингэктомии ранее считалось невозможным. Это объяснялось тем, при этой операции удаляется глоточно-пищеводный сегмент и в том числе *m. cricopharyngeus*, при сокращении которой формируется псевдоголосовая щель (*neoglottis*). Однако, на практике нам удалось восстанавливать голос.

Результаты. С 1999 по 2018 г. в Московской городской онкологической больнице №62 было выполнено 104 ларингофарингэктомии с круговой резекцией глотки и шейного отдела пищевода с пластикой сегментом тощей кишки на микроанастомозах. Мы выполнили протезирование 22 пациентам. При этом отсроченная методика была применена у 16 (в сроки от 5 мес. до 9 лет), а первичная – у 6. При помощи эндоскопической техники нам удалось расшифровать этот механизм. Оказалось, что фонация у больных с кишечной пластикой обусловлена не сокращением *m. cricopharyngeus* (как после ларингэктомии), а происходит за счет вибрации складок пересаживаемой кишки. При проведении спектрального анализа голоса было установлено, что разборчивость речи у этих пациентов хуже, чем у «обычных больных после ларингэктомии»: темп речи и частота основного тона ниже, длительность фонации меньше, голос на октаву ниже обычного и имеет «влажный оттенок».

Однако нами впервые была доказана возможность восстановления голосовой функции даже у этой тяжелой категории больных, что несомненно способствовало улучшению качества их жизни. В настоящее время нами разработана методика сохранения гортани при опухолях шейного отдела пищевода. Она заключается в сохранении сосисо-нервных пучков гортани и резекции глотки на уровне грушевидных синусов. Профилактически мы накладываем трахеостому. Выкраиваем сегмент тощей кишки и на микрососудистых анастомозах, безудаления гортани, подшиваем проксимальный его конец к слизистой грушевидных синусов, а дистальный к резецированному пищеводу.

Заключение. Данная методика применена нами у 2 пациентов, что позволило получить хорошие функциональные результаты.

Роль лучевой терапии в лечении локализованного рака гортани после органосохраняющих операций

И. М. Гукасян

Место работы: ГБУЗ СОКОД, Самара

e-mail: irinagukasyan@list.ru

Цель. Оценить отдаленные результаты применения конформной лучевой терапии при комбинированном лечении локализованного рака гортани.

Материалы и методы. В течение 2014–2017 гг. органосохраняющая операция выполнена 98 пациентам. С 2014–2017 гг. на базе ГБУЗ СОКОД послеоперационная дистанционная лучевая терапия проведена: 1 группа – 34 (34,7%) пациентам (R0); 2 группа – 29 (29,6%) (R1); 3 группа – 35 (35,7%) пациентов, которым проведено оперативное лечение без курса послеоперационной лучевой терапии.

Из 98 больных анализируемых групп соотношение мужчин и женщин составило: в 1-й группе 33:1, во 2-й группе 28:1, в 3-й группе 11:1. Средний возраст составил: в 1-й группе – $55,7 \pm 1$, во 2-й – $53,4 \pm 1$, в 3-й группе – $56,2 \pm 1$ ($p > 0,05$). В 1-й группе с G1 – 25 (73,6%), во 2-й – 11 (37,9%), в 3-й – 19 (54,3%). С G2: 1-я группа – 6 (17,6%), 2-я – 14 (48,3%), 3-я – 14 (40%). С G3: в 1-й группе – 3 (8,8%), во 2-й – 4 (13,8%), в 3-й – 2 (5,7%). С 1-ой стадией в 1-й группе было пролечено 27 (79,4%) пациентов, со 2-ой стадией – 7 (20,6%). Во 2-й группе 26 (89,6%) – с 1-й стадией, 3 (10,4%) – со 2-й стадией. В 3-й группе с 1-й стадией – 21 (60%), со 2-й – 14 (40%).

Дистанционная лучевая терапия была проведена пациентам из 1-й и 2-й групп. Суммарные очаговые дозы лучевой терапии составили от 40 до 70 Гр, в среднем – 57 Гр.

Результаты. Местный рецидив возник: в 1-й группе – 0 (0%), во 2-й – у 3 (10,1%) пациентов ($p = 0,04$), в 3-й – у 6 (17,1%) ($p = 0,03$). Время до прогрессии составило 6–28 мес. в обеих группах. Во 2-й группе умер 1 (3,4%) пациент, в 3-й – 2 (5,7%). Среднее время до прогрессирования – 16,6 мес. Общая трехлетняя выживаемость составила: для 1-й группы – 100%, для 2-й – 89,9%, для 3-й – 82,9%. Общая выживаемость $p = 0,04$. Безрецидивная трехлетняя выживаемость: 100% – для 1-ой, 96,6% – для 2-й, 94,3% – для 3-й групп. Безрецидивная $p = 0,05$.

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что проведение конформной лучевой терапии после органосохраняющей операции при раке гортани позволяет значительно улучшить безрецидивную и общую выживаемость по сравнению с группой, где проводилось только хирургическое лечение. Лучевая терапия при раке гортани с R1 на этапе комбинированного лечения позволяет уменьшить риск развития рецидива после органосохраняющей операции.

Определение экспрессии молекулярных маркеров как способ выделения патогенетических и прогностических подгрупп больных плоскоклеточным раком головы и шеи

А. И. Стукань^{1,2}, О. Ю. Чухрай¹, В. А. Порханов^{2,3}, В. Н. Бодня^{2,3}, Р. А. Мурашко^{1,2}

Место работы: ¹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» Минздрава Краснодарского края, Краснодар; ²Кафедра онкологии с курсом торакальной хирургии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов ГБОУ ВПО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар; ³ГБУЗ «Научно-исследовательский институт – Краевая

клиническая больница №1 им. профессора С.В. Очаповского»
Минздрава Краснодарского края, Краснодар
e-mail: @bk.ru

Цель. Оценить возможность использования экспрессии молекулярных маркеров p53 и p16INK4a для установления клиничко-морфологических и прогностических различий в подгруппах больных плоскоклеточным раком головы и шеи.

Материалы и методы. Иммуногистохимическое (ИГХ) исследование экспрессии p16 и p53 гистоблоков 55 больных плоскоклеточным раком головы и шеи (ПРГШ) с использованием моноклональных антител к p16 (clone INK4 BioGenex в разведении 1:25) и p53 (clone DO-7 DAKO в разведении 1:100). Оценка экспрессии p16: 0 (нет окрашивания), 1 (окрашено 1–10% опухолевых клеток), 2 (11–40%), 3 (41–70%) и 4 (>71%). Гиперэкспрессия p16 (p16-позитивность) – ядерное и/или цитоплазматическое окрашивание > 40% клеток (3 и 4 балла).

ИГХ-окрашивание p53 по степени ядерного окрашивания: 0 – отрицательно, менее 25% опухолевых клеток – 1, 25–50% опухолевых клеток – 2, 50–100% опухолевых клеток – 3. Гиперэкспрессия p53 устанавливалась при 3. Статистический анализ выполнен с использованием статистического пакета IBM SPSS statistics version 22. Достоверность различий клиничко-патогистологических характеристик в подгруппах p16-позитивных и p16-негативных статусов оценена методом распределения χ^2 по Пирсону (кхи-квадрат). Значение $p \leq 0,05$ было статистически достоверным. Общая выживаемость (ОВ) оценена методом Каплана – Майера, достоверность различий определена по логарифмическому ранговому критерию. Значение $p \leq 0,05$ было статистически достоверным.

Результаты. P16 ассоциирован с женским полом ($p=0,023$) и раком небных миндалин ($p<0,001$). Имеется тенденция взаимосвязи рака тела языка с низкой экспрессией p16 ($p=0,061$). P16 рак был неороговевающим ($p=0,008$). При p16 чаще выявлены метастазы в регионарных лимфоузлах (N) ($p=0,029$). Выявлено преимущество по показателям 3-летней ОВ у p16 пациентов ($p=0,016$). Гиперэкспрессия p53 коррелировала с G2 ($p=0,021$), а p53<50% ассоциирован с раком тела языка ($p=0,004$). Ко-экспрессия p16 (3,4 балла) и p53 (3) встречалась при раке небных миндалин ($\chi^2=9,875$, $p=0,046$). Пятилетняя ОВ больных p16 раком ПРГШ достоверно выше, чем у p16-негативных пациентов ($p=0,048$). Пятилетняя ОВ больных раком ПРГШ с ко-экспрессией p16 (3,4 балла) и p53 (3) выше, чем в их отсутствии ($p=0,049$).

Заключение. Маркеры p16 и p53 могут быть использованы для разделения больных ПРГШ по клиничко-морфологическим и прогностическим характеристикам. Гиперэкспрессия p16 ассоциирована с вирусом папилломы человека и возможно выделить патогенетические группы по экспрессии p16. Больные с ко-экспрессией p16 (3,4 балла) и p53 (3) живут дольше, чем при отсутствии этого признака. Обосновано разделение больных ПРГШ на молекулярные подтипы по показателям 5-летней ОВ: 1) ко-экспрессия p16>40%, и p53 (3) – благоприятный прогноз; 2) ко-экспрессия p16<40% и p53 (0–2), p16<40% и p53 (3), p16>40% и p53 (3) – неблагоприятный прогноз.

Хирургические доступы для тиреоидэктомии и шейных лимфаденэктомий

К.В. Вабалайте, А.Ф. Романчишен, Ф.А. Романчишен

Место работы: Санкт-Петербургский государственный педиатрический медицинский университет, Санкт-Петербург

e-mail: vabalayte@bk.ru

Цель. Целью данной работы стало улучшение функциональных и эстетических результатов боковой шейной диссекции.

Материалы и методы. До 1989 г. мы выполняли боковые шейные лимфаденэктомии (БШЛАЭ) пересечением грудно-ключичных мышц, но с сохранением внутренних яремных вен и добавочных нервов, а при распространении опухолей на эти структуры – операцию Крайла. В 1986 г. нами был предложен, а с 1989 г. регулярно использовался БШЛАЭ через змеевидный доступ. Применение разреза у 177 больных показало явное эстетическое превосходство качества рубца, что особенно важно, так как 86% оперированных – женщины. С 2007 г. у больных с длинной шеей мы предпринимаем БШЛАЭ из доступа MacFee.

Опыт применения последнего доступа у 77 больных показал, что он эстетичнее зигзагообразного, но требует большего напряжения, особенно у пациентов с избыточным весом. Мы запатентовали боковой косо-поперечный шейный доступ по ходу естественной складки шеи. Послеоперационный рубец, как показал опыт 47 операций, отсутствует на передней, наиболее заметной поверхности шеи, позволяет выполнять гемитиреоидэктомию, тиреоидэктомию, двухстороннюю центральную и селективную лимфаденэктомию под визуальным контролем возвратных нервов и околощитовидных желез. В отдаленные сроки после операций под нашим наблюдением находилось более 15 лет 1102 (84,9%) из 1298 оперированных по поводу дифференцированного рака ЩЖ в 1989 г. и позже.

Результаты. Изучение результатов лечения показало, что метастазы в зонах отрицательной биопсии шейных лимфатических узлов имелись в дальнейшем лишь в 1,5%. Повторные метастазы после БШЛАЭ отмечены у 4 (2,1%) больных. Рецидивы рака ЩЖ в случае резектабельности опухоли в момент первой операции выявлены только у 7 (0,63%) больных.

Заключение. На протяжении последних лет практики нашего Центра хирургии значительно усовершенствовали операционные доступы, технологию удаления ЩЖ и метастазов рака в шейные лимфатические узлы, улучшили эстетические и функциональные результаты, непосредственные и отдаленные исходы лечения пациентов злокачественными опухолями, не повышая финансовые затраты на лечение. Видеопрезентация «Доступ Mac Fee для боковой шейной лимфаденэктомии у больного раком щитовидной железы».

Восстановление речи в комплексной реабилитации пациентов после хирургического лечения опухолей головы и шеи

М.Ш. Магомед-Эминов¹, О.С. Орлова^{2,3}, Д.В. Уклонская⁴, Ю.М. Хорошкова¹

Место работы: ¹Московский государственный университет имени М.В. Ломоносова, Москва; ²ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр оториноларингологии ФМБА России», Москва; ³Московский педагогический государственный университет, Москва; ⁴Негосударственное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница №2 имени Н.А. Семашко» ОАО «РЖД», Москва
e-mail: d_uklonskaya@mail.ru

Цель. В настоящее время возможности медицинской помощи все чаще позволяют сохранить жизнь пациентам с онкологическими заболеваниями, а значимым показателем эффективности лечения становится качество жизни. Остро стоит вопрос о комплексной реабилитации, неотъемлемой частью которой являются мероприятия по восстановлению речи, учитывая калечащий характер хирургических вмешательств на органах

головы и шеи. В отечественной литературе изучаются вопросы коррекции речи, однако, практически отсутствуют данные о расстройствах других функций периферического отдела речевого анализатора. Между тем, в послеоперационном периоде распространены нарушения процесса приема пищи, что требует специальных мероприятий по их коррекции.

Материалы и методы. Цель исследования – определение взаимосвязи речевых нарушений и дисфагии у пациентов после операций по удалению опухолей головы и шеи, а также оптимизация коррекционно-педагогического воздействия в структуре комплексной реабилитации. В течение трех лет мы провели исследование с 56 пациентами онкологического отделения №2 (опухолей головы и шеи) НУЗ ЦКБ №2 имени Н.А. Семашко ОАО «РЖД». Их речевой статус изучался с помощью аудитивной оценки, опроса пациентов и близких. Их психологическое состояние и направленность мотивации – с помощью качественного интервью и смысло-нарративного анализа. Все пациенты отмечали нарушения вербальной коммуникации из-за анатомо-функциональных дефектов, неврологического дефицита, а также дисфагию различной степени. Коррекционно-педагогическая работа была направлена на нормализацию глотания, речевого дыхания, голоса и произношения.

Результаты. В результате проведенного комплекса восстановительных мероприятий: 50 пациентов (89%) достигли нормализации процесса приема пищи; 6 пациентов (11%) отметили его значительное улучшение. Устранение дисфагии почти всегда способствовало речевой реабилитации: 54 пациента (96%) достигли восстановления или значительного улучшения вербальной коммуникации за счет улучшения разборчивости речи при нормализации голосовой функции и произношения. Анализ качественных интервью показал: наиболее эффективно восстановление проходило у пациентов с мотивационной комбинацией высокого индекса ориентации на успех и низкого индекса ориентации на неудачу.

Заключение. Мы можем заключить, что эффективность речевой реабилитации повышается при проведении комплекса мероприятий, направленных на коррекцию дисфагии, а также при упорной работе пациента над собой вместе со специалистами и близкими, которая зависит от направленности мотивации и адекватной оценки новой для пациента жизненной ситуации. Проведение полного комплекса реабилитационных мероприятий позволит снизить инвалидизацию пациентов после хирургического лечения опухолей головы и шеи и вернуть их к привычному образу жизни.

Комбинированная морфобиомолекулярная модель прогноза папиллярного рака щитовидной железы

А.А. Иванов^{1,2}, А.М. Авдалян^{1,2}, А.Ф. Лазарев³, И.В. Вихлянов²
Место работы: ¹ФГБУ Алтайский филиал «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Барнаул; ²КГБУЗ «Алтайский онкологический диспансер», Барнаул; ³ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул
e-mail: Anatolij0199@yandex.ru

Цель. Разработать комбинированную морфобиомолекулярную модель прогноза для больных ПРЩЖ на основании многофакторного анализа клинко-морфологических и молекулярно-биологических факторов.

Материалы и методы. В работу включено 89 пациентов с ПРЩЖ с известным прогнозом. Мутация р. Val600Glu (V600E) с. 1799T>A [COSMIC ID 475] 15 экзона гена BRAF

определялась с помощью аллель-специфичной ПЦР в реальном времени набором Real-time – PCR-BRAF – V600E («Биолинк»). ИГХ исследование проводили с антителами Ki-67 (клон MIB1, «DAKO»), Bcl-2 (клон MKA 124, «DAKO»), P53 (клон DO7, «DAKO») и HSP70 (W27 «Diagnostic BioSystems») на тканевых матрицах. SISH метод проводился в автоматическом режиме в автостейнере BenchMark XT (Ventana) с помощью набора INFORM HER2 Dual ISH DNA Probe Cocktail. Прогноз оценивали кумулятивным способом Каплан-Мейера. Для статистической обработки данных использовали программу Statistica 10.

Результаты. Статистический анализ влияния изученных параметров на показатели выживаемости ПРЩЖ показал достоверно значимые критерии для прогноза: локализация HSP70 в клетках, стадия процесса, размер узла, экспрессия Ki-67 и Bcl2, инвазия в капсулу, возраст, гистологический вариант ПРЩЖ, копияность гена Her2, пол. Не значимыми параметрами оказались: метастазы в регионарных лимфоузлах, экспрессия p53, мутация BRAF V600E. Учитывая степень влияния вышеперечисленных критериев на 10-летнюю выживаемость для достоверно значимых параметров была введена балльная система оценки, где меньшему значению (допороговому), как показателю благоприятного прогноза, присваивался 0 баллов, а при превышении порогового значения цифры были поделены согласно значимости критерия χ^2 , при $p < 0,05$, на три группы (2, 1 и 0,5 баллов соответственно). В дальнейшем высчитывали общий суммарный балл для каждого случая индивидуально. Для выделения отдельных групп риска в просчете регрессионного анализа по Коксу и для возможности рандомизации было выделено 3 диапазона баллов просчета (от 0 до 4,5 баллов, от 5 до 8 и более 8,5). Полученные результаты показали, что в группе с диапазоном 0–4,5 баллов 10-летняя выживаемость составила $98,1 \pm 1,8\%$, от 5 до 8 баллов – $50 \pm 8,1$ и в группе с более 8,5 баллов – $6,3 \pm 9,2$ ($\chi^2 = 51,6$ при $p < 0,0000001$).

Заключение. Таким образом, проведенный анализ с включением 10 клинко-морфологических параметров в оценке 10-летней выживаемости показал высокую статистическую значимость, что позволяет проводить анализ индивидуального прогнозирования течения ПРЩЖ исходя из трех групп прогноза.

Клинический случай терапии левватинибом папиллярного рака щитовидной железы при невозможности проведения хирургического лечения и лечения радиоактивным йодом

Р.А. Мурашко, Е.В. Лымарь, С.В. Шаров
Место работы: Клинический онкологический диспансер №1, Краснодар
e-mail: tsari29@mail.ru

Цель. По данным субанализа исследования SELECT, изменение размера опухоли на фоне терапии левватинибом имеет две фазы: первая быстрая – уменьшение среднего размера опухоли на –25,2%, наблюдающееся к 8 неделе, вторая медленная – уменьшение размера опухоли со средней скоростью –1,3% в месяц. Уменьшение размера опухоли сопровождается снижением уровня тиреоглобулина (Tg), который часто используется в качестве оценки успеха терапии опухолей щитовидной железы.

Материалы и методы. Пациентка N, 1957 г.р., папиллярный рак щитовидной железы TхNxM1, IV стадия. По результатам биопсии легкого от 06.10.2016 – метастаз папиллярного рака

щитовидной железы. Учитывая наличие у больной сопутствующей патологии (сахарного диабета 2 типа, ожирения 3 степени) и распространенность опухолевого процесса (массивное метастатическое поражение лимфоузлов средостения с признаками прорастания трахеи), решено отказаться от хирургического вмешательства и проведения радиойодтерапии. Больной рекомендована таргетная терапия леватинобромом. Данные компьютерной томографии (КТ) от 16.12.2016 (до начала терапии): правая доля 3,3×2,6×7,8 см, распространяется в верхнее средостение, прилежит к трахее, деформируя ее просвет на уровне I-II кольца. Левая доля – 4,6×3,5×7,8 см. В передне-верхнем средостении, между левой плечеголовной веной и плечеголовным стволом определяется метастатический лимфоузел 2,2 см. В паренхиме обоих легких – рассеянные очаги 0,8 см и очаг в базальных отделах S9 правого легкого 2,1×1,8 см. Уровень Tg – 359,6 нг/мл.

С апреля 2017 г. пациентка принимает леватинобром в дозе 24 мг один раз в сутки. Данные КТ от 30.06.2017 (через 8 недель от начала терапии): уменьшение размеров левой доли щитовидной железы до 3,0×1,9×4,8 см., правой доли до 2,5×2,2×4,8 см. Лимфоузел паравазально на уровне рукоятки грудины уменьшился до 1,7 см. Размеры очагов в легких также уменьшились, очаг в S9 правого легкого – 1,7×1,2 см, новых очагов не выявлено. Ответ: частичный регресс (>50%). Уровень Tg – 131,7 нг/мл. Данные КТ от 21.02.2018 (после 9 курсов леватинобра): правая доля уменьшилась до 3,6×2,5×4,1 см, тесно контактирует с трахеей, левая доля – 3,0×1,45×3,4 см. Очаг в S9 правого легкого – 1,5×1,3 см. Ответ: стабилизация. Уровень Tg – 98,8 нг/мл (уменьшение на 72% от исходного). Из нежелательных явлений отмечалось повышение артериального давления, которое корректировалось медикаментозно, стоматит. Пациентка продолжает терапию леватинобромом.

Заключение. Данный клинический случай показывает быстрое (уже к 8 неделе) уменьшение объема опухоли на фоне терапии леватинобромом с последующим более медленным регрессом. Ответ на терапию сопровождался снижением уровня тиреоглобулина. Нежелательные явления корректировались симптоматически, редукции дозы не требовалось.

Ультразвуковая диагностика метастазов папиллярного рака щитовидной железы в лимфатические узлы I–VI уровня

А.А. Веселова, В.С. Паршин, Н.В. Желонкина, С.А. Мозеров, Л.П. Соловьева, В.С. Медведев

Место работы: МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Московская область

e-mail Nastia199213@rambler.ru

Цель. Диагностика метастазов папиллярного рака щитовидной железы (ПРЩЖ) в лимфатические узлы I–VI уровней на основе ультразвукового метода.

Материалы и методы. Ультразвуковое исследование выполнено 199 больным с гистологически верифицированным ПРЩЖ. Пациенты разделены на 2 группы: I группа – 143 больных, у которых впервые установлен ПРЩЖ. II группа – 56 больных после хирургического лечения по поводу ПРЩЖ, поступившие для проведения радиойодтерапии.

Результаты. Всем пациентам I и II группы выполнено ультразвуковое исследование шеи и при визуализации лимфатического узла подозрительного на метастаз выполнена

тонкоигольная аспирационная биопсия под ультразвуковым наведением, с последующим цитологическим исследованием. При наличии цитологически подтвержденного метастаза ПРЩЖ все пациенты в различные сроки были прооперированы в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России или по месту жительства, с последующим гистологическим исследованием.

В первой группе пациентов в I и II уровнях метастазы в лимфатических узлах шеи отсутствовали; в III–IV уровнях выявлены у 22 больных (15,4%), в V уровне – у 5 больных (3,5%), в VI уровне – у 116 больных (81,1%). III и VI уровни нами были объединены в одну группу в связи со сложной оценкой локализации. Во второй группе пациентов метастазы в лимфатических узлах шеи в I и II уровнях отсутствовали; в III–IV уровнях выявлены у 44 больных (78,6%); в V уровне – у 11 больных (19,6%); в VI уровне – у 1 больного (1,8%). У больных после хирургического лечения могут возникать технические сложности при выполнении ультразвукового исследования, и сложно трактовать ультразвуковую картину при резко нарушенной анатомии переднего отдела шеи из-за наличия выраженных послеоперационных рубцовых изменений на шее и трахеостоме. Невзирая на это, лимфатическим узлам шеи III–V уровня следует уделять максимальное внимание.

Заключение. Пути метастазирования при ПРЩЖ у пациентов с первично выявленным злокачественным заболеванием изучены. Диссеминация ПРЩЖ происходит предсказуемо и последовательно. Наибольшая частота метастазов наблюдается в VI уровне, далее в IV и III. Полученные нами результаты подтвердили указанное положение. В тоже время в группе больных поступивших для радиойодтерапии метастазы III–V уровня обнаружены в 78,6%, в то время как у первичных больных в этой группе метастазы наблюдались у 15,4%. Полученные результаты отражают новые сведения о путях диссеминации ПРЩЖ у больных после хирургического лечения.

Папиллярная микрокарцинома щитовидной железы: клиничко-морфологическая характеристика

С.Н. Рябцева¹, С.В. Маньковская¹, М.В. Фридман²

Место работы: ¹ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси», Минск, Республика Беларусь; ²УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер», Минск, Республика Беларусь

e-mail mankovskaya.svetlana@gmail.com

Цель. К папиллярным микрокарциномам щитовидной железы относят папиллярный рак данной локализации с максимальным диаметром до 10 мм. Зачастую микрокарцинома диагностируется случайно. Поражение лимфатических узлов считается одним из важных прогностических факторов. Целью данного исследования явилось анализ клиничко-морфологических характеристик папиллярной микрокарциномы щитовидной железы.

Материалы и методы. Были исследованы щитовидные железы и регионарные лимфоузлы, удаленные у пациентов, находившихся на лечении в УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер» с января по март 2011 г. и с января по март 2015 г. с патологией данного органа. Во всех случаях была выполнена тотальная тиреоидэктомия.

Результаты. Группу исследования составили 218 пациентов, среди которых были как мужчины (44/20,2%), так и женщины (174/79,8%) в соотношении М:Ж=1:3,9. Возраст пациентов варьировал от 16 до 93 лет, средний возраст составил 48,2 лет.

Размер опухоли колебался от 1 до 10 мм, средний составил 7,2 мм. Минимальный экстратиреоидный рост обнаружен у 119 (54,6%) пациентов. Моноузловой рост в пределах одной доли выявлен у 190 (87,2%), двух и более долей – у 28 (12,8%) пациентов. При одностороннем поражении опухоль чаще локализовалась в правой (100/52,6%), в левой (70/36,8%) доле и в перешейке (20/10,6%) щитовидной железы. Мультифокальный рост в пределах одной доли отмечался у 9 (4,1%) пациентов. Метастазы в регионарные лимфатические узлы наблюдались в 81 (37,2%) случаях. Паратрахеальные лимфоузлы были поражены у 61 (28,0%), шейные слева – у 18 (8,3%) и шейные справа – у 34 (15,6%) пациентов. Сочетанное поражение центральных и латеральных с двух сторон диагностировано в 8 (3,7%), паратрахеальных и шейных справа – в 14 (6,4%), паратрахеальных и шейных слева – в 3 (1,4%) наблюдениях.

Заключение. На момент оперативного лечения более 50% пациентов с папиллярной микрокарциномой щитовидной железы имели прорастание опухоли в капсулу органа, а 37% пациентов – поражение региональных лимфатических узлов.

О возможной селекции опухолевых клеток с активирующими мутациями в гене KRAS при использовании химиотерапии у пациентов с опухолями головы и шеи

Д. И. Водолажский, Я. С. Енин, Л. Ю. Владимирова, А. А. Лянова, Е. П. Омелчук

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

e-mail: dvodolazhsky@gmail.com

Цель. Использование методов традиционной химио-, лучевой и таргетной терапии при лечении пациентов с различными онкологическими заболеваниями обладает намного более высокой эффективностью в тех случаях, если персонализировать исходный статус чувствительности/устойчивости и/или мониторировать во времени изменяющийся статус опухолевых клеток по отношению к используемым терапевтическим подходам. Использование более чувствительного и прямого количественного метода детекции в виде digital droplet PCR (ddPCR) позволяет решить сразу несколько важных задач: повысить надежность детекции событий (помехоустойчивость), значительно увеличить чувствительность детекции соматических мутаций (в данном случае в гене KRAS) и осуществить мониторинг регистрируемых событий. Активирующие мутации в гене KRAS сообщают опухолевым клеткам устойчивость к таргетным препаратам, направленным на рецептор EGFR. Поэтому целью настоящего исследования послужил мониторинг возможного возникновения активирующих мутаций в гене KRAS в процессе лечения пациентов противоопухолевыми препаратами.

Материалы и методы. Из образцов периферической крови 10 пациентов, проходивших плановое лечение в отделении опухолей головы и шеи ФГБУ РНИОИ МЗ РФ, были получены образцы внеклеточной ДНК с использованием наборов Cobas cfDNA Sample Preparation Kit (Roche, USA). Образцы периферической крови, вошедших в данное исследование, забирались до начала лечения и через 10 дней после окончания курса химиотерапии препаратами цисплатин и 5-фторурацил. Для детекции соматических мутаций в гене KRAS был использован набор реагентов ddPCR KRAS Screening Multiplex Kit (Bio-Rad, USA) и экспериментальная платформа QX200™

Droplet Digital™ PCR System (Bio-Rad, USA). У пациентов в подавляющем большинстве случаев был диагностирован плоскоклеточный рак с ороговением G1-G2, T3-4N0-2M0.

Результаты. В результате исследования было установлено, что в 10 образцах плазмы периферической крови, полученных у 10 пациентов до начала курса химиотерапии не было обнаружено ни одного события регистрации активирующих мутаций в гене KRAS. Через 10 дней после окончания курса химиотерапии в 4 образцах плазмы (40%) периферической крови тех же пациентов было зарегистрировано наличие активирующих мутаций в гене KRAS (от 90 до 400 событий). Полученные данные свидетельствуют о том, что в результате проведения курса ХТ у пациентов с ОГШ происходит селекция опухолевых клонов клеток, несущих активирующие мутации в гене KRAS, так как это дает таким клеткам дополнительные преимущества регуляции клеточной пролиферации аутокринного (не зависящего от внешних факторов) типа.

Заключение. Данное исследование демонстрирует целесообразность тестирования мутационного статуса гена KRAS при данной нозологии перед использованием таргетных препаратов, направленных на ингибирование EGFR.

Молекулярно-генетический анализ в диагностике злокачественных и доброкачественных узловых образований щитовидной железы

О. С. Сердюкова, Ю. А. Веряскина, С. Е. Титов, Е. С. Малахина, О. Д. Рымар

Место работы: Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН», Новосибирск; ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии» Сибирского отделения РАН, Новосибирск

e-mail: olganov92@mail.ru

Цель. Разработка диагностической панели на основе микроРНК, позволяющая повысить точность и информативность цитологического заключения при диагностике злокачественных и доброкачественных узловых образований щитовидной железы.

Материалы и методы. Материал для исследования получен экстракцией с цитологических препаратов опухолей ЩЖ: коллоидный узел (КУ) (n=63), фолликулярная аденома (подозрение на фолликулярную карциному) ЩЖ (n=16), аутоиммунный тиреоидит (АИТ) (n=30). Анализ уровня экспрессии микроРНК проведен с использованием метода ОТ-ПЦР в реальном времени. Статистическая обработка данных проводилась с применением непараметрического коэффициента Манна-Уитни.

Результаты. Сравнительный анализ уровней экспрессии микроРНК-146b, -221, -375, -205, -187, -199b, -183, -551, -7 между подгруппами фолликулярная аденома (подозрение на фолликулярную карциному) ЩЖ и подгруппой КУ ЩЖ показал статистически достоверное увеличение уровня экспрессии микроРНК-146b – в 8 раз (p<0,05), микроРНК-221 – в 3 раза (p<0,05), микроРНК-375 – в 4 раза (p<0,05), микроРНК-199b – в 3 раза (p<0,05), микроРНК-18 – в 4 раза (p<0,05) в подгруппе опухолей с диагнозом фолликулярная аденома (подозрение на фолликулярную карциному) ЩЖ. Сравнительный анализ уровней экспрессии микроРНК-146b, -221, -375, -205, -187, -199b, -183–551, -7 между подгруппами фолликулярная аденома (подозрение на фолликулярную карциному) ЩЖ и подгруппой АИТ показал статистически достоверное увели-

чение уровня экспрессии миРНК-146b – в 12 раз ($p < 0,05$), миРНК-205 – в 8 раз ($p < 0,05$), миРНК-199b – в 2 раза ($p < 0,05$), миРНК-183 – в 6 раз ($p < 0,05$) в подгруппе опухолей с диагнозом фолликулярная аденома (подозрение на фолликулярную карциному) ЩЖ.

Заключение. Анализ уровней экспрессии миРНК-146b, -221, -375, -205, -199b, -183 позволяет повысить точность и информативность цитологического заключения, способствуя дифференциальной диагностике фолликулярной карциномы ЩЖ от доброкачественных новообразований ЩЖ, в том числе фолликулярной аденомы щитовидной железы.

ОНКОХИРУРГИЯ

Ангиопластические операции у пациентов с местно-распространенными неорганными забрюшинными опухолями

А.Б. Рябов, В.В. Черемисов, В.М. Хомяков, Л.А. Вашакмадзе, И.В. Колобаев, А.В. Чайка, Д.Д. Соболев, А.К. Кострыгин, А.Н. Стецюк, С.А. Аксенов

Место работы: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва
e-mail: axe7642@gmail.com

Цель. Улучшить результаты хирургического лечения пациентов с распространенными неорганными забрюшинными опухолями с вовлечением магистральных сосудов.

Материалы и методы. Изучены результаты хирургического лечения 43 пациентов с распространенными неорганными забрюшинными опухолями с вовлечением магистральных сосудов, оперированных в МНИОИ им. П.А. Герцена. В 9 (21%) наблюдениях выполнены резекции подвздошных сосудов с различными вариантами ангиопластики, включая подвздошно-бедренное протезирование (1), протезирование наружной подвздошной артерии (4), аутовенозное протезирование наружной подвздошной артерии (1), циркулярную резекцию общей подвздошной артерии с формированием сосудистого анастомоза (1), протезирование ствола верхней брыжеечной артерии (1), пластику общей подвздошной артерии сегментом внутренней подвздошной артерии (1). У 34 (79%) больных операция сопровождалась резекцией магистральных вен: нижняя полая вена (краевая резекция – в 8 случаях, циркулярная – в 11), воротная вена (2), подвздошные вены (12), верхняя брыжеечная вена (1).

Результаты. У всех оперированных больных удалось обеспечить хирургический клиренс (R0) по стенке магистрального сосуда. Послеоперационные осложнения развились у шести больных, при этом одна больная скончалась. Сроки наблюдения за пациентами составили от 6 до 76 месяцев (медиана – 14 месяцев). Пятеро больных умерли от прогрессирования заболевания в сроки от 18 до 76 месяцев. Остальные – живы, без признаков прогрессирования. Медиана общей и безрецидивной выживаемости не достигнута.

Заключение. Истинная инвазия магистральных сосудов при забрюшинных опухолях не превышает 10%, это сопровождается ухудшением прогноза и выживаемости. Вовлечение в патологический процесс крупного сосуда или прямая инвазия стенки является показанием к его резекции с различными вариантами ангиопластики. Резекции крупных сосудов не сопровождаются высоким уровнем осложнений и летальности при условии полноценного планирования

операции и проведения антикоагулянтной терапии. Дальнейшее внедрение методик сосудистой хирургии позволит значительно расширить возможности хирургического лечения пациентов с забрюшинными опухолями, вовлекающими магистральные сосуды и улучшить качество оказываемой помощи.

Результаты реконструктивно-пластических операций после обширных резекций брюшной стенки у пациентов с абдоминальными десмоидными опухолями

А.Б. Рябов, А.К. Кострыгин, В.М. Хомяков, О.В. Новикова, В.В. Черемисов, С.А. Аксенов, А.Н. Стецюк

Место работы: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва
e-mail: kostrygin64@gmail.com

Цель. Улучшение онкологических, функциональных и эстетических результатов лечения пациентов с десмоидными фибромами абдоминальной локализации за счет совершенствования хирургических методик.

Материалы и методы. В период с 2009 по 2017 г. в торакоабдоминальном отделении МНИОИ им. П.А. Герцена по поводу первичных и рецидивных десмоидных фибром передней брюшной стенки были оперированы 72 пациента, в том числе 2 мужчин (2,8%) и 70 женщин (97,2%). Все операции выполнены по оригинальной методике – патент № 2581249.

Средний возраст составил $33,2 \pm 3,1$ года (15–61 лет). У 23 (31,9%) больных опухоль локализовалась в левой прямой мышце, у 22 (30,5%) – в правой прямой мышце, у 8 (11,1%) локализовалась одновременно в правой и левой мышцах живота. У 6 (8,3%) – в косых и поперечных, у 14 (19,4%) пациентов опухоль вовлекала одновременно несколько мышц (прямую, косые и поперечную). Объем операции зависел от локализации новообразования и включал субтотальное удаление опухоли в едином блоке с мышечно-апоневротическим футляром и последующей пластикой дефекта композитной сеткой. Операции по поводу первичных ДФ выполнены у 58 (80,5%) пациентов. Операция по поводу рецидивов после лечения в других ЛПУ выполнены у 14 (19,4%) пациентов. У семи (9,7%) больных десмоидные опухоли были ассоциированы с семейным полипозом толстой кишки.

Результаты. У всех оперированных пациентов удалось обеспечить хороший косметический эффект, сохранить симметрию передней брюшной стенки и конфигурацию живота. Случаев развития послеоперационных вентральных грыж после пластики композитной сеткой не зафиксировано. При длительности наблюдения от 1 до 92 месяцев (медиана – 38,8 месяцев) рецидивов после резекций R0 не зарегистрировано. По данным планового гистологического исследования, у 8,6% больных (5 из 58), оперированных в МНИОИ им. П.А. Герцена по поводу первичных ДФ, обнаружены элементы опухоли в одном из краев резекции (R1).

При этом местный рецидив в виде небольшого узла в подкожной клетчатке реализовался лишь у 1 пациентки, которой выполнена реоперация в объеме R0. Операции по поводу рецидивных ДФ у больных, оперированных ранее в других медицинских учреждениях, выполнены 14 (19,4%) больным, у двух 14,2% из них в последующем возник повторный рецидив, что потребовало повторной операции. Основным осложнением являлось накопление серозной жидкости, которое отмечено у 22% пациентов. При оценке качества жизни сред-

ние показатели анкеты Sf-36 составили от 70,7 до 91,9 баллов. Пациенты после проведенного лечения считали себя излечившимися. У 5 пациенток после хирургического лечения с пластикой синтетической сеткой наступила желанная беременность. В 4 наблюдениях у пациенток родился здоровый ребенок путем оперативного родоразрешения, в одном – неосложненные срочные роды.

Заключение. Хирургическое лечение является основным методом лечения ДФ абдоминальной локализации. Субтотальное удаление пораженной прямой мышцы в едином блоке с апоневротическим футляром (R0) позволяет минимизировать частоту местных рецидивов. При развитии местных рецидивов после ранее проведенного хирургического лечения ДФ брюшной стенки показана операция, однако повторные вмешательства сопряжены с более высоким риском развития послеоперационных осложнений и рецидивирования. Перенесенное по поводу ДФ брюшной стенки вмешательство с абдоминопластикой не является противопоказанием к реализации репродуктивной функции при адекватном сопровождении беременности и родов. У больных с ДФ на фоне синдрома Гарднера приоритетной задачей является лечение, по поводу полипоза толстой кишки, в связи с высоким риском малигнизации полипов.

Результаты хирургического лечения по поводу метастазов рака почки в поджелудочной железе

Ю.И. Патютко¹, А.Г. Котельников¹, Д.В. Подлужный¹, И.С. Проскуряков¹, И.А. Файнштейн¹, Г.А. Кабанов¹, Г.В. Галкин², А.Г. Кригер²

Место работы: ¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Москва; ²ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» МЗ РФ, Москва

e-mail: kolosok007@bk.ru

Цель. Оценить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных метастазами рака почки (РП) в поджелудочной железе (ПЖ).

Материалы и методы. В настоящее двухцентровое ретроспективное исследование включены 49 пациентов, оперированных с 1995 по 2017 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» и ФГБУ «НМИЦ хирургии им. А.В. Вишневского» Минздрава России по поводу метастазов светлоклеточного РП в ПЖ.

Соотношение мужчин и женщин 1,2: 1. Средний возраст – 60 лет (от 40 до 70). У 6 (12%) больных метастазы были синхронными и преимущественно локализовались в теле-хвосте ПЖ. Дистальная резекция ПЖ (ДРПЖ) у них сочеталась с нефрэктомией (НЭ), включая 2 тромбэктомии из нижней полой вены. В 1 случае выполнена дуоденумсохраняющая резекция головки ПЖ спустя 3 месяца после НЭ. У 43 (88%) больных диагностировано метастатическое поражение ПЖ: изолированное – в 26 (60%) случаев, сочетанное – в 17 (40%). Медиана времени от удаления первичной опухоли до операции на ПЖ составила 10 лет (от 1 года до 19 лет). Спектр вмешательств: ДРПЖ – 24 (в двух случаях сочеталась с энуклеацией метастазов из головки ПЖ), панкреатодуоденальная резекция (ПДР) – 10; панкреатэктомию (ПЭ) – 6; центральная резекция ПЖ – 1; ПДР с телосохранной дистальной резекцией ПЖ – 1; криохирургическая деструкция – 1. У 1 больного, включенного в группу ПЭ, выполнена ДРПЖ спустя 3 года после НЭ, а через 9 лет – экстирпация культи ПЖ. По поводу сочетанных метастазов в других органах выполнялись вмешательства различного объема.

Результаты. Уровень послеоперационных осложнений составил 53%. Частота отдельных осложнений: панкреонекроз – 4%, панкреатический свищ – 29%, наружный желчный свищ – 4%, абсцесс брюшной полости – 4%, анастомозит гастроэнтеросоединения – 4%, нагноение послеоперационной раны – 4%, инфаркт миокарда – 2%, ишемия миокарда – 2%, транзиторное усугубление почечной недостаточности, потребовавшее проведения гемодиализа – 2%. 90-дневная послеоперационная летальность, составившая 6%, была обусловлена панкреонекрозом после ПДР у двух пациентов и инфекционными осложнениями после комбинированной ДРПЖ, НЭ, резекции контрлатерального надпочечника. Кумулятивная 5-летняя выживаемость (Каплан-Майер) составила 81±7%. Медиана общей выживаемости – 88 месяцев.

Заключение. Хирургический метод обуславливает приемлемые непосредственные и отдаленные результаты при метастазах РП в ПЖ. Решение о выборе метода лечения должно приниматься мультидисциплинарной группой с обязательным участием хирурга.

Комбинированная аутодермопластика в лечении больных злокачественными новообразованиями кожи конечностей

Л.Н. Ващенко, И.Р. Дашкова, Т.В. Аушева, Е.А. Андрейко
Место работы: ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ, Ростов-на-Дону
e-mail: katitako@gmail.com

Цель. Улучшение результатов хирургического лечения больных раком кожи при обширных дефектах верхних и нижних конечностей.

Материалы и методы. Проведено хирургическое лечение больного с диагнозом: рак кожи левого предплечья T4NxMo, St III, кл. гр. 2. При поступлении на коже средней трети и верхней трети задней поверхности левого предплечья отмечалось изъязвление с четкими границами, кровоточащее и с фибриновым налетом, с переходом на переднюю поверхность предплечья и область локтевого сустава, муфтообразно охватывающее левое предплечье больного в средней трети. При цитологическом исследовании соскоба из раны предплечья: базально-клеточный рак. При МРТ патологических изменений локтевого сустава и мышц предплечья при исследовании не выявлено. Больной от предложенной ампутации конечности отказался.

Результаты. I этапом оперативного лечения: широкое иссечение образования кожи левого предплечья с I этапом италийской пластики лепестковым кожно-жировым лоскутом передней брюшной стенки. Выкроили язычковый (лепестковый) кожно-жировой лоскут достаточной длины и толщины для полного закрытия дефекта конечности из мягких тканей передней брюшной стенки. Затем дистальный конец кожно-жирового лоскута вшили в область послеоперационного дефекта, поместив конечность в «муфту» из пластического материала. Донорскую рану ушили, конечность фиксировали. На 9-е сутки приступили к тренировке лоскута, пережимая его питающую ножку от 10–15 до 45 мин. На 20-е сутки, при отсутствии видимых признаков нарушения кровоснабжения лоскута, выполнили II этап операции: отсечение питающей ножки, некрэктомию дистального участка кожно-жирового лоскута, пластику дефекта передней брюшной стенки, внутренней поверхности предплечья свободным расщепленным аутодермо-трансплантатом с передней поверхности правого бедра. Толщина аутодермотрансплантата составила 0,3 мм. В качестве донорской зоны мы выбрали переднюю и наружную поверхность правого бедра. У данного пациента

сохранена конечность и полностью восстановлена ее функция. После оперативного вмешательства больной находится под наблюдением 5 лет без признаков рецидива заболевания.

Заключение. Использование комбинированной аутодермопластики в хирургическом лечении злокачественных новообразований кожи конечностей имеет достоинства: удаление образования с позиции онкологического радикализма, индивидуальный подход и значительное улучшение реабилитации с точки зрения функциональных, анатомических, эстетических и психологических нарушений у онкологических больных.

Результаты лечения больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени

Д.В. Подлужный, В.Ю. Косырев, Ю.И. Патютко, Н.Е. Кудашкин, О.Н. Соловьева, Д. Сяодун

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: dxdrexue@163.com

Цель. Улучшить отдаленные и непосредственные результаты лечения пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени, перенесших резекцию печени и/или трансартериальную химиоэмболизацию (ТАХЭ).

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ историй болезни 113 пациентов, находившихся на лечении в отделении опухолей печени и поджелудочной железы НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за период с 2000 по 2016 г. по поводу нейроэндокринных опухолей различных локализаций с метастазами в печени. Средний возраст пациентов составил 52 года (от 18 до 78 лет). В исследование включено 45 мужчин и 68 женщин. Локализация первичной опухоли: 1) тело и хвост поджелудочной железы – 32 (28,3%); 2) головка поджелудочной железы – 27 (23,9%); 3) подвздошная кишка – 19 (16,8%); 4) тощая кишка – 11 (9,7%); 5) ободочная и прямая кишка – 6 (5,3%); 6) желудок – 5 (4,4%); 7) 12-перстная кишка – 4 (3,5%); 8) червеобразный отросток – 3 (2,7%) больных. У 20 пациентов были проявления карциноидного синдрома.

По степени злокачественности больные распределились следующим образом: G1 – 28 (22,7%); G2 – 61 (56,4%); G3 – 24 (20,9%). У 82 (72,6%) пациентов отмечено множественное метастатическое поражение печени, 67 (81,7%) из них были поражены обе доли. Пациенты в зависимости от методов лечения разделены на 3 группы: 1-я группа включает больных, перенесших только хирургическое лечение, – 63 (55,8%); во вторую группу вошли больные, которым после циторедуктивной резекции печени проводились сеансы ТАХЭ, – 23 (20,4%); 3-я группа включает пациентов, подвергнутых только ТАХЭ, – 27 (23,9%).

Результаты. Послеоперационные осложнения отмечены у 34 (30,1%) пациентов. В послеоперационном периоде умерших не было. Медиана общей выживаемости составила 131,8 мес., 5-летняя выживаемость была на уровне 92%. При оценке общей выживаемости в зависимости от степени злокачественности выявлено: при G1 медиана составила 157 мес.; при G2 – 133 мес.; при G3 – 46 мес. ($p=0,001$). При оценке общей выживаемости в зависимости от методов примененного лечения выявлено: при хирургическом лечении медиана составила 123 мес.; при комбинированном – 146 мес.; при использовании только ТАХЭ – 88 мес. ($p=0,187$).

Заключение. Хирургическое лечение пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени имеет приемлемый уровень послеоперационных осложнений и летальности.

Целесообразность выполнения циторедуктивных вмешательств и их оптимальный объем, а также необходимость проведения ТАХЭ в последующем требует дальнейшего изучения.

Влияние вида операционного доступа на снижение уровня паратиреоидного гормона у пациентов с первичным гиперпаратиреозом

И.В. Забавский, А.В. Величко, З.А. Дундаров

Место работы: Гомельский государственный медицинский университет, Гомель

e-mail: faaaaaaaa@mail.ru

Цель. Сравнить влияние вида операционного доступа на снижение уровня ПТГ у пациентов с первичным ГПРТ.

Материалы и методы. Исследование проводилось на базе ГУ «Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека». Всем пациентам был проведен комплекс диагностических исследований до (за 2–4 дня) и после (через 9–14 месяцев) операции. Была сформирована группа из 60 пациентов. Всем пациентам выполнена паратиреоэктомиа (ПТЭ). По виду проведенной операции основная группа в послеоперационном периоде была разделена на 2 подгруппы. Подгруппа 1 – пациенты ($n=30$), прооперированные с использованием доступа по Кохеру. Подгруппа 2 – пациенты ($n=30$), прооперированные с использованием мини-доступа. Сформирована база и проведен статистический анализ данных.

Результаты. Средний возраст составил 56 лет. Мужчин – 12%, женщин – 88%. На первом этапе определили уровень ПТГ, который до операции составил $Me = 139$ (50;2500), после операции $Me = 57$ (21;510). На втором этапе сравнили уровень ПТГ пациентов до и после операции. Были выявлены значимые различия между группами ($p<0,0001$). На третьем этапе провели анализ уровня ПТГ в зависимости от оперативного доступа. В ходе исследования установлено, что изменение уровня ПТГ статистически значимо в обеих подгруппах. Для 1-й подгруппы $p=0,000046$. Для 2-й подгруппы $p=0,000001$. Наиболее статистически значимое изменение уровня ПТГ наблюдается во второй подгруппе. На четвертом этапе оценили динамику улучшения лабораторных результатов ПТГ в послеоперационном периоде в зависимости от операционного доступа, провели частотный анализ. Референсные значения ПТГ считали 15–65 пг/л. До операции у всех пациентов обеих подгрупп уровень ПТГ превышает норму (>65 пг/л). В первой подгруппе после ПТЭ в 54% случаев вернулись к референсным значениям ПТГ, в 46% случаев уровень ПТГ остался повышенным. Во второй подгруппе в 74% случаев наблюдается нормальный уровень ПТГ, в 26% случаев референстный уровень ПТГ не был достигнут.

Заключение. Таким образом, операция, направленная на удаление патологически видоизмененных околощитовидных желез, достоверно уменьшает уровень ПТГ у пациентов в послеоперационном периоде. При проведении статистической обработки данных было выявлено несомненное преимущество мини-доступа.

Возможности сочетания резекций и радиочастотной термоабляции метастазов колоректального рака в печени

М.А. Бобраков, В.К. Балашов, Е.И. Дрогоморецкая, А.Н. Круглов, А.Н. Зотеев, Е.С. Панасенко, О.А. Терентьева, Н.С. Бойко, А.М. Зайцева, К.С. Лысенко

Место работы: ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
e-mail: anton.zotejev@gmail.com

Цель. Показать возможности сочетания резекций и радиочастотной термоабляции (РЧА) метастазов колоректального рака (мКРР) в печени.

Материалы и методы. Проведен анализ историй болезни 54 пациентов с 2008 по 2018 г., оперированных по поводу мКРР в клинике госпитальной хирургии им. В.А. Оппеля. Соотношение мужчин и женщин 1:1, средний возраст – $63,26 \pm 7,67$ и $62,5 \pm 8,22$ лет ($p=0,68$) соответственно. У всех больных при гистологическом исследовании удаленной опухоли толстой кишки во всех случаях была выявлена аденокарцинома. Изолированное поражение печени были обнаружены в 7 случаях (правая доля – 5, левая доля – 2); в 47 случаях патологические очаги располагались как в правой, так и в левой долях печени.

Результаты. Выполнено 17 операций с сочетанием резекций и РЧА мКРР в печени. В данной группе у всех больных билобарное поражение, количество мКРР – 4–5, диаметр метастазов – более 30 мм. В группы сравнения вошли две группы. 16 больным выполнена только РЧА мКРР в печени. В данной группе у всех больных билобарное поражение печени, количество мКРР – 4–5, размер мКРР не превышал 30 мм (размер очагов выбран не более 30 мм, так как при большем размере очагов эффективность РЧА ниже, выше риск ранних рецидивов, осложнений). 21 больному выполнена только резекция мКРР в печени. В данной группе количество мКРР не превышало 2, унилобарное поражение – у 7 больных, билобарное поражение – у 10 больных, суммарный размер очагов превышал 50 мм. Базовые характеристики больных резекция РЧА значительно отличалась от групп сравнения, данным больным радикально выполнить операцию только резекционными методами или только РЧА в объеме R0 не представлялось возможным из-за низкого остаточного функционального объема печени. Осложнения, возникшие в послеоперационном периоде, соответствовали осложнениям при РЧА и резекционными методами. В группе резекция РЧА у троих больных с осложнениями потребовались повторное оперативное лечение. В группе только РЧА не было осложнений, потребовавших оперативного лечения.

В группе только резекционных методов 4 больным с осложнениями потребовалось повторное оперативное лечение. Длительность операции – 173,4, 102,3 и 217,8 мин соответственно ($p=0,71$). Интраоперационная кровопотеря – 344,1, 1 099,1 и 59,2 мл соответственно ($p=58$). Ранняя послеоперационная летальность в группах резекция РЧА и только РЧА не отмечалась; в группе только резекционных методов составила 5 больных (23,8%); 4 больным выполнена расширенная правосторонняя гемигепатэктомия, 1 больному – расширенная левосторонняя гемигепатэктомия – это связано с низким остающимся функциональным объемом печени. Безрецидивный период 1 год, 3 года и 5 лет составил: в группе РЧА резекция – 9 (52,9%), 3 (17,6%) и 0; в группе только РЧА – 13 (81,3%), 7 (43,8%) и 2 (12,5%); в группе только резекций – 14 (66,7%), 10 (47,6%) и 5 (23,8%). Выживаемость 1 год, 3 года и 5 лет составила: в группе РЧА резекция – 11 (64,7%), 6 (37,5%) и 1 (58,8%); в группе только РЧА – 14 (87,5%), 9 (56,3%) и 4 (25%); в группе только резекций – 16 (76,2%), 13 (61,9%) и 7 (33,3%).

Заключение. Сочетание резекций и РЧА мКРР в печени позволяет расширить показания для оперативного лечения.

Сочетание резекций и РЧА мКРР в печени позволяет снизить травму печени, риск интраоперационного кровотечения и увеличить остающийся функциональный объем печени. Показано сочетание резекций и РЧА при невозможности выполнить удаление всех мКРР в печени только резекцией или только РЧА.

Лапароскопическое лечение лимфомы селезенки, осложненной спленомегалией

О.И. Кит, В.Е. Колесников, М.А. Теплякова, Т.М. Кечерюкова, Я.К. Чернышов

Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону; МБУЗ «ЦРБ» Неклиновского района Ростовской области, с. Покровское, Ростовская область
e-mail: teplyakova_luxury@mail.ru

Цель. Определить показания для использования метода интракорпорального уменьшения объема селезенки при проведении лапароскопической спленэктомии, представить эту технологию для практического использования и улучшить результаты малоинвазивного лечения у пациентов, страдающих лимфомой селезенки.

Материалы и методы. Данный метод был применен в лечении 10 пациентов, 6 из которых женщины, а 4 – мужчины. Возраст пациентов составил 27–35 лет.

Результаты. На сегодняшний день размер селезенки остается наиболее значимым критерием отбора пациентов и зачастую предопределяет успех проведения лапароскопической спленэктомии. По данным зарубежных авторов, продольные размеры селезенки, которые лимитируют применение лапароскопической техники, не должны превышать 20–25 см. Вес в 2 000 гр также является верхней границей допустимого. Для успешного ведения пациентов со спленомегалией, размеры селезенки у которых превышают указанные ранее, используются гибридные технологии, такие как HALS (мануально ассистированная лапароскопическая спленэктомия). В нашей практике мы используем метод интракорпорального уменьшения объема селезенки.

Применение данного подхода позволяет обойтись без использования порта для мануальной ассистенции, который используется при проведении лапароскопической спленэктомии по методике HALS. Для достижения этой цели мы используем липосукцинатор, введенный через один из проколов. После мобилизации и отсечения селезенки липосукцинатор вводится непосредственно в пульпу селезенки, после чего происходит удаление избыточного объема тканей. Далее возможно применение приемов извлечения селезенки аналогично тем, что могут проводиться при стандартных вмешательствах. Время операции составляет 90–120 минут. Интраоперационная кровопотеря, в среднем, составляет 50 мл. Нами было проведено 10 подобных операций. Конверсия была проведена у одного больного (1%).

Заключение. Предложенная нами оригинальная методика позволяет отказаться от постановки дополнительного порта, сократить время и стоимость операции, достичь более быстрой реабилитации пациентов и достичь лучших косметических результатов.

ОНКОУРОЛОГИЯ

Мочевая экскреция компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы у больных локализованным раком почкиР.А. Осокин^{1,2}, Е.Ф. Комарова³, И.А. Абоян¹**Место работы:** ¹МБУЗ КДЦ «Здоровье», Ростов-на-Дону;²ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону;³ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва**e-mail:** katitako@gmail.com**Цель.** Исследовать содержание компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) в моче больных раком почки (РП) в зависимости от клинико-морфологических характеристик.**Материалы и методы.** В моче больных локализованным раком почки T1N0M0 (основная группа, n=40) проведено исследование уровня ангиотензина II (АТII), ангиотензинпревращающих ферментов (АПФ и АПФ2) методом ИФА с учетом экскретируемого креатинина для устранения различий диуреза. Контрольную группу составили 35 здоровых доноров.**Результаты.** У больных основной группы содержание в моче АТII повышено на 71,5% (p=0,003) по сравнению со здоровыми донорами. У 50% больных диапазон колебания в моче АТII от нижнего до верхнего квартиля составляет 4,2–9,8 пг/мкмоль креатинина против 2,1–5,2 пг/мкмоль креатинина у здоровых. Уровень АПФ и АПФ2 у больных по сравнению со здоровыми донорами также повышен на 35,4 и 24,5% соответственно (при p < 0,05).Соотношение прироста $\Delta\text{АТII}/\Delta\text{АПФ}$ у больных составило $2,2 \pm 0,1$ по сравнению со здоровыми донорами, $\Delta\text{АТII}/\Delta\text{АПФ2}$ составило $3,2 \pm 0,2$. При этом $\Delta\text{АПФ}/\Delta\text{АПФ2}$ составил $1,6 \pm 0,1$, что свидетельствует о превалировании активности АПФ. У больных основной группы между подгруппами в зависимости от стадии РП T1a, T1b, а также размеров опухолевых узлов статистически значимого различия величины мочевой экскреции АТII, АПФ и АПФ2 не установлено. Однако при РП со степенью дифференцировки опухоли G2 по сравнению с G1 содержание в моче АТII, АПФ и АПФ2 выше в 3,5; 2,5 и 2,1 раза соответственно (p < 0,05).**Заключение.** У больных локализованным раком почки выявлена повышенная мочевая экскреция компонентов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы. Содержание ангиотензина II в моче превышает активность ангиотензинпревращающих ферментов, что, возможно, связано с альтернативными путями его образования при опухолевом росте. Содержание компонентов РААС в моче у больных локализованным раком почки не зависит от стадии и размеров опухоли, но коррелирует со степенью дифференцировки.**Снижение частоты осложнений при радикальной цистпростатэктомии с пластикой мочевого пузыря у больных с раком мочевого пузыря с применением протокола ERAS**

Д.Г. Ворошин, А.В. Важенин

Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск**e-mail:** d.voroshin@gmail.com**Цель.** Радикальная цистпростатэктомия (ЦПЭ) – метод выбора при лечении инвазивного рака мочевого пузыря; кроме того, часто используется с ортотопической илеоцистопластики (ИЦП). Независимо от хирургической техники, осложнения в раннем послеоперационном периоде остаются высоким. Осложнения со стороны желудочно-кишечного тракта – 29%, инфекционные осложнения составляют до 25%. Для снижения послеоперационных осложнений нами в течение 3 лет мы внедрили в нашей клинике протокол ERAS. **Материалы и методы.** Исследования проводились на базе отделения анестезиологии и реанимации ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ». С 2003 по 2018 г. 176 пациентам выполнено ЦПЭ с ИЦП. Все пациенты были разделены на 2 группы. Первая группа включила в себя 131 пациента. Ведение данной группы проводилось по общепринятой методике. Вторая группа составила 45 пациентов. Лечение проводилось в соответствии с протоколом ERAS. Из 45 пациентов были применены все компоненты протокола ERAS у 43 (в 93% случаях).**Результаты.** Осложнения в ближайшем послеоперационном периоде от 3 до 12 суток возникли у 78 пациентов, что составило 44,6%, из них в первой группе осложнения отмечены у 69 пациентов (52,7%), а во второй группе осложнения наблюдались только у 9 пациентов (25,71%). Одно из частых послеоперационных осложнений: парез кишечника и острая кишечная непроходимость – у 4 (2,27%): на 1-ю группу пришлось 2,3% (3), на 2-ю группу – 2,3% (1). Острая почечная недостаточность в обеих группах – в 2,84%: в 1-й группе – у 4 пациентов (3%), во 2-й группе – у 1 (2,3%). Эвентрация кишечника – у 4 (2,27%): в 1-й группе – 3 пациента (2,3%), во 2-й группе – 1 (2,3%). Несостоятельность анастомозов – у 23 (13%): в 1-й группе – 19 (15,5%), во 2-й группе – 4 (9,0%). Ряд осложнений выявлены только в первой группе: перитонит – у 7 пациентов (3,98%), ТЭЛА – у 3 (1,7%), желудочно-кишечное кровотечение – у 4 (2,27%), сепсис – у 3 (1,7%). Во второй группе пациентов в послеоперационном периоде не было.**Заключение.** Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения протокола ERAS на догоспитальном этапе, в пре- и послеоперационный период, как в полном объеме, так и некоторые компоненты.**Нутритивная поддержка как элемент протокола ускоренного восстановления больных раком мочевого пузыря после радикальных операций**

Д.Г. Ворошин, А.В. Важенин, П.А. Карнаух

Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск**e-mail:** d.voroshin@gmail.com**Цель.** Оценить влияние применения нутритивной поддержки в раннем послеоперационном периоде у пациентов после радикальной цистпростатэктомии (ЦПЭ) при инвазивном раке мочевого пузыря.**Материалы и методы.** В исследование включено 173 пациента после РЦЭ с илеоцистопластикой (ИЦП). Все пациенты из отделения онкоурологии ГБУЗ «ЧОКЦО и ЯМ» после операции находились в отделении реанимации и анестезиологии. Проведено сравнение 2 групп пациентов: первая группа включила в себя 131 пациента; вторая группа составила 45. Ведение первой группы проводилось без оценки индекса нутритивного статуса и оценки индекса массы тела. У второй группы оценивались данные показатели в предоперационном и раннем послеоперационном периоде.

Результаты. Во второй группе пациентов: 41 мужчина и 3 женщины. 9,1% – в возрасте от 40 до 49 лет, 36,4% – 50–59 лет, 40,9% – 60–69 лет и 13,6% пациентов – старше 70 лет. Дефицит массы тела – у 2 (4,4%), нормальная масса тела – у 34 (75,6%), избыточная масса тела – у 3 (6,7%), ожирение I степени – у 4 (8,9%), ожирение II степени – у 2 (4,4%). Оценка нутритивного статуса в предоперационном периоде: у 43 (95,6%) больных не было явлений нутритивной недостаточности, у 2 (4,4%) – умеренная, тяжелой нутритивной недостаточности не было. Нутритивная поддержка проводилась только в раннем послеоперационном периоде путем энтерального питания в первые сутки. Осложнения в ближайшем послеоперационном периоде от 3 до 12 суток возникли у 78 пациентов, что составило 45%, из них в первой группе осложнения отмечены у 69 пациентов (52,7%), во второй группе осложнения наблюдались у 9 пациентов (20%). Парез кишечника и острая кишечная непроходимость – у 4 (2,3%): в 1-й группе – 2,3% (3), во 2-й группе – 2,2% (1). Эвентрация кишечника – у 4 (2,3%): в 1-й группе – 3 пациента (2,3%), во 2-й группе – 1 (2,2%). Несостоятельность анастомозов – у 23 (13,2%): в 1-й группе – 19 (14,5%), во 2-й группе – 4 (8,9%). Острая почечная недостаточность в обеих группах – в 2,89%: в 1-й группе – у 4 пациентов (3,05%), во 2-й группе – у 1 (2,2%). Ряд осложнений выявлены только в первой группе: перитонит – у 7 пациентов (5,3%), ТЭЛА – у 3 (2,3%), желудочно-кишечное кровотечение – у 4 (3,05%), сепсис – у 3 (2,3%).

Заключение. У 96% больных, планируемых на ЦПЭ, отсутствуют признаки истощения, тем не менее полученные данные позволяют предположить, что применение раннего энтерального питания способствует быстрой реабилитации в послеоперационном периоде.

Восстановление универсальных ингибиторов протеиназ у больных локальным раком почки после применения эпидуральной блокады

Л.С. Козлова, О.И. Кит, Е.М. Франциянц, Д.А. Розенко, Н.Д. Черярина, В.А. Бандовкина, С.Н. Димитриади, Н.Д. Ушакова, Л.Я. Розенко, М.Н. Дурицкий, И.С. Таварян

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

e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Выявить влияние эпидуральной блокады на динамику основных универсальных ингибиторов плазмы крови и мочи у больных локальным раком почки.

Материалы и методы. Резекция почки в условиях тепловой ишемии продолжительностью в 15–20 мин выполнена 58 пациентам 56,5±8,7 лет, из них 35 больным применяли эпидуральную блокаду (основная группа), 23 пациентам – стандартную анестезию (контрольная группа). Эпидуральную блокаду осуществляли путем катетеризации эпидурального пространства на уровне Th10-L1 с последующим введением с помощью шприцевого дозатора смеси ропивакаина в дозе 2 мг/мл и адреналина в дозе 2 мкг/мл, скорость 6–10 мл/час интраоперационно и в течение первых 3 суток послеоперационного периода. В плазме крови и моче больных до операции, интраоперационно, а также в 1 и 3 сутки после операции методами ИФА и спектрофотометрии изучены α2М и α1ПИ. Результаты сравнивали с данными плазмы крови и мочи 32 здоровых доноров (N).

Результаты. До операции α2М и α1ПИ плазмы крови и мочи у больных основной и контрольной групп были снижены отно-

сительно N ($p<0,05$). Интраоперационно у всех больных α2М плазмы крови соответствовал N. В плазме крови при эпидуральной блокаде нормализация α2М сохранялась на 1–3 сутки после операции, при стандартной анестезии – в 1 сутки возросла в 2,8 раза, на 3 сутки – снизилась в 3,4 раза, относительно предыдущего срока исследования и была в 1,2 раза ниже N. В моче активность α2М возрастала только при эпидуральной блокаде ($p<0,05$), при стандартной анестезии – оставалась сниженной ($p<0,05$). α1ПИ плазмы крови и мочи при эпидуральной блокаде последовательно возрастал интраоперационно и в 1 сутки, с нормализацией к 3 суткам после операции. При стандартной анестезии α1ПИ оставался сниженным во все сроки исследования и в плазме крови, и в моче. Соотношение моча/плазма крови для α2М (α-2Мм/α-2Мкр) было повышено до операции у всех больных, нормализовалось в 1–3 сутки при эпидуральной блокаде и было снижено в 9,5–3,1 раза на 1 и 3 сутки при стандартной анестезии. Соотношение α-1ПИм/α-1ПИкр было повышено до операции у всех больных, в среднем в 2,1 раза, нормализовалось интраоперационно при эпидуральной блокаде и оставалось на уровне N до 3 суток. При стандартной анестезии нормализации не наблюдалось, соотношение α-1ПИм/α-1ПИкр было снижено с интраоперационного периода до 3 суток в 1,8–1,4 раза ($p<0,05$), относительно N. Результаты показали, что при стандартной анестезии в почке не контролируется протеолиз, в связи с недостаточностью ингибиторов.

Заключение. Эпидуральная блокада способствует восстановлению активности эндогенных универсальных ингибиторов α2М и α1ПИ во время и после операции, в отличие от стандартной анестезии.

При эпидуральной блокаде компоненты кининовой и ренин-ангиотензиновой систем помогут сохранить функции почки у больных локальным раком

Д.А. Розенко, О.И. Кит, Е.М. Франциянц, Л.С. Козлова, Н.Д. Черярина, В.А. Бандовкина, И.В. Каплиева, Л.К. Трениаки, С.Н. Димитриади, Н.Д. Ушакова, Л.Я. Розенко, М.Н. Дурицкий, И.С. Таварян

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

e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Изучить влияние эпидуральной блокады на основные компоненты калликреин-кининовой и ренин-ангиотензиновой систем плазмы крови больных локальным раком при резекции почки и тепловой ишемии.

Материалы и методы. Резекция почки в условиях тепловой ишемии продолжительностью в 15–20 мин. выполнена 58 пациентам 56,5±8,7 лет, из них 35 больным применяли эпидуральную блокаду, 23 пациента – со стандартной анестезией. Эпидуральную блокаду осуществляли путем катетеризации эпидурального пространства на уровне Th10-L1 с последующим введением с помощью шприцевого дозатора смеси ропивакаина в дозе 2 мг/мл и адреналина в дозе 2 мкг/мл, скорость 6–10 мл/час интраоперационно и в течение первых 3 суток послеоперационного периода. В плазме крови больных до операции, интраоперационно, а также в 1 и 3 сутки после операции методами РИА и спектрофотометрии изучены прекалликреин (ПК), общий калликреин (ОК), ренин (Р), ангиотензин-1 (АТ-1). Результаты сравнивали с данными плазмы крови 32 здоровых доноров (N). Статистика: программа Statistica 10 и критерий Вилкоксона.

Результаты. До операции все показатели и их соотношения при эпидуральной блокаде и стандартной анестезии достоверно отличались от N ($p < 0,05$). На 3 сутки после операции установлена нормализация соотношения P/AT-1 в плазме крови при эпидуральной блокаде, а ОК/AT-1 был выше N в 1,4 раза. При стандартной анестезии на 3 сутки P/AT-1 и ОК/AT-1 были выше N в 1,4 и 2,1 раза. Содержание ПК при эпидуральной блокаде возрастало, начиная с интраоперационного периода: в 1,7 раза выше фона с нормализацией в 1 и 3 сутки. При стандартной анестезии ПК интраоперационно не изменился, в 1 сутки соответствовал N, в 3 сутки стал ниже N в 1,7 раза; а AT-1 при эпидуральной блокаде интраоперационно соответствовал периоду до операции и оставался стабильным до 3 суток, а при стандартной анестезии – увеличился в 1,3 раза интраоперационно ($p < 0,05$), затем снижался до N. ОК оставался повышенным во все сроки при эпидуральной блокаде и стандартной анестезии, P соответствовал N на 3 сутки только при эпидуральной блокаде. Из результатов следует, что при стандартной анестезии процесс мочеобразования в нефроне затруднен, так как нарушения регуляции факторов, обеспечивающих этот процесс, сохраняются и усугубляются.

Заключение. Вывод: эпидуральная блокада положительно влияет на реализацию эндогенной регуляции гемостаза, уравновешивая и стабилизируя взаимодействие компонентов калликреин-кининовой и ренин-ангиотензиновой систем в почке интраоперационно и в 1–3 сутки после операции, в отличие от стандартной анестезии.

Молекулярные маркеры лимфатических и кровеносных сосудов при светлоклеточном раке почки

А.А. Бреус, О.И. Кит, Е.М. Франциянц, А.Н. Шевченко, С.Н. Димитриади, Д.А. Швырев, Ю.А. Погорелова, И.В. Нескубина, Е.В. Шалашная

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

e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Сравнительный анализ количественного содержания VEGF-D, VEGF-A и растворимого рецептора sVEGF-R1 в тканях почки (ткань опухоли, ткань перифокальной зоны и условно интактная ткань) при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки.

Материалы и методы. Использованы ткани опухоли почки, ее перифокальной зоны, условно интактные ткани, полученные при хирургическом лечении 100 больных с гистологически подтвержденным светлоклеточным вариантом рака почки (локальный рак (T1-2N0M0) – n=50 и генерализованный (T3-4N0M1) – n=50). Средний возраст больных: $57,8 \pm 7,9$ лет. Содержание ростовых факторов определяли методом иммуноферментного анализа с использованием стандартных тест-систем (BenderMedSystem Австрия, R&D System США).

Результаты. Проведен сравнительный анализ содержания VEGF-D, VEGF-A, растворимого рецептора sVEGF-R1 в тканях почки при локальном и генерализованном светлоклеточном раке почки. Уровень VEGF-A в ткани опухоли локального рака почки по сравнению со значениями в условно интактной ткани был ниже на 31% ($p < 0,05$), а уровень растворимого рецептора sVEGF-R1 – на 45% ($p < 0,05$). В ткани опухоли при генерализованном раке почки была выявлена гиперэкспрессия ангиогенного фактора роста VEGF-A, что в 2,8 раза

превышало соответствующие значения в условно интактной ткани. При этом отмечалось подавление блокатора ангиогенеза sVEGF-R1 на 61,7%. Уровень VEGF-D в ткани опухоли при локальном и генерализованном раке почки во всех исследуемых тканях не претерпевал статистически значимых изменений.

Заключение. По результатам работы выявлено, что при раке почки лимфогенный путь распространения и развития опухоли не является доминирующим, полагаем, что путь метастазирования через лимфатическую систему не активен. Генерализация рака почки сопровождается гиперактивацией VEGF-A и угнетением растворимой формы рецептора sVEGF-R1.

Динамика маркеров острого повреждения почек у больных локализованным раком почки, перенесших лапароскопическую резекцию почки в условиях тепловой ишемии

С.Н. Димитриади, Е.М. Франциянц, Д.А. Розенко, Н.Д. Ушакова, А.В. Величко, А.В. Фаенсон, М.Н. Дурицкий, Д.А. Швырев, С.И. Гончаров, О.И. Кит

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

e-mail: dimitriadi@yandex.ru

Цель. Развитие современной медицины позволяет диагностировать рак почки на ранних стадиях и использовать малоинвазивные органосохраняющие операции, в том числе лапароскопическую резекцию почки (ЛРП), для лечения больших контингентов больных. Использование резекции почки (в том числе ЛРП) ограничивается повреждающим действием тепловой ишемии на почечную функцию; своевременная идентификация острого повреждения почки (ОПП) у этих пациентов представляет собой достаточно сложную задачу. Целью настоящего исследования является изучение динамики маркеров ОПП у больных локализованным раком при использовании различных схем реализации лапароскопической резекции почки в условиях тепловой ишемии.

Материалы и методы. Были обследованы 45 больных (25 мужчин и 20 женщин) локализованным раком почки T1N0M0 в возрасте $56,5 \pm 8,7$ года. Всем больным выполнили ЛРП в условиях тепловой ишемии (15–20 минут). Пациенты были разделены на 2 группы. В основной группе (25 человек) в периоперационном периоде с целью формирования нефропротективного эффекта была использована эпидуральная блокада, в контрольной группе (20 пациентов) эпидуральная блокада не применялась. При помощи иммуно-ферментного анализа в крови и моче пациентов изучались концентрации маркеров ОПП – цистатина С, L-FABP, КИМ-1, ИЛ-18. Также рассчитывалась скорость клубочковой фильтрации (СКФ) – по креатинину и цистатину С. Обследование проводили за 1 час до операции, через 20 минут после этапа завершения тепловой ишемии, в 1-е и 3-и сутки после операции. Производилась статистическая обработка результатов исследования при помощи t-критерия Стьюдента.

Результаты. Было установлено, что концентрации изученных факторов существенным образом изменяются в условиях проведения операции; использование эпидуральной анестезии обеспечивает восстановление исходных концентраций маркеров ОПП к 3-м суткам после операции. Также были обнаружены сходные изменения СКФ: у прооперированных

в условиях использования эпидуральной блокады больных к 3-м суткам скорость клубочковой фильтрации восстанавливалась до нормальных значений, у больных контрольной группы СКФ была снижена относительно исходных значений на 38,8% ($p < 0,05$).

Заключение. При проведении ЛРП в условиях тепловой ишемии почки наблюдаются стереотипные изменения СКФ, а также концентраций изученных маркеров ОПП в крови и моче пациентов. Использование в течение периоперационного периода эпидуральной блокады оказывает нефропротективное влияние, характеризующееся восстановлением исходных концентраций изученных маркеров ОПП, а также показателя СКФ.

Эмболизация висцеральных ветвей внутренних подвздошных артерий с целью остановки кровотечения при инвазивных опухолях мочевого пузыря, собственный опыт

Я.А. Гнатюк, П.А. Карнаух, Д.Г. Сощенко, Г.И. Братникова, М.И. Воронин, Е.Д. Печерица, Г.В. Гопп

Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск
e-mail: dr.gnatyuk@mail.ru

Цель. Оценить эффективность селективной эмболизации мочепазурных артерий у пациентов с инвазивным раком мочевого пузыря, осложненным кровотечением.

Материалы и методы. В настоящее исследование включено 28 пациентов с инвазивным раком мочевого пузыря, проходившие лечение в ГБУЗ Челябинском областном клиническом центре онкологии и ядерной медицины с 2014 по 2017 г. Всего 21 мужчина и 7 женщин в возрасте от 48 до 79 лет. У всех больных верифицирован переходо-клеточный рак мочевого пузыря разной степени дифференцировки. Стадии опухолевого процесса T1–4Nx–1M0. Область шейки мочевого пузыря вовлечена в процесс у 6 больных. Всем пациентам выполнена эмболизация висцеральных ветвей внутренних подвздошных артерий.

Результаты. Эффективность гемостаза оценивали по следующим параметрам: 1 – эффективная, т.е. достигнут гемостаз, рецидива макрогематурии нет в течение нескольких месяцев; 2 – малоэффективная, т.е. достигнут гемостаз, но рецидив макрогематурии возник в первые 4 недели после эмболизации, 3 – неэффективная, т.е. интенсивность макрогематурии снизилась, но для достижения гемостаза требуются дополнительные вмешательства. Эффективность оценивалась по данным УЗИ, МСКТ малого таза, цистоскопии, динамического наблюдения.

Результаты. По всем больным: в раннем послеоперационном периоде стойкий гемостаз достигнут у 25 пациентов (85,7%). Рецидив кровотечения в течение 3–4 месяцев не отмечен у 22 пациентов (78%). В период до 4 недель рецидивы макрогематурии отмечены у 3 больных (12%). У 3 больных (10,7%) гемостаз достигнут не был, для его достижения потребовались дополнительные хирургическое и эндоскопические вмешательства. По распространенности опухолевого процесса: при поражении опухолевым процессом области шейки мочевого пузыря (всего 6 больных), лечение было эффективным у 2 больных (33,3%), малоэффективным – у 1 пациента (16,6%), неэффективным – у 3 больных (50%). При отсутствии поражения опухолевым процессом области шейки мочевого пузыря (всего 22 больных) лечение было эффективным у 20 больных (90,9%), малоэффективным – у 2 больных (9,1%).

Заключение. 1. Эмболизация мочепазурных артерий – эффективный метод лечения кровотечений из опухолей мочевого пузыря. 2. Двусторонняя периферическая эмболизация мочепазурных артерий является наиболее методом гемостаза из неоперабельных опухолей мочевого пузыря. 3. Вовлечение в опухолевый процесс области шейки мочевого пузыря ухудшает результаты эмболизации.

Преимущества робот-ассистированного доступа при органосохраняющем лечении по поводу локализованного рака почки

Р.В. Никитин, И.Б. Сосновский, А.А. Ширвари, А.В. Редин, И.В. Чалый

Место работы: ГБУЗ КОД №1 ДЗ КК, Краснодар
e-mail: nikitinrv@mail.ru

Цель. Сравнительная оценка функциональных результатов и эффективности резекций почки, выполненных лапароскопическим и роботассистированным методами.

Материалы и методы. «Золотым стандартом» при выборе методики операции при органосохраняющем лечении локализованного рака почки считается лапароскопический. Введение в практику роботической системы Да Винчи внесло в историю хирургии новый этап. Мы проанализировали 204 операции, выполненных при раке почки T1 в период с 2011 по 2018 г. Нужно отметить, что РаРП мы начали выполнять только с 2015 г. В группе прооперированных лапароскопически было 162 человек, в группе роботассистированных резекций – 42. По стороне поражения при ЛРП: справа – 73 (46%), слева – 89 (54%). В группе РаРП – 14 (33%) и 28 (67%). Мужчин в первой группе было 70 (43%), женщин – 92 (57%), во второй группе – 16 (38%) и 26 (67%) соответственно. Средний размер опухоли в группе лапароскопической резекции составил 39 мм (от 18 до 78 мм), в группе РаРП – 28 мм (15–48 мм). Стадирование опухоли T1 – во всех случаях роботассистированного доступа, в 1-й группе T1 – 86%, T2 – 14%, 4 пациента из 1-й группы имели 4-ю стадию (MTS PULM). В 3 случаях в группе ЛРП операция была выполнена одномоментно с двух сторон при синхронном раке обеих почек. В 4 случаях резекция почки выполнена синхронно с лапароскопической операцией по поводу синхронного рака толстого кишечника. Гистологически выявлено: высокодифференцированный (G1) вариант встречался чаще всего: 76% – первой, 87% – во второй группах, умереннодифференцированный (G2) – 22% и 9%, низкодифференцированный (G3) – 2% и 4% (в 1-й и 2-й группах соответственно).

Результаты. Положение больных на операционном столе на боку, противоположном стороне поражения. При лапароскопическом доступе слева в брюшную полость использовались стандартно 4 порта от 5 до 12 мм. При резекции правой почки использовали один дополнительный порт для тракции печени. При выполнении робот-ассистированных операций на левой почке устанавливали 3 роботических эндопорта, а также еще один рабочий 12 мм порт для ассистента. Более точная, прецизионная техника системы Да Винчи позволяет расширить возможности данного доступа в плане выбора локализации опухоли. Вопрос использования третьего интерактивного рабочего манипулятора более оправдан, на наш взгляд, при правосторонней локализации. Среднее время лапароскопической резекции составило 112,8 (75–260) мин., РаРП – 116,5 (64–280) мин. Пережатие артерии при ЛРП осуществлялось в 68%, вены – в 23,8% случаев, в группе РаРП артерия пережималась в 78%, в 12% случаях мы применяли эндоскопический

инструмент для ишемии почечной паренхимы, пережатия вены не осуществлялось. Метод Zero-ишемии использован нами в 18% случаев ЛРП, 16% – в группе РаРП. От наложения глубокого П-образного шва под опухолью мы отказались, так как, по нашему мнению, это приводит к дополнительной выраженной ишемии почечной паренхимы.

Вскрытие полостной системы (чашечки, лоханка) было отмечено в 21% случаев в первой группе и 26% – во второй. Среднее время ишемии составило 21,6 мин. в первой группе, 25,6 мин. – во второй. Кровопотеря: 164 мл – в первой, 125 мл – во второй группе. Конверсия в нефрэктомия проведена в 12% случаев в группе лапароскопических операций. В группе РаРП конверсий не было. Ушивание зоны резекции проводилось стандартно послойно нитью Викрил 3-0 или V-Loc с использованием клипс Hem-o-lok, гемостатического материала Surgicel. Во всех случаях РаРП использовалась нить V-Loc 903-0 green. Осложнения раннего ПО периода: гематурия (8% в первой группе, 12,6% – во второй), забрюшинная гематома (12 и 19%), сердечно-сосудистая недостаточность (4,2 и 6,4%), ХПН (12,5 и 11,3% соответственно).

Количество койко-дней, проведенных в стационаре, сопоставимо в обеих группах. Применение обезболивающих препаратов ННА требовалось максимум на 1-е сутки в обеих группах. Рецидив опухоли в оперированной почке зарегистрирован в 4 случаях в группе лапароскопических операций, в группе РаРП рецидивов не было. Прогрессирование опухолевого процесса – 8 случаев (4,9%) в группе ЛРП, 1 случай (0,6%) – из пациентов, прооперированных роботассистированным доступом. Опухоловоспецифическая 2-летняя выживаемость составила 94% в группе РаРП, 88% – в группе ЛРП.

Заключение. Неоспоримо преимущество лапароскопической хирургии над открытым доступом. Более широкое распространение роботической системы Да Винчи вносит новые возможности в эндохимию. По мере накопления опыта роботассистированных операций можно с уверенностью утверждать, что данный метод позволяет более прецизионно и точно выполнить резекцию опухолевого узла вне зависимости от его расположения, снизить время ишемии и объем кровопотери. Общая и опухолевоспецифическая выживаемость в обеих группах сопоставимы и значимой разницы не имеет. Планируем сравнить 3-летнюю общую и опухолевоспецифическую выживаемость в обеих группах через 1 год.

Эффективность применения схемы «Ленватиниб-Эверолимус» у больных метастатическим почечноклеточным раком (мПКР) в третьей и последующих линиях лечения. Первый опыт применения в Северо-Западном федеральном округе

П. С. Борисов¹, Р. В. Орлова², Г. М. Манихас¹, В. М. Моисеенко³, Р. В. Леоненков³, Р. В. Смирнов⁴, Е. М. Чернякова⁵, Д. Х. Латипова⁶

Место работы: ¹СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский государственный университет, медицинский факультет, Санкт-Петербург; ³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург; ⁴БУЗ ВО «Вологодский областной онкологический диспансер», Вологда; ⁵ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер», Петрозаводск; ⁶НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова, Санкт-Петербург
e-mail: dr.borisov@inbox.ru

Цель. В течение последних 10 лет тенденции в лечении мПКР претерпели значительные изменения. Использование препаратов таргетной терапии (ТТ) позволило увеличить медиану общей выживаемости (мОВ) до 25–30 месяцев. В мировой литературе имеются данные о длительном ответе на проводимую ТТ в первых двух линиях. Эффективность применения ТТ в третьей и последующих линиях значительно снижается. Так, медиана времени до прогрессирования (мВДП) не превышает 5,5 месяцев, а достигнутый лечебный ответ на проведенное лечение – стабилизация. Частота положительных лечебных ответов в третьей и последующих линиях не превышает 50%. Многократное повышение мВДП во 2-й линии при ТТ по схеме «Ленватиниб-Эверолимус» (ЛенЭв) до 14 месяцев послужило толчком для исследования данной схемы в третьей и последующих линиях лечения мПКР. Цель: оценить эффективность применения схемы ЛенЭв в третьей и последующих линиях лечения больных мПКР в сравнении с больными, получившими другие препараты таргетной терапии.

Материалы и методы. В исследование включено 17 больных. Из них 7 получили схему ЛенЭв (группа исследования), остальные (n=10) – другие препараты ТТ (контрольная группа): Сорафениб (n=4), Эверолимус (n=3), Акситиниб (n=2), Пазопаниб (n=1). В исследуемой группе схема ЛенЭв применялась в третьей линии у 5 больных, в четвертой – у двух. Средний возраст в группе ЛенЭв – 55 (46–63) лет, в контрольной – 62 (44–73) года. Распределение по полу, стороне поражения первичной опухоли в группах не отличались. Всем больным до начала лечения мПКР было выполнено хирургическое лечение по удалению первичной опухоли почки. Перед началом лечения процесс был диссеминированным и поражал 3 и более органов. Первичной контрольной точкой была оценка частоты лечебных ответов (полный, частичный ответ и стабилизация) на проведенное лечение в третьей и последующих линиях лечения.

Результаты. Частота лечебных ответов (стабилизация или частичный регресс) в группе ЛенЭв составила 57,1%. В трех (42,8%) случаях был получен объективный ответ в виде частичного регресса контрольных очагов, в одном (15,1%) – стабилизация. В трех случаях (42,8%) лечебного ответа получено не было, прогрессирование наступило в течение первых трех месяцев. Из 7 человек трое продолжают лечение по данной схеме в течение уже более 6 месяцев (42,8%). В контрольной группе частота лечебных ответов достигла 40%. Во всех случаях лечебным ответом была стабилизация процесса. Шесть из 10 больных (60%) прогрессировали в течение 10 месяцев. Только 2 пациента в контрольной группе получали ТТ в течении более 6 месяцев, достигнув максимальной длительности ответа в 11 месяцев у одного пациента.

Заключение. Применение схемы ЛенЭв в третьей и последующих линиях терапии мПКР показывает лучшие результаты в сравнении с другими препаратами ТТ. Возможность достижения.

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

Личный и семейный онкологический анамнез российской популяции больных BRCA-ассоциированным раком яичников в исследовании OVATAR*

А. С. Тюляндина¹, Т. В. Кекеева², В. А. Горбунова¹, Л. А. Коломиец³, М. Л. Филипенко⁴, И. А. Демидова⁵, Л. Н. Любченко¹, Е. Н. Имянитов⁶, Н. В. Чердынцева³, Ю. К. Моляка⁷, Д. И. Во-

долажский⁸, С.Ю. Андреев⁹, Г.Б. Стаценко¹⁰, В.В. Саевец¹¹, С.В. Хохлова¹, С.А. Ткаченко¹², И.А. Королева¹³, А.С. Лисянская¹⁴, О.А. Бакашвили¹⁵, Л.Ю. Владимирова⁸, Л.И. Крикунова¹⁶, О.Ю. Новикова¹⁷, Е.П. Соловьева⁸, Л.С. Загуменова¹⁹, Д.М. Пономаренко²⁰, С.Э. Красильников²¹, В.В. Горбцова²², Е.В. Черепанова²³, Е.Н. Пашкова²⁴, В.Б. Ширинкин²⁵, Д.Д. Сакаева²⁶, В.М. Моисеенко²⁷, Е.А. Румянцев²⁸, С.А. Емельянов²⁹, Ф.Г. Иванова³⁰, Д.Л. Строяковский⁵, Е.Г. Новикова³¹, Д.П. Удовича³², В.И. Владимиров³³, С.А. Тюлядин¹, И.В. Тимофеев³⁴, О.В. Ведрова⁹, В.В. Карасева⁹

Место работы: ¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Москва; ²ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва; ³Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск; ⁴ФГБНУ «Институт химической биологии и фундаментальной медицины» Сибирского отделения РАН, Новосибирск; ⁵ГБУЗ города Москвы «Московская городская онкологическая больница №62 ДЗ г. Москвы», пос. Истра Московской области; ⁶ФГБУ «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург; ⁷ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» МЗ Краснодарского края, Краснодар; ⁸ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» МЗ РФ, Ростов-на-Дону; ⁹ООО «АстраЗенека Фармасьютикалз», Москва; ¹⁰ГБУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер», Омск; ¹¹ГБУЗ «Челябинский областной клинический онкологический диспансер», Челябинск; ¹²ГБУЗ «Калужский областной онкологический диспансер», Калуга; ¹³ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара; ¹⁴ГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург; ¹⁵ГБУЗ «Тверской областной клинический онкологический диспансер», Тверь; ¹⁶ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» МЗ РФ, филиал «Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба», Обнинск; ¹⁷ГБУЗ «Краевой клинический центр онкологии», Хабаровск; ¹⁸ГБУЗ «Архангельский клинический онкологический диспансер», Архангельск; ¹⁹ГБУЗ ПК «Пермский краевой онкологический диспансер», Пермь; ²⁰ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск; ²¹ГБУЗ «Новосибирский областной онкологический диспансер», Новосибирск; ²²ГБУ Ростовской области «Онкологический диспансер»; ²³ГБУЗ МО «Московский областной онкологический диспансер», Балашиха; ²⁴ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург; ²⁵ГБУЗ «Оренбургский областной клинический онкологический диспансер», Оренбург; ²⁶ГБУЗ МЗ РБ «Республиканский клинический онкологический диспансер», Уфа; ²⁷ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург; ²⁸ГБУЗ ВО «Областной клинический онкологический онкодиспансер», Владимир; ²⁹ГБУЗ УР «Республиканский клинический онкологический диспансер имени С.Г. Примушко МЗ Удмуртской Республики», Ижевск; ³⁰ГБУ РС «Якутский республиканский онкологический диспансер», Якутск; ³¹Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России, Москва; ³²ГБУЗ «Онкологический диспансер №2» МЗ Краснодарского края, Краснодар; ³³ГБУЗ СК «Пятигорский межрайонный онкологический диспансер», Пятигорск; ³⁴Общероссийская общественная организация «Российское общество клинической онкологии», Москва
e-mail: atjulandina@mail.ru

Цель. Проанализировать особенности и характеристики BRCA-ассоциированного рака яичников в отношении личного и семейного онкологического анамнеза в российской популяции больных серозным и эндометриоидным раком яичников
Материалы и методы. В наблюдательное исследование OVATAR было включено 500 больных серозным и эндометриоидным РЯ, фаллопиевой трубы и раком брюшины. В данный промежуточный анализ вошли 494 пациентки, которым был проведен молекулярно-генетический анализ на наличие герминальных и соматических мутаций следующими методами: аллель-специфическая ПЦР на восемь наиболее часто встречающихся мутаций, секвенирование всех кодирующих районов генов BRCA1/2 (секвенирование следующего поколения) и мультиплексная амплификация лигированных зондов (MLPA) в образцах крови и опухолевой ткани. У пациентов были собраны данные о личном и семейном онкологическом анамнезе, и принадлежности к этнической группе.

Результаты. В исследование вошли пациентки 15 национальностей, из них 86,7% (428/494) были русскими. Мутации генов BRCA1/2 определены у 140/494 (28,3%) больных РЯ. В соответствующих возрастных группах 40–59 лет BRCA-ассоциированный рак встречался достоверно чаще, чем у больных без мутаций BRCA1/2: 71,4% vs 28,6% ($p=0,0001$). Мутации в генах BRCA1/2 достоверно чаще встречались у пациенток с семейным анамнезом 62/140 (44,3%) по сравнению с пациентками без семейного анамнеза 70/354 (19,7%) ($p=0,0001$). 55,7% больных BRCA-ассоциированным РЯ не имелиотягощенного семейного анамнеза. У 18 из 140 больных BRCA-ассоциированным РЯ (12,9%) в семье встречались опухоли яичников, в большей степени у родственников 1-й степени родства (10%). Мутации BRCA1/2 выявлены у 63,6% (14/22) больных с наличием родственниц 1-й степени родства с раком яичников.

В семьях пациенток с мутациями рак молочной железы встречался чаще, чем в семьях пациенток без мутаций 47/140 (33,6%) vs 43/354 (12,1%) ($p=0,0001$). Частота встречаемости мутаций BRCA1/2 между пациентками европеоидной и азиатской расы статистически не отличалась 28% (134/473) vs 30% (6/20).

Заключение. BRCA-ассоциированный рак яичников встречается в 28,3% случаев в российской популяции больных серозным и эндометриоидным раком яичников. Отягощенный семейный анамнез по РМЖ и РЯ чаще прослеживается у больных BRCA-ассоциированными опухолями. У больных с наличием родственниц 1-й степени родства с раком яичников вероятность нахождения мутации составляет 63,6%.

* OVATAR – OVarian cancer Non-Interventional Study. Treatment hAbits and epidemiology of BRCAm in Russian Federation (Неинтервенционное исследование рака яичников. Предпочтения врачей в отношении лечебных подходов и эпидемиология мутаций генов BRCA в Российской Федерации) NCT02122588.

Ошибки в диагностике и лечении трофобластических опухолей – главный фактор негативного прогноза

З.А. Гасанбекова, Л.А. Мещерякова

Место работы: ДЦГХ, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: gasanbekova73@mail.ru

Цель. Провести анализ клинических ошибок у больных злокачественными трофобластическими опухолями (ЗТО) для оптимизации результатов лечения в условиях регионов страны.

Материалы и методы. В основу работы положен ретроспективный анализ клинико-морфологических данных 115 пациенток со злокачественными трофобластическими опухолями.

В исследование включены: I группа – 47 пациенток, зарегистрированных и прошедших лечение в гинекологическом отделении республиканского онкологического диспансера (РОД) г. Махачкалы в период с 1993 по 2014 г., и II группа – 68 пациенток, подвергшихся нестандартному лечению в других лечебных учреждениях (в различных регионах России) и впоследствии госпитализированных в гинекологическом отделении РОНЦ им. Н.Н. Блохина в период с 1994 по 2014 г. Возраст пациенток варьировал от 16 до 57 лет.

Результаты. Первичное обследование и мониторинг в процессе и после лечения в региональных центрах не осуществлялись стандартно для всех пациенток. Определение титра хорионического гонадотропина осуществлялось еженедельно (в соответствии со стандартном) только в 18% наблюдений, в 11% наблюдений – эпизодически и в 55% наблюдений контроль титра β -ХГ не производился.

Подобный подход привел к отсрочке постановки диагноза ЗТО и начала адекватного лечения у 76 (66%) пациенток, у 46 (40%) больных – сроком от 3 месяцев до 2 лет. Ошибки диагностического характера, допущенные врачами региональных клиник, выявлены в 66 (57%) наблюдениях. В 5 (4%) наблюдениях они имели изолированный характер и в 61 (53%) наблюдении сочетались с лечебно-тактическими. В представленных наблюдениях неверными являлись заключения разных этапов диагностического поиска (анамнестический, инструментальный, морфологический).

Ошибки, допущенные при интерпретации основных инструментальных методов исследований, имели место в 41 (36%) наблюдении. Из них рентгенологические ошибки установлены в 11 (10%) наблюдениях. В 27 (25%) наблюдениях, т.е. у каждой четвертой пациентки, оказался ошибочным ультразвуковой диагноз. При анализе высокоточных методов исследований выполненная в 3 наблюдениях МР-томография головного мозга имела ошибочные заключения. На базе патологоанатомического отделения РОНЦ им. Н.Н. Блохина, произведен пересмотр гистологических препаратов 72 (63%) больных, полученных в региональных лабораториях.

В результате выявлены грубые морфологические ошибки в 32 (44%) наблюдениях, классифицируемые как гиподиагностика – 17 (24%) наблюдений, гипердиагностика – в 10 (14%) наблюдениях и в 5 (16%) наблюдениях ЗТО принята за другие морфологические виды злокачественных опухолей. 63 (55%) пациенткам анализируемых групп не проведено полноценного инструментального обследования, что повлекло неверное стадирование заболевания и заниженную оценку риска резистентности опухоли к химиотерапии, следовательно, ошибочную тактику лечения. Наиболее часто встречаются комбинированные ошибки – 53%, включающие оба этапа оказания медицинской помощи больным.

Только 8% пациенток из этой группы удалось излечить в региональных центрах. 74% излечены в специализированном учреждении. Обращает внимание, что в этой группе самый высокий уровень летальности – 13%. Судьба 5% пациенток неизвестна. Результатом неоднократных выскабливаний полости матки, имевших место в 28% наблюдений, явилось появление новых отдаленных метастазов у 50% пациенток. Количество курсов химиотерапии, необходимых для достижения стойкой маркерной ремиссии возросло в среднем

в 2 раза. В 47% наблюдений повторные выскабливания полости матки осложнились профузным кровотечением и/или угрозой перфорации матки, что явилось абсолютным показанием к гистерэктомии.

На этапе лечения в региональных центрах хирургическая активность в обеих группах составила 72 (63%) наблюдения. То есть почти 2/3 больных подверглись хирургическому вмешательству при этом две трети из них до начала стандартной химиотерапии. Половина пациенток лишились фертильности. Высокая хирургическая активность при ЗТО привела к прогрессированию заболевания в 72% наблюдений (2/3 больных), летальность при этом составила 11%. Резистентность к стандартным режимам ХТ 1-й линии после хирургического вмешательства отмечена в 69% наблюдений. Ошибки химиотерапии при данном заболевании в региональных центрах составили 96% наблюдений.

Нестандартная химиотерапия проводилась в 2 раза чаще, чем стандартная (68 и 32% соответственно). Подобный подход позволил достичь ремиссии только у 32% пациенток в условиях регионов. В 62% наблюдений заболевание прогрессировало, в 6% установлен рецидив заболевания, в результате возникла необходимость лечения в специализированном учреждении. Итогом грубых ошибок химиотерапии в региональных центрах явился летальный исход 11% пациенток. Ошибки, допущенные только на лечебном этапе, составили 43% наблюдений, а частота излечений ЗТО в регионах достигла лишь 51%. 37% больных для спасения жизни потребовалось лечение в специализированном центре. Летальность в этой группе составила 4%.

Судьба еще 4% пациенток неизвестна. Частота излечений в группе больных РОД (I группа) составила 68%, что значительно ниже результатов специализированных трофобластических центров – 98%. Потенциальная и реальная летальность в группе РОД достигла 32%, что в 16 раз выше летальности в специализированном центре (2%). Согласно проведенному анализу II группы, на этапе лечения в региональных медицинских центрах в 90% наблюдений заболевание на фоне проводимой терапии прогрессировало, ремиссия достигнута только в 10% наблюдений, которая впоследствии прервана рецидивом заболевания.

Ошибочный подход привел к возникновению катастрофических цифр резистентности опухоли – 87%, что в 7,3 раза выше резистентности при стандартизованном лечении в РОНЦ (резистентность у первичных больных составляет 12%). При выбранной тактике потенциальная летальность во II группе на этапе лечения в региональных клиниках достигает 100%. Для спасения жизни этих пациенток возникла необходимость госпитализации в специализированное по лечению трофобластических опухолей гинекологическое отделение РОНЦ им. Н.Н. Блохина. И лишь колоссальные усилия специалистов РОНЦ позволили вылечить 87% из них.

Заключение. Результаты проведенного исследования дают основание считать, что данное заболевание продолжает оставаться проблемой для всех звеньев практического здравоохранения, нуждается в оптимизации диагностики и лечения в медицинских учреждениях регионов, свидетельствует о необходимости повышения профессиональной подготовки гинекологов и онкологов в разделе ЗТО. Все выше изложенное демонстрирует острую необходимость создания специализированных трофобластических центров в регионах высокой рождаемости, каким является Республика Дагестан.

Молекулярно-генетический портрет у больных с цервикальными интраэпителиальными неоплазиями шейки матки и микроинвазивным раком шейки матки

П. И. Ковчур, О. В. Курмышкина, Л. И. Щеголева, Т. О. Волкова
Место работы: ФГБОУ ВПО «Петрозаводский государственный университет», Петрозаводск
e-mail: pkovchur@mail.ru

Цель. Возможность создания комплексного молекулярно-генетического «портрета» рака шейки матки (РШМ) и формирования основы для целенаправленного, рационального поиска биомаркеров для дифференциальной диагностики и мишеней для мультитаргетной терапии рака шейки матки.

Материалы и методы. Исследованы уровни экспрессии генов VEGF-C, VEGF-R3, PlGF, ETS1 в образцах морфологически нормального эпителия с ВПЧ (-/), фоновых изменений, ЦИН 1-3, преинвазивного и микроинвазивного РШМ. Проведен сравнительный RNAseq анализ на платформе Illumina (MiSeq) транскриптома преинвазивного и микроинвазивного рака на предмет поиска генов, ассоциированных с ангиогенезом/ЛА/ЭМП. Оценен уровень экспрессии CD95 и активности каспаз, содержание регуляторных Т-клеток в образцах периферической крови у 285 пациенток с ДНК ВПЧ (100%). Контроль – 30 здоровых женщин (без ВПЧ и патологии шейки матки).

Анализ уровня экспрессии генов проводили методом ПЦР в режиме реального времени на приборе StepOnePlus («ABI Technologies», США). Иммунофенотипирование CD4-Tregs проводилось методом проточной цитофлуориметрии на приборе MACSQuant (Miltenyi Biotec, Германия) с использованием флуорофор-меченных моноклональных антител против CD-антигенов человека: CD4-FITC, CD25-APC, CD127-RPE, анти-FoxP3-RPE (Dako, Дания; Miltenyi Biotec, Германия).

Содержание TGFb1 в плазме крови больных и контрольной группы оценивалось методом иммуноферментного анализа с использованием набора Platinum ELISA («eBioscience», США); определение оптической плотности проводилось на приборе SpectraMax i3 (Molecular Devices, США). Определение активности каспаз-3, -6, -8 и -9 спектрофлуориметрическим методом с использованием AFC-меченных тетрапептидных субстратов (BioRad, США). Экспрессия мРНК каспаз оценивалась методом ПЦР в режиме «реального времени».

Результаты. Проведен анализ экспрессии спектра генов, контролирующих ключевые точки сигнальных путей лимфоангиогенеза и эпителиально-мезенхимального перехода. Показано увеличение экспрессии генов VEGF-C, VEGF-R3, PlGF и ETS1 в клетках преинвазивного РШМ, что указывает на очень раннее формирование лимфангиогенного профиля РШМ и является необходимой предпосылкой для последующей диссеминации опухолевых клеток. Это лимфангиогенное «переключение» затрагивает уровни ростовых факторов (VEGF-C, PlGF), уровни их рецепторов (VEGF-R3) и уровни эндотелий-специфичных внутриклеточных транскрипционных факторов (ETS1).

Проанализированы изменения численности популяций лимфоцитов с фенотипами CD95, CD3 CD95/high, CD3 CD4 CD95/high, CD3 CD8 CD95/high. Выявлено повышение экспрессии CD3 CD95/high Т-клеток (эффекторов) и CD3 CD495/high Т-хелперов ($p < 0,05$). Не отмечено повышения экспрессии CD3 CD8 CD95/high (Т-киллеры) ($p > 0,05$). Отмечено повышение экспрессии рецептора апоптоза CD95 на лимфоцитах ($p < 0,05$) и увеличение количества CD4 CD25

Т-клеток, которые идентифицировали по фенотипам CD4 CD25/high и CD425127dim/negFoxP3 ($p < 0,05$) и увеличение продукции TGF- β 1 Treg-клетками ($p < 0,05$). Выявлено повышение количества клеток с фенотипом CD4 () CD25 (high), CD4 () CD25 () CD127 (dim/neg) и CD4 () CD25 () FoxP3 () ($p < 0,05$).

Таким образом, распространение Tregs в циркуляции и увеличение уровня секретируемого ими TGFb1, способного индуцировать экспрессию факторов VEGF-сигнального пути опухолевыми и эндотелиальными клетками, происходит на наиболее ранних этапах развития РШМ. Обнаружено увеличение активности CD95-регулируемой каспазы-8 и эффекторной каспазы-3 в лимфоцитарной фракции больных ЦИН и РШМ. Увеличение активности каспазы-6 наблюдали в 25% случаев ЦИН и большинстве случаев РШМ IA стадии.

После хирургического лечения (диатермоконизация ш/матки) отмечена тенденция к постепенному восстановлению нормальных значений показателей клеточного иммунитета в течение 3 месяцев. При комплексном лечении (диатермоконизация шейки матки аллокин-альфа 1,0 мг 6 раз п/к) происходит эффективная нормализация Т-хелперов, Tregs, снижение уровня экспрессии CD95-маркера и супрессорного цитокина TGF- β 1 и FOXP3, уровня активности каспаз-8, -9, -3 и -6 в циркулирующих лимфоцитах, а также снижение ВПЧ-позитивных пациенток (1,7%) и отсутствие онкобелка E7 ($p < 0,01$).

Заключение. Впервые проведен анализ транскриптома преинвазивного и микроинвазивного РШМ. Описан спектр генов и сигнальных путей, ассоциированных с ангиогенезом/лимфоангиогенезом и ЭМП, дифференцирующих эти два состояния. Показано, что развитие РШМ на самых ранних этапах сопровождается скоординированными изменениями исследуемых показателей как на локальном, так и системном уровнях. Проведение комплексной терапии с применением иммуномодулирующих препаратов позволяет улучшить результаты лечения и предотвратить рецидивы заболевания. Работа выполнена при поддержке РФФИ (проект № 17-75-10027).

Развитие сети равных консультантов для женщин с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы

А. А. Модестов, Е. Н. Башта

Место работы: КГБУЗ «Красноярский краевой онкологический диспансер им. А. И. Крыжановского», Благотворительная программа «Женское здоровье», Краснодар
e-mail: irin.vinnik@gmail.com

Цель. Организовать и опробировать систему информационной, эмоциональной, психологической поддержки и социального сопровождения для женщин с онкологическими заболеваниями репродуктивной сферы в онкологических учреждениях страны.

Материалы и методы. Задачи равного консультирования: 1. Мотивация клиента на принятие диагноза и формирование приверженности лечению. 2. Предоставление клиенту необходимой информации в доступной для него форме. 3. Оказание клиенту эмоциональной поддержки. 4. Содействие предоставлению клиенту полного спектра услуг в области лечения и реабилитации. 5. Помощь клиенту в преодолении сложных жизненных ситуаций. Равный консультант – это женщина, которая сама пережила все этапы онкологического заболевания репродуктивной системы и которая может и готова дать серьезную, долговременную поддержку той,

которая только получила подобный диагноз. Восемь онкодиспансеров из 8 регионов России открыли в этом году у себя кабинеты равного консультирования, где уже начали работать обученные нами волонтеры.

Методы: 1. Проект реализуется в сотрудничестве между онкологическими учреждениями и НКО. В 11 регионах, согласившихся принять участие в проекте, созданы рабочие команды, включающие представителя администрации ключевого онкологического учреждения, представителя психологической службы ключевого онкологического учреждения, представитель некоммерческой организации, работающей с пациентским сообществом. Проработаны опасения в отношении работы равных консультантов и пути преодоления этих опасений. 2. Активисты из числа женщин с диагнозом из 11 регионов прошли отбор и специальное обучение в рамках проекта. 3. Разработаны ключевые документы для взаимодействия онкослужбы региона, НКО и равных консультантов. 4. Организована профессиональная супервизия для равных консультантов. Почему равные консультанты делают систему здравоохранения лучше: 1. Равный консультант вдохновляет и обнадеживает нового пациента своим собственным примером, формирует доверие к врачам и лояльность к лечению, вселяет уверенность в то, что рак можно преодолеть, лечение можно пройти, можно вернуться к полноценной жизни; 2. Равный консультант помогает сориентироваться внутри медицинского учреждения и процесса лечения; 3. Равный консультант предоставляет информацию по социальным вопросам – как оформить инвалидность, как получить пенсию по инвалидности и другие льготы, как выстроить отношения с работодателем; 4. Равный консультант предоставляет информацию о существующих в регионе помогающих сервисах: магазинах реабилитационных средств, белья, протезов, мастерских по пошиву париков и головных уборов, реабилитационных центрах и программах, группах поддержки за рамками мед учреждения; 5. Равный консультант в случае необходимости свяжет пациента с немедицинскими специалистами (юристами, психологами).

Результаты. В проекте принимают участие 11 регионов; полный цикл подготовки равному консультированию прошли 60 активистов; модель равного консультирования будет запущена и отработана в 8 региональных медицинских учреждениях; полный цикл подготовки равному консультированию прошли 60 активистов; услуги равных консультантов по социальному сопровождению, психологической и информационной поддержке получают 2 500 женщин с онкологическими заболеваниями.

Заключение. Проект «Развитие сети равных консультантов для женщин с онкологическими заболеваниями репродуктивной системы в онкодиспансерах» поддержан президентским грантом, и в 2018 г. впервые в России мы начали обучение равному консультированию в сфере онкологии.

Роль внутриартериальной химиотерапии в лечении локо-регионарных рецидивов рака шейки матки

В.А. Солодкий, Н.А. Хороненко, Ю.М. Крейнина

Место работы: Российский Научный центр Рентгенодиагностики Минздрава России, Москва

e-mail: N. Khoronenko@mail.ru

Цель. Улучшение результатов лечения больных локо-регионарными рецидивами рака шейки матки, в том числе в ранее облученных зонах, за счет применения локо-регионарных вариантов внутриартериальной химиотерапии (химиоэмболизации, химиоинфузии).

Материалы и методы. В исследование включены 33 женщины с диагнозом рак шейки матки со стадией – рТ1N0Mo – рТ3N0Mo. Морфологически у всех (100%) женщин опухоль была представлена плоскоклеточным раком G1–3. Всем пациенткам проведено 2 курса регионарной внутриартериальной химиотерапии в режиме TP.

Результаты. При осмотре у всех пациенток отмечено уменьшение размеров опухоли. Клинический ответ в виде снижения болевого синдрома, отсутствия ранее имевшихся кровянистых выделений их половых путей был отмечен у всех пациенток. Опухолевый ответ оценивался по критериям RECIST 1:1. Полная регрессия рецидивной опухоли отмечена у 5 пациенток (~15%), частичная регрессия – у 18 (~54%), стабилизация опухолевого процесса – у 8 (~24%) женщин. Прогрессирование опухолевого процесса выявлено у 2 (~7%) пациенток. Достигнутый объективный ответ позволил в последующем реализовать хирургический этап лечения у 27 (~81%) женщин, 4 (~13%) больным удалось провести лучевую терапию, двум (~7%) больным в связи с прогрессированием опухолевого процесса в виде метастатического поражения легких в этом случае была реализована системная химиотерапия.

Заключение. Предварительный анализ свидетельствует, что внутриартериальная химиотерапия в лечении локо-регионарных рецидивов рака шейки матки IB–IIIB ст. позволяет добиться объективного ответа у ~93% пациенток. У преобладающего числа больных (~81%) удалось реализовать хирургический этап.

Мультидисциплинарный подход в диагностике заболеваний молочных желез и органов малого таза как вторичная профилактика рака

И.И. Черниченко, Я.Л. Геращенко

Место работы: Медицинское учреждение «Белая роза», Санкт-Петербург

e-mail: 9119736687@mail.ru

Цель. Представить алгоритм организации обследования женщин с целью раннего РМЖ и РО в негосударственном некоммерческом учреждении – медицинском учреждении «Белая роза» (Санкт-Петербург), доказать эффективность его работы.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы медицинские карты (МК) более 164 000 женщин, обследованных в МУ «Белая роза», за период с 2012 по 2018 г. Все пациентки распределены на три возрастные группы 18–40 лет, 41–60 лет и старше 60 лет. Регистрация данных в электронной МК и статистический анализ показателей проводились в «Системе Автоматизации Медико-Страхового Обслуживания Населения» КПС «Самсон», версия 2.5 (ООО «Самсон Групп»). Интервал обследования – 1 год. Статистические данные представлены в виде среднего арифметического ± стандартная ошибка среднего.

Методы обследования: анамнестический, осмотр, пальпация, кольпоскопия, забор цитологического материала (ЦМ) из цервикального канала, забор ЦМ отделяемого из сосков (по показаниям), ультразвуковое исследование МЖ и органов малого таза (ОМТ), рентгеновская маммография (ММГ) с двух сторон в двух проекциях (у женщин старше 40 лет) с 2017 г. выполняется согласно приказу №572 МЗ РФ от 1.11.2012. (ММГ выполняется с 35 лет 1 раз в 2 года и с 50 лет – ежегодно). Критерии оценки наличия и отсутствия патологии МЖ и органов малого таза (ОМТ) основывались на стандартных рентгенологических, ультразвуковых (УЗ), пальпаторных сведениях о толщине, плотности, размерах и соотношении орга-

нов и тканей для разных возрастных групп, классификации BI-RADS, по лабораторным показателям.

Результаты. За период с 2012 по 2017 г. включительно обследованы более 164 000 женщин (11 931 – в 2012 г., 16 866 – в 2013 г., 22 416 – в 2014 г., 26 101 – в 2015 г., 43 526 – в 2016 г., 43 487 – в 2017 г.) (27 388±4 102 в год). Диагностировано 962 случая РМЖ: 210 (1,76%) – в 2012 г., 118 (0,69%) – в 2013 г., 241 (1,07%) – в 2014 г., 130 (0,49%) – в 2015 г., 136 (0,31%) – в 2016 г., 127 (0,29%) – в 2017 г. (160±21 за год). 400 онкологических заболеваний РО: 82 (0,69%) – в 2012 г., 65 (0,38%) – в 2013 г., 49 (0,22%) – в 2014 г., 83 (0,32%) – в 2015 г., 54 (0,12%) – в 2016 г., 67 (0,15%) – в 2017 г. (66±5 за год).

Анализ выявленных случаев рака РО за 2017 г.: ЗНО большой срамной губы – 1, ЗНО вульвы неуточненной части – 2, ЗНО внутренней части шейки матки (ШМ) – 8, ЗНО наружной части ШМ – 9, ЗНО ШМ неуточненной части – 16, ЗНО тела матки неуточненной локализации – 10, ЗНО яичника – 15, ЗНО других уточненных РО – 1, ЗНО РО неуточненной локализации – 5. Всего – 67. Анализ выявленных случаев рака РМЖ за 2017 г.: ЗНО соска и ареолы МЖ – 2, ЗНО центральной части МЖ – 9, ЗНО верхне-внутреннего квадранта МЖ – 8, ЗНО нижне-внутреннего квадранта МЖ – 11, ЗНО верхнее-наружного квадранта МЖ – 63, ЗНО нижнее-наружного квадранта МЖ – 7, поражение МЖ, выходящее за пределы вышеуказанных локализаций – 9, ЗНО МЖ неуточненной части – 18. Всего – 127.

По результатам комплексного обследования пациентки с образованиями, требующими верификации и подозрением на РМЖ и РО, направлены в специализированные центры. В городской онкологический диспансер: в 2015 г. – 887, в 2016 г. – 1806, в 2017 г. – 2084 (1 529±361) женщин. В консультативный научно-практический центр (онкологический): в 2015 г. – 158, в 2016 г. – 89, в 2017 г. – 58 (101±29) женщин. В Ленинградский областной онкологический диспансер: в 2015 г. – 2, в 2016 г. – 52, в 2017 г. – 42 (26±15) женщин. В маммологический центр СПбГМУ им. Павлова: в 2017 г. – 280 женщин. Пациентки с заболеваниями МЖ, не требующими оперативного лечения для дальнейшей диагностики, динамического контроля и лечения, направлены в специализированный центр «Дом здоровья». Для проведения тонкоигольной аспирационной биопсии, УЗИ контроля, подбора этиотропной терапии: в 2015 г. – 321, в 2016 г. – 335, в 2017 г. – 336 (330±4) женщин. С заболеваниями РО в городскую больницу № 20: в 2015 г. – 67, в 2016 г. – 3 603, в 2017 г. – 2 585 (2 085±1 051) женщин. К районному онкогинекологу: в 2015 г. – 61, в 2016 г. – 74, в 2017 г. – 52 (62±6) женщин.

Заключение. Использование опыта МУ «Белая роза» (Санкт-Петербург) по стандартизации обследования МЖ и маршрутизации пациенток может рассматриваться как пока единственный реально работающий вариант скрининга и улучшить показатели раннего выявления, заболеваемости РМЖ и РО, повлиять на качество и продолжительность жизни женщин.

Экспрессия раковых тестикулярных антигенов в клетках HeLa

Х.А. Могушкова, Е.В. Вереникина, А.П. Меньшенина, Н.Н. Тимошкина

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

e-mail: hava_zanzibar@mail.ru

Цель. Изучение в модельных условиях в клетках HeLa спектра экспрессии РТА.

Материалы и методы. В модельном эксперименте использовали культуру перевиваемых адгезионных клеток HeLa (рак шейки матки), выращенную в стандартных условиях. Определение относительной экспрессии 12 генетических локусов (GAGE4, STAG1B, BAGE, MAGEA1, MAGEB2, MAGEA3, GAGE1, MAGEC1, MAGEB1, MAGEA4, MAGEA2, GAGE3) проводили методом Real-Time qPCR (RT-qPCR).

Суммарную РНК из тканей выделяли по методу Р. Chomczynski и N. Sacchi (2006). Для синтеза библиотеки кДНК использовали набор реагентов «РЕБЕРТА-Л» («Интерлабсервис», Россия). Праймеры разработали с использованием базы данных NCBI GenBank. RT-qPCR-амплификацию проводили на термоциклере Bio-Rad CFX96 (Bio-Rad, USA). Генетический локус GAPDH использовали в качестве референтного.

Результаты. Как следует из наших данных, все исследованные локусы по уровням транскрипционной активности разделились на подгруппы: высокоэкспрессивный локус – GAGE4; ограниченно-экспрессивные локусы – STAG1B, BAGE, MAGEA, MAGEB2, MAGEA3; низкоэкспрессивные локусы – GAGE1, MAGEC1, MAGEB1, MAGEA, MAGEA2; ультранизко-экспрессивный локус – GAGE3.

Уровень относительной экспрессии РТА-генов выявил высокую вариабельность, достигающую диапазона почти 100-кратного размаха. Однако принадлежность к одному семейству не являлась гарантией однотипных показателей экспрессии исследованных локусов. Для семейства MAGE это предположение в рамках данного исследования подтвердилось: локусы MAGEA1 MAGEB2 и MAGEA3 проявляли идентичные уровни транскрипционной активности.

Заключение. Полученные данные позволяют более эффективно использовать линии перевиваемых клеточных культур, использующих для антигенной нагрузки дендритно-клеточных вакцин, применяемых для лечения различных онкологических заболеваний.

Сравнительная оценка экспрессии цитокератинов 8/18 в клетках солидной и асцитной форм рака яичников

С.А. Калюжный, Т.А. Богуш, Е.А. Богуш, Н.О. Вихлянцева, В.Ю. Кирсанов, С.А. Тюляндин

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: Labmedchem@mail.ru

Цель. Диссеминация опухоли по брюшине, сопровождающаяся ростом опухолевых клеток в асцитической жидкости, – наиболее частый признак прогрессирования рака яичников. Актуальность молекулярной диагностики асцитного рака яичников подтверждается устойчивостью данной формы заболевания практически ко всем схемам химиотерапии, применяющимся при лечении солидного новообразования.

При этом известно, что повышение метастатического потенциала и индукция резистентности к противоопухолевым препаратам, ассоциировано с утратой цитокератинов 8/18 (CK8/18). По мнению авторов, потеря этих белков клетками рака яичников также может являться патогенетическим фактором, способствующим их выживанию в асцитической жидкости. Целью исследования явилась проверка этой гипотезы путем сравнительной количественной оценки экспрессии CK8/18 в клетках солидного и асцитного рака яичников.

Материалы и методы. Исследование проведено на опухолевых клетках, полученных из образцов солидного ($n=36$) и асцитного ($n=12$) рака яичников. В работе использованы антитела к ЦК8/18 (ab53280) и вторичные антитела, конъюгированные с флуоресцентным красителем DyLight650 (ab90510). Измерение проводили на проточном цитометре Navios с помощью программы FlowJo 10,0 и критерия Колмогорова-Смирнова.

Оценены количественные показатели экспрессии: уровень – количество (%) специфически флуоресцирующих клеток относительно показателя в контроле; интенсивность – отношение специфической флуоресценции клеток в опыте к контролю; индекс – произведение уровня и интенсивности экспрессии, деленное на 100.

Результаты. Экспрессия ЦК8/18 выявлена во всех образцах солидного и асцитного рака яичников, при этом индивидуальные различия между показателями были значительными (до 5 раз). В ткани солидной формы средние показатели экспрессии ЦК8/18 составили $40,9 \pm 12,0\%$; интенсивности – $3,9 \pm 1,6$; индекса – $1,8 \pm 1,0$; а в опухолевых клетках, полученных из асцитической жидкости, – $17,2 \pm 7,9\%$; $1,6 \pm 0,9$ и $0,2 \pm 0,14$ соответственно.

Таким образом, в клетках асцитного рака яичников по сравнению с солидным новообразованием уровень и интенсивность экспрессии ЦК8/18 снижены в 2,4 раза, а индекс – в 9,0 раз. Различия между группами солидная опухоль vs асцитная статистически значимы ($p < 0,0005$). Аналогичные результаты были получены при оценке средних показателей экспрессии ЦК8/18 не только в целом по группе, но и при сравнении «внутри одного больного» при прослеженности от диагностирования заболевания до диссеминации опухоли по брюшине.

Заключение. Получено доказательство правомочности гипотезы авторов о патогенетической значимости утраты ЦК8/18 в развитии асцитной формы рака яичников при диссеминации опухоли по брюшине. Это изменение молекулярного фенотипа опухолевых клеток может являться одним из факторов, который способствует выживанию эпителиальных опухолевых клеток в интерстициальных жидкостях.

Оценка показателей гаптоглобина в сочетании с ультразвуковым мониторингом при локальных рецидивах рака яичников

М.М. Сергеева, Н.А. Максимова, Е.И. Сурикова

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

e-mail: maximovanataly@mail.ru

Цель. Определение диагностической ценности, сопоставление и оценка полученных данных гемодинамических показателей при доплерографии, доплерометрии и содержания в плазме крови гаптоглобина при локальных рецидивах рака яичников на этапах динамического мониторинга противоопухолевой терапии.

Материалы и методы. В процессе мониторинга было обследовано 50 больных с локальными рецидивами рака яичников на этапах химиотерапевтического лечения и 11 женщин, продолжавших наблюдение в состоянии ремиссии (без рецидива), и у здоровых женщин ($n=15$).

Всем больным проводилась УЗ-оценка эффективности лечения рецидивов с помощью определения совокупности сонографических признаков локальных опухолевых характеристик и методики с прицельной топической и динамической

оценкой параметров в режимах цветовой и энергетической доплерографии изменения соотношения пиковых артериальных систолических скоростей внутриопухолевой гемодинамики, а также определяли содержание гаптоглобина в плазме крови.

Результаты. В группе больных, у которых УЗ-картина отражала полный или частичный эффект, на этапах химиотерапевтического лечения уровень гаптоглобина был $1,76 \pm 0,17$ г/л, что соответствовало значениям в группе больных с ремиссией и был на 48% выше ($p < 0,05$), чем в группе здоровых женщин. У пациенток, находящихся в стадии ремиссии, уровень гаптоглобина был на 50% выше уровня у здоровых женщин при ($p < 0,005$) и попадал в референтный интервал – менее 2 г/л. В группе больных с отрицательной динамикой ультразвуковой картины содержание гаптоглобина составило $2,93 \pm 0,34$ г/л, что превысило в 2,5 раза уровень у здоровых женщин ($p < 0,001$) и был на 65% выше ($p < 0,01$) значений в группе больных с ремиссией.

Заключение. У больных с рецидивами рака яичников при отрицательной динамике ультразвуковой картины и усилении васкуляризации в локальной рецидивной опухоли отмечается значительное увеличение содержания гаптоглобина в крови, что является дополнительным маркером в мониторинге рецидивов рака яичников.

Применение комбинации треосульфан+иринотекан в лечении платино-резистентного рака яичников

Е.Ю. Жаркова, Э.А. Жаврид, М.А. Бармотько, О.А. Каленик, Е.В. Суколинская, Н.Б. Ермаков, И.Н. Журавкин

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

e-mail: enuoti@gmail.com

Цель. Оценить эффективность применения треосульфана в сочетании с иринотеканом в качестве терапии платино-резистентного РЯ.

Материалы и методы. В 2014–2015 гг. треосульфан с иринотеканом был применен у 27 пациенток раком яичников в качестве 4±5-й линий лечения: треосульфан 5, 6, 7 г/м² и иринотекан 180 мг/м² в 1-й день. Медиана времени до прогрессирования составила 2,6 мес. С учетом токсичности и эффективности для дальнейшего изучения избрана доза треосульфана 6 г/м². С июля 2015 г. в проспективное исследование включено 34 пациентки с платино-резистентным РЯ: медиана выживаемости до прогрессирования составила у них 3,45 мес. после последнего введения препаратов платины.

Помимо платино-резистентности, дополнительными критериями для включения в исследование являлись: ECOG 0–2 балла, адекватная функция костного мозга, почек и печени. Возраст пациенток колебался от 34 до 72 лет, медиана – 57 лет. В структуре гистологических подтипов опухоли преобладала серозная аденокарцинома – 33 пациентки (97,1%). Химиотерапия по схеме треосульфан с иринотеканом проводилась в качестве второй линии лечения. Треосульфан вводили внутривенно капельно в течение 30 мин. в дозе 6 г/м² с последующим 2-часовым введением иринотекана в дозе 180 мг/м² в 1-й день. Интервал между курсами составил 21 день, всего проведено 158 курсов.

Результаты. К настоящему времени прогрессирование опухолевого процесса зарегистрировано у 30 пациенток (88,2%). Медиана времени до прогрессирования составила 6,02 мес.,

4 пациентки находятся в ремиссии при сроках наблюдения 1, 5, 3, 5 мес. Среди побочных эффектов преобладала гематологическая токсичность, которая выявлена у 20 (61,7%) пациенток: нейтропения – у 20, тромбоцитопения – у 5. В подавляющем большинстве случаев токсичность соответствовало I–II ст. выраженности и только в 1 случае развилась тромбоцитопения III ст. У 2 пациенток развилась диарея II ст. на 4–5-е сутки после курса лечения.

Заключение. Выраженность лечебного эффекта и низкий профиль токсичности комбинации треосульфана с ириноканом свидетельствуют о возможности ее использования у пациенток с платино-резистентным раком яичником.

Пятилетняя выживаемость больных местнораспространенным раком шейки матки в зависимости от применения различных модификаций неoadъювантной химиотерапии

А.П. Меншенина, Т.И. Моисеенко, Е.М. Франциянц, Е.В. Вереникина, Н.Д. Ушакова, М.Л. Адамян, Т.Г. Чалабова, Г.М. Селезнева

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

e-mail: anna.menshenina.00@mail.ru

Цель. Оценить влияние различных модификаций неoadъювантной химиотерапии (НАХТ) на общую пятилетнюю выживаемость (ОВ) больных местнораспространенным раком шейки матки (МРРШМ) с включением в программу лечения плазмафереза (ПА) и неспецифической иммунотерапии.

Материалы и методы. Первым этапом лечения 79 больным МРРШМ T2a–2bN0–1M0 стадий проведены курсы НАХТ по схеме: цисплатин и блеоцин. Первую группу составили 20 больных, которым с целью деблокирования рецепторного аппарата клеток и повышения эффективности ХТ, проведен сеанс ПА, через сутки после которого начинали курс НАХТ. Вторую группу составили больные (n=31), которым проведен сеанс ПА, через сутки после которого начинали курс НАХТ.

Учитывая, что у всех больных, включенных в исследование, РШМ развился на фоне ПВИ 16/18 типов, а также иммуносупрессию у онкологических больных, параллельно с курсом НАПХТ проводили курс неспецифической иммунотерапии препаратом «Аллокин-альфа». Третью группу составили 20 больных, получивших стандартную НАХТ по схеме: цисплатин, блеомицетин.

В случае успешного неoadъювантного этапа лечения и перевода опухоли в резектабельное состояние, вторым этапом выполняли расширенную экстирпацию матки с придатками типа River III с последующей лучевой терапией (ЛТ). При этом у 5 больных второй группы отмечен полный лекарственный патоморфоз опухоли, вследствие чего ЛТ не проводилась. При невозможности выполнения радикального хирургического лечения, больным проводили ЛТ и курсы ХТ.

Результаты. Среди исследуемых групп максимальная ОВ отмечена у больных второй группы, получавших ПА, курсы НАПХТ и иммуномодулятор «Аллокин-альфа». В этой группе ОВ составила 83,5±4,6%, что значительно превышает показатели ОВ в группе больных, пролеченных по стандартной методике (50,6±6,6%). Различия статистически значимы, p=0,0462 (Log-Rank test). При сравнении ОВ у больных первой и третьей групп не удалось достигнуть статически значимых

различий p=0,345 (Log-Rank test). У больных, получавших ПА и курсы НАПХТ, ОВ составила 67,7±8,5%. Важно отметить, что медиана выживаемости у больных третьей группы равна 40 месяцам, тогда как медиана в первой и второй группах не достигнута.

Заключение. Проведение НАХТ в сочетании с ПА и неспецифической иммунотерапией при лечении больных МРРШМ патогенетически оправдано, так как позволяет усиливать действие цитостатиков на опухоль, обладает иммуномодулирующим действием на организм больных и достоверно повышает общую 5-летнюю выживаемость больных.

Значение МР-изображений для определения объемов облучения при внутриполостной ЛТ местнораспространенного РШМ в режиме онлайн с применением методики 3D-планирования

Е.Ю. Ломтева, Ю.Ю. Игнатъева, М.В. Лаврова, Е.А. Комелевич, Т.А. Овсянникова, А.А. Конько, В.В. Оточкин

Место работы: ГБУЗ «Ленинградская областная клиническая больница», Санкт-Петербург

e-mail: juja70@bk.ru

Цель. Изучить значение применения совмещения КТ- и МР-изображений при проведении внутриполостной ЛТ режиме онлайн с применением методики 3D-планирования у больных с местнораспространенным раком шейки матки.

Материалы и методы. Использованы результаты лечения и наблюдения 23 пациенток в период 2016–2018 гг., имеющих гистологически верифицированный диагноз плоскоклеточного рака шейки матки: 1 кл. ст. – 10,5%; 2В кл. ст. – 55%; 3В и С кл. ст. – 34,5%.

Возраст пациенток колебался от 27 до 77 лет. На 1-м этапе проводился курс конформной ДЛТ на линейном ускорителе ч\з открытые поля: РОД = 2 Гр 1 р\д 5 р\нед до СОД = 46 Гр на фоне в \в кап «Цисплатан» 40 мг\м. кв. 1 р\нед до №3–5. В случае сохранения поражения параметриев на СОД=46 Гр, подводился «буст» на параметрий до СОД=50 Гр. На 2-м этапе проводилась ВПЛТ на брахитерапевтическом аппарате «Microselectron HDR», источник Ir 192, HDR (высокая мощность дозы) в режиме онлайн с применением методики 3D-планирования и использованием совмещения МР-изображений для формирования объемов облучения высокого (HR) и промежуточного (IR) рисков.

РОД (HR D90%) = 7 Гр 1 р\д 1 р\нед до №4. СОД (HR D90%) = 28 Гр экв. 40 Гр. Суммарные эквивалентные дозы за весь курс на HR D90% составили 86–91 Гр, на IR 90% 60–62 Гр. Дозы на критические органы (пр. кишка, моч. пузырь, сигм. кишка – 2 см куб.) не превысили уровень толерантных значений согласно рекомендациям GEC ESTRO и МЗ РФ 2017 г. Во время лечения наблюдались лучевые реакции в виде: луч. эпителиита 1–2 ст., луч. ректита 1 ст., луч. цистита 1 ст., луч. эпидермита 1–2 ст. Поздних лучевых повреждений за время наблюдения не выявлено. МРТ выполнялась на томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Т. Использовались стандартные импульсные последовательности, ДВИ и болюсное контрастирование в начале и конце ХЛТ, также непосредственно перед ВПЛТ.

Результаты. В настоящее время у наблюдаемых пациенток не выявлено местного рецидива заболевания и тяжелых поздних лучевых повреждений – на МРТ-изображениях до начала ЛТ во всех случаях (n=23) определялась первичная опухоль с ярким МР-сигналом на ДВИ и с интенсивным неоднородным накоплением контрастного вещества. При наблюдении

в динамике на МРТ во всех случаях отмечалось уменьшение размеров опухоли с появлением фиброза по периферии.

Сохранялось повышение МР-сигнала на ДВИ и интенсивное накопление контрастного вещества от опухоли, отражающее частичный лечебный патоморфоз. При дальнейшем динамическом наблюдении пациенток в 21 случае (n=21; 91%) через 6 месяцев опухоль не дифференцировалась на изображениях. У двух пациенток (n=2; 9%) полный регресс опухоли наблюдался через 12 месяцев после ЛТ.

Заключение. Использование совмещения МР-изображений для формирования объемов облучения в при проведении ВПЛТ в режиме онлайн с применением методики 3D-планирования дает возможность учета индивидуальных анатомических особенностей пациентки и подведения радикальных доз на опухоль с неперевышением толерантных доз на критические органы.

Коррекция посткастрационного синдрома у больных раком шейки матки применением ксенонотерапии

Н.Н. Попова, А.И. Шихлярова, Т.П. Протасова, Ю.Ю. Арапова, А.П. Меньшенина, А.А. Коробов

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

e-mail: protasovatp@yandex.ru

Цель. Тяжесть проявлений посткастрационного синдрома (ПКС) и противопоказания к использованию заместительной гормональной терапии требуют разработки эффективных методик сопроводительной терапии больных раком шейки матки (РШМ) после расширенной пангистерэктомии. Целью работы стала оценка возможности купирования ПКС у больных РШМ применением ксенона, обладающего нейропротекторным и стресслимитирующим действием.

Материалы и методы. Исследование выполнено на 30 пациентках, больных РШМ, в раннем послеоперационном периоде после радикального хирургического лечения: 15 женщин, получивших 5 сеансов КТ в программном экспоненциальном режиме – I-я гр., 15 – II-я (контрольная) гр. Для оценки функционального состояния (ФС) ЦНС больных на этапах лечения исследовали показатели ЭЭГ, электропроводность кожи в репрезентативных аурикулярных точках методом «Биорефер», результаты психологического тестирования. Качество жизни пациенток определяли по характеру интегральных реакций (ИР) организма.

Результаты. На фоне КТ отмечены снижение представленности высокочастотных ритмов ЭЭГ, увеличение мощности альфа-ритма, его замедление и восстановление зональных различий, а также электропунктурные признаки оптимизации ФС гипоталамуса, коры больших полушарий и ЦНС в целом: устойчивость уровня встречаемости состояния функциональной нормы, снижение – гиподисфункции, рост – умеренной гиперфункции соответственно.

Анализ структуры ИР в I-й гр. больных показал увеличение антистрессорной компоненты. Субъективным подтверждением улучшения ФС нервной системы и адаптивного статуса пациенток после КТ стало улучшение общего состояния и настроения, нормализация сна. Во II-й гр., напротив, в послеоперационном периоде увеличивалась доля реакции стресс, отмечены психологические, ЭЭГ- и электропунктурные показатели ухудшения ФС ЦНС.

Заключение. Ксенонотерапия за счет активации стресслимитирующих систем и нормализации центральной регуляции способствует коррекции системных нарушений и улучшению качества жизни у больных РШМ после радикального лечения.

Циторедуктивные операции при раке яичников 3С стадии

А.В. Шелехов^{1,2,3}, В.В. Дворниченко^{1,2,3}, Р.И. Расулов^{1,3}, С.И. Радостев¹, Д.Д. Морилов¹, А.Г. Захаров¹, А.А. Медведников¹, И.В. Ушакова^{1,3}

Место работы: ¹ГБУЗ «Областной диспансер», Иркутск; ²Иркутский государственный медицинский университет, кафедра онкологии и лучевой терапии; ³ГОУ ДПО «Иркутский государственный институт усовершенствования врачей Росздрава», Иркутск

e-mail: avshirkru@yandex.ru

Цель. Внедрение в практику применения циторедуктивных оперативных пособий с методом интраоперационной интраперитонеальной гипертермической химиотерапии (ГИИХ) при раке яичников 3С стадии.

Материалы и методы. В исследование включены пациентки, страдающие раком яичников 3С стадии. Группа клинического сравнения (ГКС) (n=53): первым этапом проводили 3 курса неoadъювантной химиотерапии с последующим оперативным вмешательством в объеме экстирпации матки с придатками, оментэктомии. Период набора – 2013–2018 гг. Основная группа (ОГ) (n=32): циторедуктивное вмешательство, включающее не только экстирпации матки с придатками, оментэктомии, но и удаление части органов, вовлеченных в опухолевый процесс. Период набора – 2016–2018 гг. ОГ подразделялась на основную группу 1 (ОГ 1) – 18 пациенток, подвергшихся только выполнению циторедуктивной хирургии (ЦХ) после 3 курсов неoadъювантной химиотерапии; и на основную группу 2 (ОГ 2) – 14 человек, которым первым этапом выполнялась ЦХ с технологией ГИИХ, затем, спустя 28 дней, – 6 курсов адъювантной химиотерапии. При индексе перитонеального канцероматоза (ИПК) до 14 включительно пациентки распределялись в ОГ 2, где первым этапом выполняли ЦХ. При ИПК более 14 пациенток включали в ОГ 1.

Результаты. При анализе рецидивов заболевания выявлено, что на 1-м году наблюдения в ГКС у 31 пациента зарегистрирован рецидив рака яичников, что составило 58,5% больных от общего числа ГКС, медиана возникновения рецидива составила 6 месяцев. Выживаемость пациенток на 1-м году наблюдения составила 80,5%. В ОГ 1 рецидив заболевания выявлен у 4 пациенток (22,2%), медиана возникновения рецидива составила 7 месяцев, что достоверно отличается от результатов ГКС. Выживаемость на 1-м году наблюдения в ОГ 1 составила 80,9%. В ОГ 2 рецидивов заболевания на момент осмотра не выявлено, выживаемость на 1-й год наблюдения составила 100%. Результаты 1-годовой выживаемости в ГКС и ОГ 1 достоверно не отличаются, в отличие от сравнения ГКС, ОГ 1 и ОГ 2. Процент рецидива заболевания в ГКС, ОГ 1 и ОГ 2 отличаются достоверно.

Заключение. Возможность выполнения полной циторедукции на 1-м этапе комплексного лечения с последующим проведением адъювантной химиотерапии является перспективной тактикой лечения пациенток, страдающих раком яичников 3С стадии.

Врачебные ошибки в диагностике и лечении злокачественных трофобластических опухолей

З.А. Гасанбекова¹, Л.А. Мещерякова², С.А. Алиев³, В.В. Кузнецов², В.П. Козаченко², М.А. Чекалова², Г.В. Молчанов², Н.А. Ветрова², А.И. Карселадзе², Т.И. Захарова², О.М. Мелузова², О.Н. Стрельцова, И.Ю. Давыдова², А.С. Жарова², А.Ф. Масленников², А.А. Мещеряков²

Место работы: ¹ГБУ РД «Научно-клиническое объединение «Дагестанский центр грудной хирургии», Махачкала; ²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» МЗ РФ, Москва; ³ФПО и ППС ДГМУ, кафедра онкологии, Махачкала
e-mail: gasanbekova73@mail.ru

Цель. Провести анализ клинических ошибок у больных злокачественными трофобластическими опухолями (ЗТО) для оптимизации результатов лечения в условиях регионов страны.

Материалы и методы. В основу работы положен ретроспективный анализ клинико-морфологических данных 115 пациенток со злокачественными трофобластическими опухолями. В исследование включены: I группа – 47 пациенток, зарегистрированных и прошедших лечение в гинекологическом отделении республиканского онкологического диспансера (РОД) города Махачкалы в период с 1993 по 2014 г., и II группа – 68 пациенток, подвергшихся нестандартному лечению в других лечебных учреждениях (в различных регионах России) и впоследствии госпитализированных в гинекологическом отделении РОНЦ им. Н. Н. Блохина в период с 1994 по 2014 г. Возраст пациенток варьировал от 16 до 57 лет.

Результаты. Первичное обследование и мониторинг в процессе и после лечения в региональных центрах не осуществлялись стандартно для всех пациенток. Определение титра хорионического гонадотропина осуществлялось еженедельно (в соответствии со стандартом) только в 18% наблюдений, в 11% наблюдений – эпизодически и в 55% наблюдений контроль титра β -ХГ не производился. Подобный подход привел к отсрочке постановки диагноза ЗТО и начала адекватного лечения у 76 (66%) пациенток, у 46 (40%) больных – сроком от 3 месяцев до 2 лет. Ошибки диагностического характера, допущенные врачами региональных клиник, выявлены в 66 (57%) наблюдениях. В 5 (4%) наблюдениях они имели изолированный характер и в 61 (53%) наблюдении сочетались с лечебно-тактическими.

В представленных наблюдениях неверными являлись заключения разных этапов диагностического поиска (анамнестический, инструментальный, морфологический). Ошибки, допущенные при интерпретации основных инструментальных методов исследований, имели место в 41 (36%) наблюдении. Из них рентгенологические ошибки установлены в 11 (10%) наблюдениях. В 27 (25%) наблюдениях, т.е. у каждой четвертой пациентки, оказался ошибочным ультразвуковой диагноз. При анализе высокоточных методов исследований выполненная в 3 наблюдениях МР-томография головного мозга имела ошибочные заключения. На базе патологоанатомического отделения РОНЦ им. Н. Н. Блохина, произведен пересмотр гистологических препаратов 72 (63%) больных, полученных в региональных лабораториях. В результате выявлены грубые морфологические ошибки в 32 (44%) наблюдениях, классифицируемые как гиподиагностика, – 17 (24%) наблюдений, гипердиагностика – в 10 (14%) наблюдениях и в 5 (16%) наблюдениях ЗТО принята за другие морфологические виды злокачественных опухолей. 63 (55%) пациенткам анализируемых групп не проведено полноценного инструментального обследования, что повлекло неверное стадирование заболевания и заниженную оценку риска резистентности опухоли к химиотерапии, следовательно, ошибочную тактику лечения. Наиболее часто встречаются комбинированные ошибки – 53%, включающие оба этапа оказания медицинской помощи больным. Только 8% пациенток из этой группы удалось излечить в региональных центрах. 74% излечены в специализированном учреждении. Обращает внимание, что в этой группе самый высокий уровень летальности – 13%. Судьба 5%

пациенток неизвестна. Результатом неоднократных выскабливаний полости матки, имевших место в 28% наблюдений, явилось появление новых отдаленных метастазов у 50% пациенток. Количество курсов химиотерапии, необходимых для достижения стойкой маркерной ремиссии, возросло в среднем в 2 раза. В 47% наблюдений повторные выскабливания полости матки осложнились профузным кровотечением и/или угрозой перфорации матки, что явилось абсолютным показанием к гистерэктомии. На этапе лечения в региональных центрах хирургическая активность в обеих группах составила 72 (63%) наблюдения. То есть почти 2/3 больных подверглись хирургическому вмешательству, при этом две трети из них – до начала стандартной химиотерапии. Половина пациенток лишились фертильности. Высокая хирургическая активность при ЗТО привела к прогрессированию заболевания в 72% наблюдений (2/3 больных), летальность при этом составила 11%. Резистентность к стандартным режимам ХТ 1-й линии после хирургического вмешательства отмечена в 69% наблюдений.

Ошибки химиотерапии при данном заболевании в региональных центрах составили 96% наблюдений. Нестандартная химиотерапия проводилась в 2 раза чаще, чем стандартная (68 и 32% соответственно). Подобный подход позволил достичь ремиссии только у 32% пациенток в условиях регионов. В 62% наблюдений заболевание прогрессировало, в 6% установлен рецидив заболевания, в результате возникла необходимость лечения в специализированном учреждении. Итогом грубых ошибок химиотерапии в региональных центрах явился летальный исход 11% пациенток. Ошибки, допущенные только на лечебном этапе, составили 43% наблюдений, а частота излечений ЗТО в регионах достигла лишь 51%. 37% больных для спасения жизни потребовалось лечение в специализированном центре.

Летальность в этой группе составила 4%. Судьба еще 4% пациенток неизвестна. Частота излечений в группе больных РОД (I группа) составила 68%, что значительно ниже результатов специализированных трофобластических центров – 98%. Потенциальная и реальная летальность в группе РОД достигла 32%, что в 16 раз выше летальности в специализированном центре (2%). Согласно проведенному анализу II группы на этапе лечения в региональных медицинских центрах в 90% наблюдений заболевание на фоне проводимой терапии прогрессировало, ремиссия достигнута только в 10% наблюдений, которая впоследствии прервана рецидивом заболевания.

Ошибочный подход привел к возникновению катастрофических цифр резистентности опухоли – 87%, что в 7,3 раза выше резистентности при стандартизованном лечении в РОНЦ (резистентность у первичных больных составляет 12%). При выбранной тактике потенциальная летальность во II группе на этапе лечения в региональных клиниках достигает 100%. Для спасения жизни этих пациенток возникла необходимость госпитализации в специализированное по лечению трофобластических опухолей гинекологическое отделение РОНЦ им. Н. Н. Блохина. И лишь колоссальные усилия специалистов РОНЦ позволили вылечить 87% из них.

Заключение. Результаты проведенного исследования дают основание считать, что данное заболевание продолжает оставаться проблемой для всех звеньев практического здравоохранения, нуждается в оптимизации диагностики и лечения в медицинских учреждениях регионов, свидетельствует о необходимости повышения профессиональной подготовки гинекологов и онкологов в разделе ЗТО. Все выше изложенное демонстрирует острую необходимость создания специ-

ализированных трофобластических центров в регионах высокой рождаемости, каким является Республика Дагестан.

Злокачественная струма яичника

Н.В. Северская, А.А. Родичев, А.А. Ильин, Д.Ю. Семин, П.А. Исаев, О.В. Тимохина, И.В. Чеботарева

Место работы: МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Московская область

e-mail: severskn@mrrc.obninsk.ru

Цель. Провести анализ клинического течения и результатов лечения больных со злокачественной струмой яичника.

Материалы и методы. 6 пациенток с раком из тиреоидного эпителия струмы яичника (РЩЖСЯ). Возраст – 27–51 год (медиана – 32 года). У двоих – папиллярный РЩЖСЯ, у двоих – фолликулярный вариант папиллярного РЩЖСЯ, у одной – фолликулярный РЩЖСЯ и у одной – очень высоко дифференцированный фолликулярный РЩЖСЯ. Четверем проведена экстирпация матки с придатками, двум – односторонняя сальпингоофорэктомия. На втором этапе всем больным проведена тиреоидэктомия с последующей радиоiodотерапией (3 – в течение года после гинекологической операции, 3 – через 3 года и более после операции). При отсутствии метастазов проводился однократный курс радиоiodоабляции (2–3 Гбк). Больные с метастазами получили 5–17 курсов радиоiodотерапии (суммарная активность 22–56 Гбк).

Результаты. Частота метастазирования – 67% (4/6), у 2/4 (50%) – с папиллярным РЩЖСЯ и 2/2 (100%) – фолликулярным РЩЖСЯ разной степени дифференцировки. На момент проведения гинекологической операции метастазы выявлены у одной (в малом тазу и в печени). У остальных 3 метастазы обнаружены через 10 мес. – 3 года после операции (у одной – в малом тазу и у двух – множественные метастазы в кости). Частота метастазирования не зависела от объема гинекологической операции (у 3 из 4 – после экстирпации матки с придатками и у 1 из 2 – после органосохранных операций). У 3 из 4 больных с метастазами радиоiodотерапия (РИТ) не была назначена ни сразу после гинекологической операции, ни сразу после выявления метастазов, и больные направлены на РИТ только после многократных операций, химиотерапии и дистанционной лучевой терапии.

Уровень тиреоглобулина (ТГ) после тиреоидэктомии у больных с метастазами был выше 2000 нг/мл, без метастазов – менее 10 нг/мл. На фоне РИТ у всех больных с метастазами отмечена положительная динамика в виде уменьшения размеров и интенсивности накопления ¹³¹I в очагах, снижения уровня ТГ. Полная ремиссия достигнута у 2. Одна – с неполным ответом и снижением ТГ с 2041 до 16,6 нг/мл продолжает лечение, одна – со снижением ТГ с 2013 до 317 нг/мл отказалась от лечения в связи с ухудшением состояния. Период наблюдения 1–15 лет (медиана – 4 года). Одна больная с фолликулярным РЩЖСЯ умерла от прогрессирования через 8 лет после постановки диагноза. Остальные пациентки живы.

Заключение. Высокая частота метастазирования обуславливает необходимость проведения адъювантной РИТ всем больным РЩЖСЯ. Проведение органосохранных операций на яичнике, вероятно, не ухудшает результаты лечения РЩЖСЯ. Лечение РЩЖСЯ должна заниматься мультидисциплинарная команда специалистов, включающая онкогинекологов и специалистов по лечению рака щитовидной железы (эндокринологи, хирурги, радиологи).

Ультраконсервативные операции при серозных пограничных опухолях яичников

И.Ю. Давыдова, В.В. Кузнецов, А.И. Карселадзе, Л.А. Мещерякова, А.С. Жарова

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: davydova06@mail.ru

Цель. Оценка эффективности ультраконсервативных операций у больных серозными пограничными опухолями яичников.

Материалы и методы. Нами детально рассмотрены результаты ультраконсервативных операций, выполненных больным СПОЯ. Ультраконсервативные операции в объеме резекции яичника были выполнены 51 больной. Из них лапароскопический доступ при первой операции применялся у 35 (68,6%) пациенток, резекция яичника открытым доступом выполнена 16 (31,4%) больной. Все эти пациентки были повторно оперированы с профилактической или лечебной целью.

Повторные операции, которые выполнялись больной после лапароскопических резекций яичника, позволили гистологически выявить остаточную опухоль в 25 (71,4%) случаях. Противоположная ситуация наблюдалась при резекциях яичника путем лапаротомии. Из 16 пациенток, которым выполнялась ультраконсервативная операция открытым доступом, у 13 (81,3%) пациенток в резецированном яичнике СПОЯ обнаружено не было. Остаточная опухоль обнаружена всего лишь у 3 (18,7%) больных, причем обращает на себя внимание факт, что повторные операции у данных больных были выполнены не сразу после первой операции, а через 3, 4 и 1,5 года при появлении в яичнике солидно-кистозного компонента при УЗИ.

Таким образом, выполнение ультраконсервативных операций у больных СПОЯ лапароскопическим доступом в 4 раза повышает частоту нерадикальности хирургического вмешательства. УЗИ в большей степени соответствовало результатам гистологического исследования, однако не в 100% случаев. Если яичник был нормальной структуры, то в 78,6% случаев в нем патологии обнаружено не было. Только в 21,4% наблюдений в неизменном при ультразвуковом исследовании яичнике при гистологическом исследовании определялась серозная пограничная опухоль. Если по данным ультразвукового исследования в яичнике определялось солидно-кистозное образование, то в 90,5% случаев при гистологическом исследовании определялась серозная пограничная опухоль, а в 9,5% случаев опухоли не было выявлено, ультразвуковая картина была вызвана кистой желтого тела.

Таким образом, при выявлении УЗИ признаков рецидива СПОЯ в яичнике можно в 90,5% наблюдений ожидать морфологически доказанный рецидив опухоли. УЗИ можно считать важным методом инструментальной диагностики в мониторинге рецидива СПОЯ в яичнике. Сроки от первой до второй операции в большинстве случаев составляли от 2 недель до 4 месяцев (42 больные). Только 9 больным повторные операции выполнялись спустя годы от 1,5 до 4 лет, в среднем через 2,5 года от первой операции. У большинства больных (7) обнаруживались ультразвуковые признаки солидно-кистозных образований яичника. У 6 пациенток в удаленных придатках матки обнаружена СПОЯ, а у 3 больных опухоли обнаружено не было – киста желтого тела и фолликулярная киста были ошибочно трактованы как возможный рецидив заболевания. Одной пациентке через 2 года после первой операции выполнена повторная операция без ультразвуковых признаков рецидива, при гистологическом заключении опухоли обнаружено не было.

Эти данные свидетельствуют об отсутствии экстренности в повторном планировании хирургического вмешательства. Возможен динамический УЗИ-контроль, который позволит отделить истинную кисту от рецидива. Таким образом, резекция яичника лапароскопическим доступом является ультраконсервативным объемом, однако при этом вероятность остаточной опухоли достаточно высока и соответствует 71,4%. Резекция яичника путем лапаротомии, напротив, снижает вероятность остаточной опухоли в яичнике до 18,7%. Интервал от первой до второй операции является важным фактором в выявлении рецидива СПОЯ в яичнике. Интервал от 1 года и более, присутствие ультразвуковых признаков солидно-кистозного образования в резецированном яичнике с большей долей вероятности будет говорить в пользу рецидива в нем. И тем не менее остаточная опухоль и рецидив в яичнике или появление СПОЯ в контрлатеральном яичнике *de novo*) с последующей повторной операцией не влияют на общую выживаемость.

Объем операции не оказывал статистически значимого влияния на выживаемость без прогрессирования ($p=0,379$). При консервативных и ультраконсервативных вмешательствах 5-летняя ВБП составила 98 и 100% соответственно. Возможно ли проведение консервативных и ультраконсервативных операций у больных не только I стадиями СПОЯ? Чтобы ответить на этот вопрос, мы рассмотрели течение заболевания после консервативных операций в зависимости от стадии заболевания. В группе больных, которым выполнялись консервативные операции (185 пациентов) наблюдались не только I стадии заболевания. II стадии СПОЯ (IIB и IIC) были у 15 (8,2%) больных, III стадии – у 31 (16,8%) больной (IIIA и IIIB стадии). Соответственно, в этой группе были пациентки с диссеминацией в малом тазу и даже брюшной полости. Диссеминация в малом тазу наблюдалась у 26 (14,1%) больных, в брюшной полости – у 3 пациенток.

При повторных операциях у 6 больных с диссеминацией в малом тазу наблюдалась регрессия имплантов, химиотерапия данным больным не проводилась. Из тех трех пациенток, у которых наблюдались импланты в брюшной полости, одной была выполнена наряду с аднексэктомией и оментэктомией перитонэктомия, больная наблюдается 4 года, в настоящее время выявлен рецидив в оставшейся части яичника. Другой больной была выполнена двусторонняя аднексэктомия. Остальные больные наблюдаются без повторных операций и без признаков прогрессирования заболевания.

Заключение. Ультраконсервативные операции являются вполне приемлемыми объемами хирургических вмешательств у больных СПОЯ независимо от возраста пациенток. Объем операции не оказывал статистически значимого влияния на выживаемость без прогрессирования ($p=0,379$). При консервативных и ультраконсервативных вмешательствах 5-летняя ВБП составила 98 и 100% соответственно. Остаточная опухоль и рецидив в яичнике (или появление СПОЯ в контрлатеральном яичнике *de novo*) с последующей повторной операцией не влияют на общую выживаемость.

Уровень СА-125 и Не-4 в крови и асцитической жидкости при дифференциальной диагностике асцитических форм рака яичников и абдоминальном туберкулезе

Р.А. Мурашко, Н.В. Порханова, Н.Н. Цаплина, С.В. Мурашко, Е.Б. Ляховец

Место работы: Краевой онкологический диспансер, Краснодар
e-mail: Tkachenkonatali@yandex.ru

Цель. Рак яичников (РЯ) является четвертой по распространенности причиной смерти женщин от злокачественных новообразований во всем мире. Самые высокие уровни заболеваемости выявляются в экономически развитых регионах. Тем не менее симптомы рака яичников не являются специфичными, поскольку связаны с наличием опухолевидных образований в придатках и часто бывают нечеткими и неясными. В этой связи выявление случаев рака яичников происходит на поздних стадиях и достигает 70–75%.

Материалы и методы. Большие надежды на возможность диагностики рака яичников возлагались на маркер СА-125. Концентрация СА-125 в крови выше 65 МЕ/мл считается более достоверным признаком наличия злокачественного новообразования. Подобная интерпретация результатов уровня СА-125 весьма условна и не всегда отражает истинную картину болезни. В настоящее время установлено, что повышение уровня СА-125 характерно не только для опухолевого процесса, повышение его уровня в сыворотке крови выявляется при асцитах туберкулезной этиологии. Отмечается небольшое повышение уровня СА-125 также при раке молочной железы, тела матки, предстательной железы, легких, поджелудочной железы и некоторых опухолях других локализаций. Показано, что при этих состояниях уровень СА-125 в основном колеблется в пределах так называемой «пограничной зоны» и повышается не более 65 МЕ/мл.

Таким образом, СА-125 не является абсолютно специфичным маркером РЯ и не обладает высокой диагностической ценностью. НЕ-4 принадлежит к семейству ингибиторов протеиназ и экспрессируется в нормальном эпителии репродуктивных органов, верхних дыхательных путей и поджелудочной железы. НЕ-4 – кислый гликопротеин с четырьмя дисульфидными связями и молекулярной массой 25 кДа. Повышенная продукция этого белка выявлена при раке яичников и эндометрия, при распространенных формах рака легких. Показано, что чувствительность НЕ-4 при раке яичников составляет 67%. Особую актуальность в последние годы приобретает абдоминальная форма туберкулеза в связи с отсутствием специфических клинических признаков, длительным латентным периодом, трудностью ранней, а при некоторых формах – прижизненной диагностики. Абдоминальный туберкулез – специфическое поражение органов пищеварения, брюшины, лимфатических узлов брыжейки тонкой кишки и забрюшинного пространства.

Клиническая картина абдоминального туберкулеза полиморфна, патогномоничные симптомы и четкие диагностические критерии отсутствуют, поэтому, как правило, он протекает под маской других заболеваний органов брюшной полости и выявляется лишь у небольшой части больных, у большинства же остается не диагностированным. Туберкулезный процесс придатков матки может вызвать воспаление брюшины – асцит. Острое течение его встречается крайне редко, чаще наблюдается выпотной, клиническая картина которого скудна. Анализ крови практически всегда без отклонений от нормы. Распознавание абдоминального туберкулеза из-за нечеткости и полиморфизма клинических признаков сопряжено со значительными трудностями. Отклонение диагноза абдоминального туберкулеза на основании отрицательных результатов туберкулиновых проб и отсутствия патологических теней на обзорной рентгенограмме брюшной полости – довольно распространенная ошибка не только врачей общей практики, но и фтизиатров. Гистологическое исследование биопсийного материала остается ведущим методом диагностики всех форм туберкулеза.

Способы получения материала для патоморфологического исследования различны: при лапаротомии, лапароскопии. Асцит встречается как при болезнях самой брюшины, так и при болезнях других органов и систем. Самыми частыми его причинами являются циррозы печени, метастазы злокачественных опухолей, в том числе абдоминальный туберкулез. Большое диагностическое значение придается и цитологическому исследованию асцитической жидкости. Если в 1 мл асцитической жидкости содержится более 250 лейкоцитов, можно предполагать воспаление брюшины или инфильтрацию ее опухолью. Преобладание нейтрофилов считается характерным для острых бактериальных перитонитов. Цитологическое исследование позволяет в 60–90% случаев диагностировать асцит, вызванный злокачественной опухолью.

Результаты. Нами было обследовано 14 больных абдоминальным туберкулезом с асцитом и 32 больных с асцитной формой рака яичников. Для дифференциальной диагностики дополнительно в асцитической жидкости нами был определен уровень маркера HE-4, при его значении 250 ± 25 пМоль/л диагностирован рак яичников, а при значении $45 \pm 4,8$ пМоль/л – абдоминальный туберкулез. Значения маркера CA-125 в сыворотке крови и в асцитической жидкости и значения HE-4 в сыворотке крови не являются специфичными для проведения дифференциальной диагностики рака яичников и абдоминального туберкулеза. Дополнительно проведено определение содержания HE-4 (пМоль/л) в асцитической жидкости.

Заключение. Данный способ дифференциальной диагностики распространенных формы рака яичников и абдоминального туберкулеза, включающий исследование крови на обнаружение онкомаркеров CA-125 и HE-4, отличающийся тем, что дополнительно в асцитической жидкости определяют уровень маркера HE-4, при его значении 250 ± 25 пМоль/л диагностирован рак яичников, а при значении $45 \pm 4,8$ пМоль/л – абдоминальный туберкулез.

Верификация карциномы яичников по клеточному составу асцитической жидкости

О.Г. Григорук, Е.Э. Пупкова

Место работы: Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Барнаул; ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Барнаул; КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул

e-mail: cytolakod@rambler.ru

Цель. Асцитическая жидкость при карциноме яичников является распространенным осложнением, опухолевый асцит обнаруживается как при первичном обследовании пациенток, так и при рецидиве после радикального лечения. Цель работы – оценить возможности верификации пациенток с карциномой яичников, используя клеточный состав асцитической жидкости. **Материалы и методы.** Оценены результаты диагностики 76 пациенток, пролеченных в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» в течение года с диагнозом «карцинома яичников» с наличием опухолевого асцита. Использовали традиционную и жидкостную методики приготовления цитологических препаратов, окрашивание по Паппенгейму. Применяли иммуноцитохимический метод. Молекулярно-генетические исследования проводили на материале с цитологических препаратов, приготовленных из асцитических жидкостей. Определение мутаций осуществлялось методом аллель-специфичной ПЦР в режиме реального времени.

Результаты. Рак яичника в течение года диагностирован у 96 пациенток, из них наличие опухолевого асцита отмечено у 76 (79%). Серозная карцинома яичника диагностирована у 74 (97%) женщин, у двух (3%) – муцинозная. Анализ исследования позволил 15 (20,0%) пациенток с серозной карциномой определить в группу Low grade и 59 (80,0%) – в группу High grade. Иммуноцитохимические исследования использовали при дифференциальной диагностике метастаза карциномы яичника в брюшной полости с карциномой других локализаций, проведены у 14 пациенток (19%). Значимыми для диагностики были реакции на WT-1, CEAmop-, CK7, CK20-, CDX2-, CA125. Молекулярно-генетические исследования проведены у 32 пациенток с серозной карциномой яичников. По результатам генетического исследования обнаружены мутации у пяти из шести женщин в группе Low grade серозных карцином, в гене KRAS – у четырех (66,7%) женщин, в гене BRAF – у одной (16,7%). Мутации в гене BRCA1 обнаружены в 4 образцах из 26 в группе пациенток High grade карциномой (15,4%).

Заключение. Карцинома яичников с наличием опухолевого асцита составляет, по нашим данным, 79% всех пациенток с данной патологией. Клеточный состав асцитической жидкости является высокоинформативным материалом диагностики. Использование иммуноцитохимических методик позволяет верифицировать карциному яичников, дифференцируя ее с метастазами карцином из других органов. Опухолевые клетки из брюшной полости являются полноценным материалом для молекулярно-генетических исследований, что позволяет установить точный диагноз для выбора персонализированного лечения.

Анализ профиля мутаций в генах BRCA1/2 в российской популяции больных раком яичников с использованием методов NGS и MLPA – промежуточный анализ исследования OVATAR*

А. Тюляндина¹, В. Карасева², О. Ведрова², В. Горбунова¹, Л. Коломиец³, М. Филипенко⁴, И. Демидова⁵, Л. Любченко¹, Е. Имянитов⁶, Н. Чердынцева³, Ю. Моляка⁷, Д. Водлажский⁸, С. Хохлова¹, С. Тюляндин¹, И. Тимофеев⁹, С. Андреев², Т. Кекева¹⁰

¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; ²АстраЗенека Россия, Москва; ³ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск; ⁴Институт химической биологии и фундаментальной медицины, Новосибирск; ⁵Московская городская онкологическая больница №62, п/о Степановское, Московская область; ⁶ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ⁷Клинический онкологический диспансер, Лаборатория молекулярной генетики, Краснодар; ⁸ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ⁹Российское общество клинической онкологии, Москва; ¹⁰Медико-генетический научный центр, Москва

e-mail: atjulandina@mail.ru

Цель. Данное исследование представляет собой первую попытку определить частоту встречаемости герминальных мутаций (gBRCAm) и долю соматических мутаций (sBRCAm) в генах BRCA1/2 у больных раком яичников (РЯ) в РФ при применении методов секвенирования нового поколения (NGS) и мультиплексной лигаза-зависимой амплификации зондов (MLPA). Российская популяция имеет значительную

долю «частых» герминальных мутаций в генах BRCA1/2 с частотой встречаемости более 2% от всех случаев мутаций в генах BRCA.

Материалы и методы. 498 пациентов с первичным серозным и эндометриоидным РЯ были включены в неинтервенционное исследование OVATAR (NCT02122588). Анализ мутаций в геномной ДНК (gDNA) лейкоцитов и первичной опухолевой ткани проводился методом NGS. Анализ крупных перестроек (LGR) в gDNA лейкоцитов проводился методом MLPA.

Результаты. В промежуточном анализе исследовали пары образцов опухолевой ткани и крови от 400 пациентов. Общая частота встречаемости мутаций в генах BRCA1/2 составила 35% (140/400 пациентов), в том числе 29,8% (119/400) – gBRCAm и 5,2% (21/400) – sBRCAm. Представленные изменения были классифицированы как вредные/патогенные в общих базах данных или как «вероятно патогенные» (например, потеря функции). Варианты с неясной клинической значимостью (VUS) не были включены. Частые gBRCAm были обнаружены в 49,3% от всех случаев gBRCAm (69/140). Мутации BRCAm, которые считались редкими, были выявлены в 30,7% (43/140) случаев, включая LGR – в 3,6% (5/140) случаев. Мутации sBRCAm были обнаружены в 15% (21/140) случаев. Ранее считавшаяся частой мутация 6174delT в гене BRCA2 не была обнаружена. Были идентифицированы 4 пациента, являющиеся носителями патогенной герминальной нон-сенс мутации BRCA2 с T5286G: p. Y1762*, которая встречалась в 2,9% случаев среди носителей мутаций BRCAm и потенциально является новой «горячей точкой» в гене BRCA2. Частота встречаемости больших делеций составила 5% от всех мутаций BRCAm и чаще всего встречалась в гене BRCA1.

Выводы. Общая частота встречаемости gBRCAm и sBRCAm в генах BRCA1/2 у российской популяции больных РЯ соответствует глобальным данным, с высоким процентом встречаемости 8 частых мутаций gBRCAm (49,3% от всех выявленных мутаций). Использование метода MLPA было ограничено исследованием крови с выявленной невысокой частотой герминальных LGR. Метод NGS остается методом выбора для редких герминальных и уникальных соматических мутаций и крупных перестроек в генах BRCA1/2.

* OVATAR – OVarian cancer Non-Interventional Study. Treatment hAbits and epidemiology of BRCAm in Russian Federation (Неинтервенционное исследование рака яичников. Предпочтения врачей в отношении лечебных подходов и эпидемиология мутаций генов BRCA в Российской Федерации) NCT02122588

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

Результаты лечения множественной миеломы RVP в первой линии

К.А. Белоусов¹, Т.А. Митина¹, Ю.Ю. Чуксина¹, А.К. Голенков¹, Ю.Б. Черных¹, Е.В. Трифонова¹, Е.В. Катаева¹, Л.Л. Высоцкая¹, С.Г. Захаров¹, Е.Ф. Клинушкина¹, А.Н. Митин²

Место работы: ¹ГБУЗ Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М. Ф. Владимирского, Москва; ²ФГБУ «ГНЦ институт иммунологии» ФМБА России, Москва

e-mail: k_bel88@mail.ru

Цель. Изучение эффективности противоопухолевой программы RVP (леналидомид, бортезомиб, преднизолон)

в качестве терапии 1-й линии у пациентов с множественной миеломой (ММ).

Материалы и методы. Проанализировано 39 пациентов с ММ (15 женщин, 24 мужчины), медиана возраста – 61 год (30–76 лет). У всех пациентов была 3-я стадия заболевания по Salmon-Durie. По варианту изотипа парапротеина у 19 пациентов (48,7%) выявлена миелома Gk, у 8 (20,5%) – Gλ, у 4 (10,2%) – Ak, по одному – Aλ, Dk, по одному пациенту – с парапротеинемией Бенс-Джонс k и Бенс-Джонс λ, два пациента – Dλ, два пациента с несекретирующей ММ. Протеинурия Бенс-Джонса – у 22 пациентов (56%).

Средний уровень плазматических клеток в костном мозге составил 30,4% (0,8–80,0%). У 13 (33,3%) пациентов были плазмцитомы различной локализации (позвоночник, кости черепа, ключица, плевра). У 8 (20,5%) пациентов имела место почечная недостаточность, требующая начала заместительной почечной терапии.

Средний индекс Карновского составил 50%. Все пациенты получали терапию RVP (леналидомид 25 мг 1–14 дни, бортезомиб 1,3 мг п/к 1, 4, 8, 11 дни, преднизолон 60 мг/м², цикл 56 дней) в качестве терапии 1-й линии. Проводилась оценка эффективности через показатели общей выживаемости, показателей объективного ответа, количества полных ремиссий, очень хорошей частичной и частичной ремиссий.

Результаты. Медиана наблюдения составила 14 мес., медиана общей выживаемости не была достигнута. Показатель объективного ответа достигнут у 29 пациентов (74,3%), полных ремиссий – у 4 (10,2%), очень хороших частичных ремиссий – 6 (15,3%), частичных ремиссий – 19 (48,7%). У двух пациентов удалось купировать почечную недостаточность. Случаев гематологической и негематологической токсичности 3–4 ст. в рамках исследования отмечено не было.

Заключение. Противоопухолевая программа RVP показала высокую эффективность в качестве терапии 1-й линии в неселективной группе пациентов, в том числе с осложненным течением ММ. Эффективность данной схемы лечения сравнима с современными стандартными программами полихимиотерапии.

Развитие прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии у пациентки с В-клеточной лимфомой, неклассифицированной, с промежуточными чертами между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина

Н.А. Тренина, В.И. Куракин, Г.Б. Стаценко

Место работы: БУЗ Омской области «Клинический онкологический диспансер», Омск

e-mail: natali305@mail.ru

Цель. Описать клинический случай развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии у пациентки с В-клеточной лимфомой, неклассифицированной, с промежуточными чертами между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина на фоне комбинированной терапии (ПХТ ритуксимаб брентуксимаб ведотин).

Материалы и методы. Клиническое наблюдение.

Результаты. Пациентка Ф., 1997 г.р., в 2015 г. диагностирована диффузная В-крупноклеточная лимфома, анапластический вариант (CD20, CD30), стадия II с поражением шейно-надключичных л/у, л/у средостения. С марта по август

2015 г. получала программную химиотерапию по протоколу NHL-BEM-95 с достижением полного метаболического ответа (по данным ПЭТ 2 балла по Deauville). В октябре по данным инструментального обследования (МСКТ): отрицательная динамика в виде значительного увеличения размеров объемного образования, лимфаденопатии, констатирован ранний рецидив. В связи с явлениями прогрессии заболевания проведен курс лучевой терапии на область средостения без динамики. В октябре 2016 г., по данным контрольного обследования, сохраняется объемное образование средостения, появление образований в обоих легких, лимфаденопатия средостения, без поражения костного мозга.

Проведено 6 курсов ПХТ по протоколу R-CHOP. По данным ПЭТ-КТ: признаки метаболической активности в инфильтративных лимфоидных образованиях средостения с вовлечением в процесс передней грудной стенки, плевры и правого купола диафрагмы, легких, над- и подключичных лимфоузлах (SUV max 7,74). Результаты гистологического исследования пересмотрены в референс лаборатории (г. Москва), диагностирована В-клеточная лимфома, неклассифицированная, с промежуточными чертами между диффузной крупноклеточной В-клеточной лимфомой и классической лимфомой Ходжкина (CD30, CD20, высокий Ki67). Первый цикл терапии DHAP В R осложнился развитием тяжелой миелосупрессии, выраженной энцефалопатии с судорожным синдромом. В связи с развитием вышеуказанных осложнений было принято решение продолжить терапию брентуксимабом ведотином в сочетании с ритуксимабом (BV R).

Пациентке проведено 5 циклов терапии (август – декабрь 2017 г.), по данным контрольного ПЭТ-КТ: картина лимфоидного конгломерата средостения со слабым повышением метаболической активности (SUV max 2,43), диффузный гиперметаболизм в костях скелета (SUV 3,49), возможно реакция на лечение. С января 2018 г. – ухудшение соматического состояния в виде психической лабильности, плаксивости, атаксии, выраженной мышечной слабости, появление кашля, фебрильной лихорадки. Пациентка консультирована неврологом, диагноз энцефалопатия 3-й степени, смешанного генеза (токсическая, сосудистая). По данным осмотра врачом инфекционистом признаков активации цитомегаловирусной инфекции, вируса простого герпеса, вируса Эпштейн-Бара не выявлено. Терапия брентуксимабом ведотином и ритуксимабом прекращена, проводилась посиндромная терапия. С февраля – ухудшение самочувствия в виде нарастания неврологической симптоматики, явления двусторонней полисегментарной пневмонии, ДН 0.

По результатам контрольного исследования головного мозга (МСКТ) патологических изменений не выявлено, в ликворе без отклонений. Консультирована неврологом: миастения, рекомендована терапия нейромидином в сочетании с глюкокортикостероидами. Осмотрена психологом: галлюциноз. В марте 2018 г. – судорожный синдром. По результатам МРТ головного мозга от 9 марта 2018 г.: в субкортикальном белом веществе головного мозга многочисленные гиперинтенсивные по T2ВИ и в импульсной последовательности Flair очаги диаметром до 7 мм, вдоль желудочков выражены участки лейкоареоза, что свидетельствует о дисциркуляторных и атрофических изменениях головного мозга. 17 марта 2018 г. пациентка погибла в результате нарастающей неврологической симптоматики.

Учитывая подострое начало, неуклонное прогрессирование, наличие кортикальных симптомов, поведенческих и нейропсихологических нарушений, явлений мозжечковой симптоматики, признаки МРТ посмертно диагностирован

возможный диагноз «прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия». Определенный диагноз ПМЛ не представляется возможным диагностировать в виду недоступности исследования спинномозговой жидкости на носительство/активацию вируса Джона Каннингема (JC-вирус).

Заключение. Данный клинический пример демонстрирует развитие редкого тяжелого прогрессирующего заболевания ЦНС, возникающего вследствие реактивации полиомавируса (JC-вируса) при иммунодефицитных состояниях, которые развиваются на фоне специфической терапии лимфом. По мере накопления информации об этом заболевании стало понятно, что «оно, оставаясь редким, является непредсказуемым, часто фатальным, а эффективные методы лечения отсутствуют». Ранняя диагностика и своевременное прекращение лечения препаратом, «подозрительным» в отношении ПМЛ, являются факторами, в наибольшей степени влияющими на прогноз.

Особенности периферического звена эритрона у больных со злокачественными лимфомами, сочетанными с парвовирусной инфекцией

О. И. Кит, Н. К. Гуськова, Т. А. Зыкова, И. Б. Лысенко, А. А. Маслов, Е. А. Шемякова, С. В. Абакумова

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

e-mail: tatiana2904@yandex.ru

Цель. Анализ изменений показателей периферического звена эритрона при химиотерапии (ХТ) лимфом, сочетанных с инфекцией, вызванной парвовирусом В 19 (ПВ В19).

Материалы и методы. В исследование включены 17 больных лимфомами, средний возраст $48,7 \pm 4,3$ лет. Все больные получали ХТ в соответствии с иммунофенотипом опухоли. До ХТ выполнено определение ДНК ПВ В19 в плазме периферической крови и костном мозге (qPCR. Rotor-Gene, Qiagen), IgM и IgG к ПВ В19 в сыворотке крови (ИФА). До и после ХТ оценены параметры периферического звена эритрона – RBC, HGB, MCW, MCH, MCHC, RDW, PLT, ретикулоцитарные – RET (#) и параметры, характеризующие степень зрелости ретикулоцитов IRF, LFR, MFR, HFR (%), миелограмма (Sysmex XE 21, Япония).

Результаты. IgG к ПВ В19 имели 82,5% больных; средний уровень $123,4 \pm 14,6$ Ед/мл. У 11,8% больных обнаружены маркеры острой инфекции (IgM) в пределах показателей «серой зоны». ДНК ПВ В19 определена у 23,5% больных, в том числе у 11,7% – в костном мозге и в крови, еще у 11,7% – только в костном мозге. Вирусная нагрузка значительно варьировала в костном мозге от 1435 до 79573 МЕ/мл, в крови от 2 до 349 МЕ/мл.

Анализ показателей периферического звена эритрона выявил, что количество RBC у всех больных в исходе находилось в пределах референтных величин с тенденцией к снижению в группе с ПВИ ($4,01 \pm 0,06 \times 10^{12}/L$ и $4,57 \pm 0,08 \times 10^{12}/L$), пониженный уровень HGB до лечения ($112 \pm 1,26$ г/л и $116 \pm 1,26$ г/л) со снижением HGB в 1,5 раза после ХТ ($p < 0,05$). Значения индексов MCV, MCH и MCHC были снижены и варьировали в пределах 78,6–84,8 fl, 24,9–29,0 pg и 314–330 г/л, при значениях в группе без ПВИ 89,7–91,3 fl, 29,5–29,8 pg и 324–337 г/л соответственно. То есть отмечалась гипохромная микроцитарная анемия.

Результаты сопоставимы с данными миелограмм у больных с ПВ В19 до лечения: сужение эритроидного ростка цветет-

ворения до 6,0% за счет молодых форм эритрокариоцитов: эритробласты и проэритроциты отсутствуют, ИСЭ выше 1. При оценке ретикулоцитарных параметров не выявлено ожидаемого подъема RET, как быстро обновляющейся популяции ни до, ни после лечения. Количество RET до лечения $38,3 \pm 3,44 \times 109/L$, после – $10,6 \pm 2,7 \times 109/L$ и ниже значений в группе без ПВИ соответственно в 1,8 и 3,8 раз ($p < 0,001$). Угнетение эритропоэза в группе с ПВ В19 проявлялось также сужением фракции незрелых ретикулоцитов – IRF, прежде всего MFR и HFR (%), значения которых до лечения составили $10,6 \pm 2,23\%$, $9,5 \pm 1,54\%$ и $1,1 \pm 0,022\%$, что ниже контрольных в 1,6, 1,3 и 3,6 раз, соответственно.

Заключение. Среди ключевых факторов, определяющих особенности лечения злокачественных лимфом, отягощенных ПВИ, занимают изменения периферического звена эритрона и прежде всего, ретикулоцитарного. Гематологические изменения регистрируются в более ранние сроки в сравнении с группой больных без ПВИ и носят более серьезный характер, что может потребовать дополнительной коррекции лечения.

Первый опыт клинического применения однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc -1-Тео-D-глюкозой для диагностики и стадирования злокачественных лимфом

В.И. Чернов, Е.А. Дудникова, В.Е. Гольдберг, Р.В. Зельчан, Т.Л. Кравчук, А.В. Данилова, А.А. Медведева, И.Г. Синилкин, О.Д. Брагина, А.В. Гольдберг

Место работы: ФГБНУ «Томский национальный медицинский исследовательский центр РАН», Научно-исследовательский институт онкологии, Томск

e-mail: ekaterina.dudnikova@list.ru

Цель. Основной целью проводимого исследования являлась оценка возможности применения однофотонной эмиссионной компьютерной томографии (ОФЭКТ) с новым отечественным радиофармпрепаратом (РФП) ^{99m}Tc -1-тео-D-глюкоза (^{99m}Tc -ТГ) в диагностике и стадировании лимфо-пролиферативных заболеваний.

Материалы и методы. Исследование было проведено 15 пациентам (средний возраст 50,7 $\pm$ 18,3) с впервые диагностированными злокачественными лимфомами. Сцинтиграфическое исследование проводили на гамма-камере Е. САМ 180 фирмы «Siemens» (Германия) через 4 часа после введения РФП в дозе 500 МБк.

Результаты. По результатам ОФЭКТ патологическое включение ^{99m}Tc -ТГ в лимфатических узлах наблюдалось у 14 (93%) из 15 пациентов. В одном случае не удалось визуализировать определяемый при помощи компьютерной томографии (КТ) единичный, увеличенный поднижнечелюстной лимфатический узел. Этот ложноотрицательный результат исследования, наиболее вероятно, связан с физиологичным усилением аккумуляции ^{99m}Tc -ТГ в орофарингеальной области. Наиболее часто патологическое накопление РФП определялось в аксиллярных, над- и подключичных, а также шейных лимфатических узлах. Затруднения, связанные с высокой фоновой активностью крови, отмечались при визуализации паратрахиальных, парааортальных и паракардиальных лимфатических узлов.

Экстралимфатические гиперметаболические участки с помощью ОФЭКТ с ^{99m}Tc -ТГ определялись у 7 (78%) из 9 пациентов с ранее диагностированным экстранадальным поражением. Кроме того, у одной пациентки по данным

ОФЭКТ был выявлен гиперметаболический очаг в легком, не определявшийся по результатам КТ. В исследуемой группе пациентов по данным КТ и ОФЭКТ с ^{99m}Tc -ТГ наличие поражения костного мозга наблюдалось в одном случае. Следует отметить, что сцинтиграфическое исследование позволило выявить гиперметаболические очаги в лопатке у пациента с интактной по результатам КТ костной тканью.

Заключение. Учитывая результаты исследования, можно рекомендовать использование ОФЭКТ с ^{99m}Tc -ТГ в качестве дополнительного диагностического метода обследования пациентов со злокачественными лимфомами для стадирования заболевания.

Оценка токсичности ниволумаба при лечении лимфомы Ходжкина. Опыт применения

Ю.П. Мартынова, А.С. Шатохина, Е.Р. Ефимова

Место работы: ГБУЗ КОД №1, Краснодар

e-mail: marty79@mail.ru

Цель. Оценка токсичности ниволумаба.

Материалы и методы. Проанализированы ответ на терапию и переносимость лечения в условиях дневного стационара ниволумабом у пациентки с химиорезистентной формой лимфомы Ходжкина, с помощью оценки клинических данных, результатов ПЭТ/КТ, мониторинга общего анализа крови, биохимических показателей крови.

Результаты. Лечение лимфомы Ходжкина – одна из больших историй успеха в лечении злокачественных новообразований. Прорывы в лучевой терапии и химиотерапии позволяют полностью излечивать данное заболевание в большинстве случаев. В последние годы в лечении лимфомы Ходжкина появились новые препараты, которые позволяют увеличить выживаемость у пациентов, которые были ранее резистентны к проводимой химиотерапии. К таким препаратам относятся: брентуксимаб ведотин, ниволумаб. В ГБУЗ КОД №1 препаратом ниволумаб пролечена пациентка 1981 г.р. с химиорезистентной формой течения заболевания (лимфома Ходжкина, нодулярный склероз) IVB ст. Проведено комбинированное лечение: 6 курсов ПХТ по схеме BEACOPP, далее лучевая терапия на лимфоузлы средостения и парааортальные лимфоузлы, селезенку. Далее в связи с прогрессированием заболевания проведено: ПХТ по схемам DHAP, IGECV. По результатам обследований отрицательная динамика.

Пациентка переведена на монотерапию прокарбазином, винбластином в течение 1,5 лет. С 25.04.16. пациентке начато лечение ниволумабом в дозе 3 мг/кг каждые 2 недели. По результатам ПЭТ/КТ после 6 введений ниволумаба достигнут частичный регресс опухоли. Клинически: уменьшение лимфоузлов, уменьшение болевого синдрома в костной системе. После 11 введений ниволумаба достигнут частичный ПЭТ-позитивный регресс. В связи с выраженным клиническим эффектом на фоне терапии, было рекомендовано продолжение терапии ингибиторами PD-1. Проведено 24 введения ниволумаба. Прогрессирование процесса в феврале 2018 г.: на ПЭТ/КТ по сравнению с предыдущим исследованием определяются новые, ранее не визуализированные метаболически активные области. Продолжено лечение с 27.02.18 введение ниволумаба в прежней дозе в амбулаторных условиях.

Заключение. За время проведения терапии проводился мониторинг показателей биохимического состава крови, общего анализа крови: цитопенические осложнения отсутствовали, основные показатели функций почек и печени не претерпевали существенных изменений. На примере предоставленного

клинического случая можно убедиться в хорошей переносимости препарата ниволумаб, в возможности применения его в амбулаторных условиях. Ниволумаб обладает значительной терапевтической активностью и приемлемым профилем безопасности у значительно предлеченных больных с рецидивирующей или резистентной лимфомой Ходжкина

МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ

Характеристика локального иммунитета у больных меланомой кожи

Е. Ю. Златник, С. С. Кочуев, В. В. Позднякова, Е. С. Бондаренко, Ю. В. Пржедецкий, Е. И. Золотарева, В. Ю. Пржедецкая, О. Г. Шульгина

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

e-mail: kochui87@yandex.ru

Цель. Изучение иммунологического микроокружения меланомы кожи (МК).

Материалы и методы. Изучали фрагменты ткани опухоли и перитуморальной зоны (ПЗ) 56 пациентов с МК (34 женщины и 22 мужчины в возрасте 29–86 лет). По морфологической форме преобладала узловая МК с толщиной от 0,5 до 20 мм по Бреслоу и II-V уровнем инвазии по Кларку. Все случаи заболевания были первичными, неoadъювантного лечения не проводилось.

Больным было выполнено хирургическое лечение. Для сравнения брали образцы кожи 18 здоровых лиц, подвергшихся эстетическим операциям с удалением кожи. В гомогенатах тканевых образцов свежего послеоперационного материала на проточном цитометре FACSCantoII (BD) изучали процентный состав T-, B-, NK-клеток (CD45, CD3, CD3 CD4, CD3 CD8, CD19, CD16/56, CD4 CD25 CD127dim).

Содержание цитокинов TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8, IL-10, IFN- α , IFN- γ в гомогенатах тканевых образцов определяли методом ИФА, результаты, полученные в пг/мл, пересчитывали на 1 г белка. Статистическую обработку данных выполняли с помощью параметрических и непараметрических методов (t-критерий Стьюдента, критерий Уилкоксона, метод непрямых разностей).

Результаты. В образцах кожи здоровых лиц количество T-лимфоцитов составляет от 15,8 до 86,5% (51,9 $\pm$ 7,1%) от общего содержания CD45 клеток, а их содержание в ткани меланомы и ПЗ было статистически значимо выше (87,0 $\pm$ 2,2 и 82,4 $\pm$ 2,2% соответственно, $p < 0,05$). Лимфоциты остальных субпопуляций выявлялись не во всех образцах нормальной кожи, среди них чаще других обнаруживались CD16/56 клетки (в половине проб в количестве 14,3 $\pm$ 0,4%, что статистически значимо выше, чем в опухоли (6,8 $\pm$ 1,7%, $p < 0,05$), и соответствует уровню в ПЗ (13,5 $\pm$ 2,4%).

По сравнению с тканью опухоли ПЗ содержала меньше CD3 и CD3 CD8 лимфоцитов (24,3 $\pm$ 2,3 и 42,0 $\pm$ 2,8% соответственно), а также T-regs (9,6 $\pm$ 2,0 и 17,3 $\pm$ 1,6% соответственно) на фоне более высокого уровня CD3 CD4 клеток. При сравнении цитокинового микроокружения МК с показателями нормальной кожи получен ряд статистически значимых различий: более высокое содержание IL-8 (63,6 $\pm$ 12,1 против 12,1 $\pm$ 5,1 пг/мл/г) и более низкое IL-2 (2,5 $\pm$ 0,4 против 16,1 $\pm$ 4,9 пг/мл/г), IFN- α (0,7 $\pm$ 0,1 против 10,4 $\pm$ 4,4 пг/мл/г)

и IFN- γ (10,6 $\pm$ 2,7 против 53,8 $\pm$ 12,9 пг/мл/г); подобные различия выявлены и в ткани ПЗ.

Заключение. Иммунологическое микроокружение МК характеризуется лимфоцитарным и цитокиновым дисбалансом по сравнению с нормальной кожей, частично распространяющимся и на ПЗ.

Исследование метода автофлуоресцентной спектроскопии в ближней инфракрасной области для диагностики новообразований кожи

С. В. Козлов¹, В. П. Захаров², О. И. Каганов¹, А. А. Морятов¹, А. Е. Орлов³, Д. А. Кассиров¹, И. А. Братченко², Д. Н. Артемьев², А. А. Андреева¹

Место работы: ¹ФГОУ ВПО СамГМУ Минздрава России, Самара; ²ФГОУ ВПО Самарский университет, Самара; ³ГБУЗ СОКОД, Самара

e-mail: ata78@mail.ru

Цель. Изучение эффективности анализа флуоресценции биологической ткани (АФ) в ближнем инфракрасном диапазоне при проведении спектроскопии комбинационного рассеяния (СКР).

Материалы и методы. Учитывая, что интенсивность АФ определяется индивидуальным фенотипом кожи, проанализированы нормализованные спектры АФ полученные путем регистрации АФ в области новообразования и участка здоровой кожи, в исследовании приняли участие 88 пациентов.

В диапазоне 870–920 нм спектральная плотность интенсивности АФ линейно спадает с ростом длины волны, а наибольшие изменения в спектре АФ наблюдались в диапазоне 810–870 нм. Для анализа экспериментальных данных в указанном диапазоне была проведена аппроксимация спектральной интенсивности АФ экспоненциальной функцией.

Результаты, полученные в ходе проведенного экспериментального исследования, показывают возможность использования формы спектра АФ в ближней инфракрасной области для диагностики. Важным достоинством данного метода является его инвариантность относительно размеров опухоли и высокая скорость анализа информации.

Результаты. Наилучшие результаты диагностики меланомы достигаются при использовании комплексных критериев формы, выделенных при аппроксимации спектра автофлуоресценции экспоненциальной функцией. Точность диагностики меланомы достигает 88,4% для *ex vivo* исследований, 86,2% – для *in vivo* исследований.

Заключение. Предлагаемая методика демонстрирует высокий уровень эффективности и безопасности в проведении исследований, лишена субъективных элементов и может послужить для разработки автоматических диагностических приборов.

Сравнительная характеристика ангиогенеза доброкачественных и злокачественных меланоцитарных новообразований кожи

В. В. Позднякова, Н. А. Максимова, И. А. Новикова, Е. П. Ульянова

Место работы: ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ, Ростов-на-Дону
e-mail: katitako@gmail.com

Цель. Исследовать уровень микрососудистой плотности и экспрессии васкуло-эндотелиального фактора в тканях

доброкачественных и злокачественных меланоцитарных новообразований кожи.

Материалы и методы. В исследование включены 60 пациентов в возрасте от 21 до 49 лет с меланоцитарными новообразованиями кожи (30 больных меланомой (T1-3N0-1M0) и 30 – с невусами, включая 15 человек с диспластическими невусами). Иммуногистохимически оценивали экспрессию маркера плотности сосудов CD31, а также васкуло-эндотелиального фактора роста VEGF.

Результаты. Уровень CD31 в группе с меланомой в 70% (21 из 30 пациентов) составил от 12 до 18 сосудов в одном поле зрения и в 30% (9 из 30) – от 8 до 12 сосудов. В группе с доброкачественными меланоцитарными новообразованиями в 80% (24 случая из 30) подсчитывалось не более 3 и в 20% (6 из 30) разброс был неоднородный – от 4 до 8 в одном поле зрения, который отмечался в группе пациентов с диспластическими невусами. Среднее количество сосудов в целом по группе доброкачественных образований составило $3,8 \pm 0,9$, что достоверно значимо ниже внутриопухолевой микрососудистой плотности в группе больных с меланомой ($p \leq 0,05$). Среднее количество сосудов микроциркуляторного русла в поле зрения при меланоме, диспластическом невусе и невусах составило $14,0 \pm 1,3$, $4,7 \pm 0,4$ и $2,8 \pm 0,3$ соответственно ($p \leq 0,05$).

Экспрессия VEGF была выявлена в группе больных с меланомой в 63,3% случаев (19 из 30), в группе с доброкачественными меланоцитарными новообразованиями в 50% (15 из 30), где на долю диспластических невусов приходилось 78,8% (7 из 9) и 38,1% (8 из 21) на долю невусов. Отсутствие экспрессии VEGF в группе с меланомой наблюдалось в 36,7% (11 из 30), тогда как в группе с доброкачественными меланоцитарными новообразованиями – в 50% (15 из 30). Внутри данной группы отсутствие экспрессии было следующим: у пациентов с невусами – 62% (13 случаев из 21) и диспластическими невусами – 22,2% (2 из 9). Средние значения экспрессии VEGF в целом по группе доброкачественных образований составили $26,5 \pm 2,9$. Наибольшая экспрессия VEGF наблюдалась в клетках меланомы – $32,5 \pm 2,9$ по сравнению с диспластическими невусами – $29,3 \pm 2,9$ и невусами – $23,6 \pm 2,1$ %. Разброс окрашенных клеток антителами к VEGF и в меланомах, и в диспластических невусах, и в невусах был очень неоднородным и отмечался от менее 5% и до 50%. Разница значений статистически достоверна ($p \leq 0,05$) оказалась только между группами пациентов с меланомой и невусами.

Заключение. Отмечено увеличение количества сосудов в поле зрения в группе с меланомой в 3 раза в сравнении с диспластическими невусами и в 5 раз в сравнении с невусами, а также повышение экспрессии VEGF в 1,4 раза сравнении с невусами ($p \leq 0,05$). Достоверной разницы в экспрессии VEGF между меланомой и диспластическими невусами выявлено не было.

Итоги мероприятий по ранней диагностике меланомы кожи врачами-онкологами в Краснодарском крае

С.В. Шаров, Л.Г. Тесленко

Место работы: ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» министерства здравоохранения Краснодарского края, Краснодар
e-mail: dr_sch@mail.ru

Цель. Провести анализ результатов работы специалистов Клинического онкологического диспансера №1 (КОД) в вопросах ранней диагностики меланомы кожи (МК) в Краснодарском крае.

Материалы и методы. Сотрудниками КОД с 2007 г. по настоящее время активно осуществляются профилактические мероприятия, направленные на раннюю диагностику МК: с 2007 г. ежегодное участие в акции «Евромеланома», с 2008 по 2012 г. – в Днях здоровья, с 2011 по 2016 г. – выезды специалистов в районы края в рамках акции «Онкопатруль», с 2017 г. – выезды согласно проекту «Кубань против рака».

Результаты. В рамках всех Дней диагностики опухолей кожи «Евромеланома» проконсультировано 5 139 жителей, выявлено 16 человек с МК. Итоги проведения акции «Онкопатруль» – обследовано врачами дерматоонкологами 53 581 жителей, из них МК выявлена в 109 случаях. В рамках проекта «Кубань против рака» проконсультировано 2 569 человек, выявлено 7 МК. Кроме этого, специалистами КОД разработаны и представлены на сайте учреждения образовательные семинары, вебинары по МК для врачей первичного звена с целью выработки у них онконастороженности и повышения уровня знаний в вопросах раннего выявления МК. В результате всех мероприятий процент выявления МК в ранних стадиях составил 93,2%. Рассматривая показатели распространенности МК в крае в динамике с 2010 по 2017 г., отмечается рост заболеваемости МК на 28,2% (с 8,9 до 9,9 на 100 тыс.), снижение смертности вследствие МК на 2,4% (с 2,7 до 2,4 на 100 тыс.), уменьшение одногодичной летальности на 40,4% (с 14,6% до 6,5%), рост 5-летней выживаемости на 34,7% (с 41,3% до 57,8%), увеличение выявляемости МК на ранних стадиях на 13,8% (с 76,9% до 87,5%), уменьшение запущенности в III-IV стадиях на 45,4% (с 22,9% до 12,5%) ($p < 0,05$).

Заключение. Разработанная организационная форма мероприятий по ранней диагностике МК врачами-онкологами демонстрирует свою результативность и позволяет достоверно улучшить процент ранней выявляемости МК среди населения, что приводит к увеличению выживаемости и снижению смертности. Дальнейшее развитие ранней диагностики МК планируется реализовывать за счет проведения массовой профилактической работы, внедрения эффективных скрининговых программ с привлечением врачей общей лечебной сети после прохождения специализированного обучающего курса по дерматоонкологии.

Динамика регуляторов плазминогена в коже самок мышей при меланоме, развивающейся на фоне хронической нейрогенной боли

В.А. Бандовкина¹, Е.М. Франциянц¹, И.М. Котиева², И.В. Каплиева¹, Л.С. Козлова¹, Л.К. Трепиха¹, Ю.А. Погорелова¹, О.И. Кум¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ²Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону
e-mail: super.gortop@ya.ru

Цель. Определение регуляторов плазминогена в ткани меланомы кожи и участков кожи, не связанных с опухолью, мышей-самок в динамике роста экспериментальной меланомы, воспроизведенной на фоне хронической нейрогенной боли.

Материалы и методы. Меланома B16/F10 воспроизведена на фоне модели хронической нейрогенной боли на самках мышей C57BL/6. Животные: основная группа – 28 мышей, которым меланому B16/F10 воспроизводили после создания модели хронической боли, и контрольная группа – 7 мышей с воспроизведенной моделью хронической нейрогенной боли

без перевивки опухоли (контроль). Группа сравнения (стандартная модель меланомы): 22 мыши с перевивкой меланомы B16/F10 в тех же дозе и объеме, что и в основной группе, но без воспроизведения хронической боли. Норма: данные исследования кожи 7 самок интактных мышей. При стандартной перевивке опухоль появляется в 100% случаев, быстро растет и на 12–16 сутки метастазирует в легкие (60–90%), реже – в печень и селезенку. Методами ИФА на стандартных тест-системах определяли содержание плазмينا, связанного с α -2-антиплазмином (РАР), урокиназного (pro-uPA и uPA) и тканевого (pro-tPA и tPA) активаторов плазминогена, рецептор uPA (uPAR), серпин-1 (PAI-1). Статистика: программа Statistica 10.

Результаты. При хронизации нейрогенного болевого синдрома (2 недели) установлены значимые изменения компонентов фибринолиза в коже самок мышей. После перевивки меланомы (1–3 недели), в коже и опухоли найдены: достоверно более высокое содержание РАР, рецептора uPAR ($p<0,01$), достоверно пониженное содержание pro-uPA и uPA, pro-tPA и tPA, PAI-1 ($p<0,01$), относительно данных группы сравнения. Относительно контрольной группы с болью, прирост uPA в опухоли и коже в 1–3 недели после перевивки был выше, чем у мышей с традиционной меланомой, сравниваемой с нормой. На фоне хронической боли перевивная меланома B16/F10 развивалась быстрее: опухоли появлялись раньше (через 1 неделю после перевивки), имели двухфазный рост, 100% синхронное метастазирование (на 1 неделе), помимо традиционных мишеней (легких, печени, реже – селезенки), в нетрадиционные органы – сердце и матку. У мышей группы сравнения опухоли появлялись через 2 недели, метастазы регистрировались только через 4 недели (96,3% в легкое, позже – еще 14,8% в печень и селезенку). Сроки жизни животных с меланомой на фоне хронической нейрогенной боли сокращались: средняя продолжительность жизни для мышей основной группы составляла $19,17 \pm 1,35$ дней, мышей группы сравнения – $30,25 \pm 1,67$ дня.

Заключение. Результаты определения состояния тканевого фибринолиза в коже и опухоли самок мышей C57BL/6 свидетельствуют о том, что, при росте меланомы B16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли, плазмин, tPA, uPA, uPAR и PAI-1 играют ведущую роль в ее быстром росте и повышении злокачественности. Роль PAI-1 в этом случае может заключаться в индукции мигрирующего фенотипа злокачественных клеток.

Ангиогенез в интактной и патологически измененной коже при меланоме B16/F10 на фоне хронической боли регулируется EGFR

Ю.А. Погорелова¹, Е.М. Франциянц¹, И.М. Котиева², И.В. Каплиева¹, Л.К. Трепятаки¹, В.А. Бандовкина¹, Л.С. Козлова¹, И.С. Таварян¹, Л.Я. Розенко¹, О.И. Кит¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ²Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону
e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Изучение механизмов активации ангиогенеза в ткани опухоли и интактной коже мышей-самок, в динамике роста меланомы B16/F10, воспроизведенной на фоне хронической нейрогенной боли.

Материалы и методы. Работа выполнена на 64 мышах-самках C57BL/6, меланома B16/F10 воспроизведена на фоне

модели хронической нейрогенной боли. Постановка эксперимента по перевивке меланомы на фоне хронической нейрогенной боли осуществлялась в соответствии с требованиями «Международных рекомендаций по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» и приказом Минздрава РФ № 267. Манипуляции с животными производили в боксе. Инструменты, посуду, руки дезинфицировали общепринятым способом. Животному вводили ксила-зоветиловый наркоз: за 10 минут до основного наркоза, с целью премедикации, животному внутримышечно вводили ксилазин (препарат Ксила) в дозе 0,05 мл/кг массы тела (по инструкции), затем – Зоветил-50 в дозе 10 мг/100 г массы тела; в стерильных условиях выделяли седалищный нерв, накладывали на него лигатуру, ушивали рану послойно. Через 2 недели после заживления операционной раны подкожно вводили 0,5 мл взвеси опухолевых клеток мышшиной меланомы B16/F10 в физиологическом растворе в разведении 1:10. Животным контрольной группы производилась только стандартная перевивка меланомы B16/F10 без хронической боли. Методами ИФА определяли уровень VEGF-A, VEGF-C, EGF, EGFR, IGF1, IGF2 (CUSABIO BIOTECHCo., Ltd., Китай). Статистика: программа Statistica 10 и критерий Вилкоксона.

Результаты. Анализ корреляционных связей показал, что в коже интактных самок на фоне хронической боли показатели VEGF-A и VEGF-C имели сильную положительную корреляционную связь с IGF1 ($r_1=81$, $r_2=89$; $p_{1,2}<0,01$), IGF2 ($r_1=92$, $r_2=79$; $p_{1,2}<0,01$) и с EGF ($r_1=84$; $r_2=92$; $p_{1,2}<0,01$). Анализ корреляционных связей, в коже самок с опухолью VEGF-A имел сильную положительную корреляционную связь с EGFR ($r=84$; $p<0,01$), VEGF-C – с IGF1 ($r=81$; $p<0,01$). В коже самок контрольной группы VEGF-A и VEGF-C коррелировали с IGF2 до 2 недель ($r_1=71$, $r_2=69$; $p_{1,2}<0,05$), а затем с IGF1 ($r_1=61$, $r_2=59$; $p_{1,2}<0,05$). В ткани опухоли мышей с развившейся меланомой нашли среднюю положительную корреляцию VEGF-A с EGFR ($r_2=67$; $p<0,01$). В опухоли мышей контрольной группы VEGF-A коррелировал с IGF1 и IGF2 ($r_1=73$, $r_2=81$; $p_{1,2}<0,05$). В опухолях обеих групп животных не найдено корреляционных связей VEGF-C с исследуемыми факторами роста.

Заключение. Хроническая боль является одним из факторов, способным оказывать модифицирующее действие на течение злокачественного процесса, в частности, на этапах неоплазии и неоплазии ангиогенеза. Одним из ведущих факторов влияния стал EGFR.

Хроническая нейрогенная боль влияет на показатели кининовой системы в коже и опухоли самок мышей при развитии меланомы B16/F10

В.А. Бандовкина¹, О.И. Кит¹, Е.М. Франциянц¹, И.М. Котиева², И.В. Каплиева¹, Ю.А. Погорелова¹, Л.С. Козлова¹, Л.К. Трепятаки¹, Л.Я. Розенко¹, И.С. Таварян¹

Место работы: ¹ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону; ²Ростовский государственный медицинский университет Минздрава России, Ростов-на-Дону
e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Изучение уровня показателей калликреин-кининовой системы (ККС) в меланоме кожи и коже, не связанной с опухолью, мышей-самок, в динамике роста меланомы B16/F10, воспроизведенной на фоне хронической нейрогенной боли.

Материалы и методы. Работа выполнена на самках мышей линии C57BL/6 ($n=132$), 8-недельного возраста, массой 24–26 г.

Животным вводили ксила-золетилловый наркоз: за 10 минут до основного наркоза, с целью премедикации, животному внутримышечно вводили ксилазин (препарат Ксила) в дозе 0,05 мл/кг массы тела (по инструкции), затем – Золетил-50 в дозе 10 мг/100 г массы тела; в стерильных условиях выделяли седалищный нерв, накладывали на него лигатуру, ушивали рану послойно. Через 2 недели после заживления операционной раны подкожно вводили 0,5 мл взвеси опухолевых клеток мышшиной меланомы B16/F10 в физиологическом растворе в разведении 1:10. Группы животных: 64 – меланома B16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли (основная), 22 – модель хронической нейрогенной боли без перевивки опухоли (контроль с болью), 27 – стандартная перевивка меланомы B16/F10 (группа сравнения), 19 самок интактных мышей (норма). Показатели ККС в цитозольной фракции кожи и опухоли определяли методами ИФА через 1, 2 и 3 недели эксперимента. Статистика: программа Statistica 10 и критерий Вилкоксона.

Результаты. После формирования хронического нейрогенного болевого синдрома (2 недели) в коже контрольных мышей возрастало количество кининогена (КГ), прекалликреина (ПК), снижалось содержание KLK-1, а KLK-14 (специфичный для кожи) не изменялся, относительно нормы ($p < 0,01$). После перевивки меланомы, с 1 по 3 неделю в коже мышей основной группы наблюдали прогрессивный расход КГ, рост ПК, KLK-1 и KLK-14 ($p < 0,01$) и, затем, истощение KLK-1 ($p < 0,01$), начиная со 2 недели роста меланомы и накопление его в опухоли с максимумом в конце 3 недели ($p < 0,01$). KLK-14 достоверно возрастал в коже с 1 по 3 неделю, а в опухоли, увеличившись на 1 неделе, стабилизировался. Получены достоверные различия показателей ККС в коже и опухоли мышей всех сравниваемых групп ($p < 0,01$). Влияние хронической боли на развитие перевивной меланомы B16/F10: опухоли в коже мышей основной группы появлялись через 1 неделю после перевивки, имели двухфокусный рост, 100% метастазирование, помимо печени и легких, в нетрадиционные органы – сердце и матку. У мышей группы сравнения опухоли появлялись через 2 недели, метастазы – через 4 недели. Средняя продолжительность жизни: в основной группе $19,17 \pm 1,35$ дней, в группе сравнения – $30,25 \pm 1,67$ дня.

Заключение. 1. Хроническая нейрогенная боль вызывает радикальную перестройку метаболизма ККС в коже интактных мышей: увеличение содержания КГ, ПК и снижение KLK-1. 2. Перевивка меланомы B16/F10 на фоне хронической нейрогенной боли сохраняет рост прекалликреина в коже, но увеличивает его расход в ткани опухоли, одновременно с активацией KLK-1 (в коже вплоть до истощения) и KLK-14.

Флюоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия внутрикожных метастазов меланомы кожи

С.В. Евстифеев, М.Т. Кулаев, А.З. Альмяшев, П.И. Скопин, И.В. Бегоулов

Место работы: ФГБОУ ВО «МГУ им. Н.П. Огарева», Саранск

e-mail: evst-sv@mail.ru

Цель. Оценить эффективность флюоресцентной диагностики (ФД) и фотодинамической терапии (ФДТ) внутрикожных метастазов меланомы кожи (МК) с фотосенсибилизатором Фотосенс в дозе 0,5 мг/кг.

Материалы и методы. На базе ГБУЗ Республики Мордовия «Республиканский онкологический диспансер» в лаборатории «Биоспектроскопии, лазерной и фотодинамической тера-

пии» кафедры онкологии проведена ФД и ФДТ 20 больным с внутрикожными метастазами МК. Диагностика и лечение больных МК производилась на диагностико-терапевтическом комплексе (ДТК-3М) производства ЦЕНИ ИОФ РАН имени А.М. Прохорова. Контроль изображения и границ опухолевых очагов осуществляли в флюоресцентном и рассеянном свете в технике сканирования, в том числе и поиск визуально не определяемых патологических очагов. При проведении ФД и ФДТ использовался синтетический отечественный порфириновый фотосенсибилизатор второго поколения «Фотосенс». Препарат «Фотосенс» вводился больным однократно в дозе 0,5 мг/кг с разведением в 200 мл 0,9% физиологического раствора – 1:4 посредством 30-минутной внутривенной инфузии. ФД у больных проводилась до введения Фотосенса, через 1 и 24 часа после его введения. Через 24 часа после введения ФС на диагностико-терапевтическом комплексе ДТК-3М с помощью «Камин-видео» (ЗАО Биоспек, Москва) производилось сканирование исследуемого участка кожи, что позволило выявить зоны флюоресцентного свечения, соответствующие очагам опухолевого поражения. ФДТ начинали проводить через 24 часа после введения Фотосенса. Плотность мощности лазерного излучения для клинически определяемых метастазов МК составляла 200–300 мВт/см², для клинически неопределяемых – 50 мВт/см². Световая доза одного сеанса облучения – 100 Дж/см². Количество проводимых сеансов варьировало от 3 до 10, время облучения на 1 поле составляло от 7 до 15 минут.

Результаты. Возраст обследованных больных варьировал от 38 до 77 лет. Мужчин было 5, женщин – 15. Четверо больных были первичными, т.е. ранее лечение не получали. Хирургическое лечение было проведено 9 больным, комбинированное – 7 пациентам. Метастатические очаги меланомы у 4 больных локализовались на коже области головы и шеи, у 5 – на коже туловища, у 5 – на коже нижних конечностей, у 4 – на коже туловища и верхних конечностей и у 2 пациентов – на коже головы, шеи, туловища и верхних конечностей. У 6 больных метастатические очаги были единичными, у 14 – множественными (в количестве от 3 до 14). Размеры метастатических очагов варьировали от 0,3 до 2,0 см. Через 24 часа при проведении ФД у обследованных больных были выявлены клинически неопределяемые метастазы МК, которые составили 20% от всех зарегистрированных.

Коэффициент флюоресценции (КФ) над клинически определяемыми метастазами составил 125,2 отн. ед., а над клинически неопределяемыми – 105,7 отн. ед. Коэффициент диагностической контрастности (КДК), показывающий отношение КФ над метастазом к КФ над здоровым участком кожи, составил у обследованных больных перед введением Фотосенса 1,05, через 1 час после введения препарата он увеличился до 1,6, а через 24 часа – до 2,1. Оценку эффективности проведенного лечения проводили на основании динамики изменения размеров опухоли (визуально и по данным цитологического исследования). Через 2 месяца у 4 больных был подтвержден полный эффект (20%), у 5 больных – частичный эффект (25%), у 8 – стабилизация процесса (40%) и у 3 пациентов отмечено прогрессирование заболевания (15%), характеризующееся появлением новых метастатических очагов.

Заключение. Таким образом, ФД с фотосенсибилизатором «Фотосенс» является перспективным высокоинформативным методом диагностики внутрикожных метастазов МК, позволяющим определить границы опухолевого метастатического поражения, детектировать субклинические метастатические очаги, что характеризует ее как оптическую биопсию. Полученные данные свидетельствуют о достаточной эффек-

тивности ФДТ и целесообразности ее проведения при внутрикожных метастазах МК наряду с другими методами лечения.

Комбинация ПУВА-терапии с интерфероном-α у больных грибовидным микозом: 7-летнее ретроспективное исследование

О. Ю. Олисова¹, К. В. Смирнов¹, Л. Г. Горенкова², Е. В. Грекова¹
Место работы: ¹Кафедра кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сеченова Минздрава России, Москва; ²ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва
e-mail: grekova_kate@mail.ru

Цель. Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и переносимости ПУВА-терапии в сочетании с ИФНα у больных ГМ.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением в клинике кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова и ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России находилось 16 больных с диагнозом ГМ, верифицированным клиническим, гистологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим методами. Ответ на лечение определяли по индексу модифицированной шкалы оценки тяжести кожных поражений (mSWAT), также оценивали безопасность и переносимость ИФНα и ПУВА-терапии. Все пациенты были рефрактерны к терапии первой линии: ПУВА топические стероиды.

Результаты. По стадиям заболевания больных распределили следующим образом: IB – 1 (6%), IIA – 3 (19%), IIB – 6 (38%), IIIA – 2 (12,5%), IIIB – 1 (6%), IVA – 2 (12,5%), IVB – 1 (6%). Пациентам проводили ПУВА-терапию по методике 4-разового облучения в неделю с начальной дозы УФА 0,5–1 Дж/см². Курс состоял из 81 (42–95 процедур). Суммарная доза составила 177 (127–204 Дж/см²). Одновременно с ПУВА-терапией больные получали ИФНα (3 млн МЕ 3 раза в неделю). Суммарная доза составила 275 (171–576 млн МЕ). Период наблюдения составил 54 (20–88 месяцев).

В результате проведенной терапии у 12 (75%) больных IB–IIIA стадиями отмечена редукция индекса mSWAT на 90–100%, что соответствовало полной клинической ремиссии в виде исчезновения кожных проявлений и субъективных ощущений. У 3 (19%) больных IIIB–IVA стадиями индекс mSWAT снижался от 50 до 75%, т. е. отмечалась частичная ремиссия в виде уменьшения площади поражения и яркости высыпаний, уменьшения шелушения, зуда, у 1 (6%) больного IVB стадией ГМ эффекта от проводимой терапии не наблюдалось. Двух- и пятилетняя выживаемость до прогрессирования (PFS; progression free survival) составила 90 и 43% соответственно. У пациентов с ранними стадиями ГМ двухлетняя выживаемость до прогрессирования составила 100%, с поздними – 82% (p<0,001). Двух- и пятилетняя безрецидивная выживаемость (RFS, Relapse free survival) 11 пациентов составила 91 и 46% соответственно, средний показатель – 53 месяца. Двух- и пятилетняя выживаемость, обусловленная основным заболеванием (CSS, Cause specific survival), составила 100 и 87% соответственно. Также наблюдались два смертельных исхода у пациентов с поздними стадиями ГМ (IVB, IVA). У наблюдаемых 73,3% пациентов были отмечены побочные эффекты умеренной степени выраженности (WHO Grade II): гриппоподобные симптомы (лихорадка, головная боль, миалгия, слабость) наблюдались у 73,3%, гранулоцитопения – у 20% пациентов.

Заключение. ПУВА-терапия в сочетании с ИФНα является одним из эффективных и безопасных методов лечения ГМ

на современном этапе, вызывает продолжительную ремиссию заболевания и может с успехом применяться у больных ГМ независимо от стадии заболевания, рефрактерным к терапии первой линии, однако более выраженный положительный эффект отмечен у больных ГМ IB–IIB стадии.

НЕЙРООНКОЛОГИЯ

Многокомпонентное лечение рецидивов злокачественных глиом головного мозга

М. М. Сарычева, И. А. Важеннин, А. А. Ложков, Е. Я. Мозерова
Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онколога и ядерной медицины», Челябинск
e-mail: pimenovam@mail.ru

Цель. Изучение многокомпонентного лечения в лечении рецидивов злокачественных глиом головного мозга.

Материалы и методы. В данное исследование включено 107 пациентов с рецидивами злокачественных глиом, которым проведено комплексное лечение на базе ЧОКЦО и ЯМ и Центра Нейтронной Терапии в г. Снежинск за период с 2000 по 2017 г. Все пациенты получили лечение по поводу первичной опухоли в соответствие со стандартами. Соотношение мужчин к женщинам было приблизительно равным (56 мужчин и 51 женщина). Средний возраст составил 45,5 лет (от 21 до 74 лет). У 55 пациентов был рецидив глиобластомы; у 49 – анапластической астроцитомы; у 3 – анапластической олигодендроглиомы. Медиана выживаемости до рецидива составила 15,5 месяцев.

Срок рецидива соответствовал дате МРТ, на которой был впервые зафиксирован рецидив опухоли. Повторно прооперированы 32 пациента, всем было проведено повторное облучение. В 30 случаях проведена фотонная лучевая терапия. Нейтронная терапия проводилась 32 пациентам, в том числе в 23 случаях в самостоятельном варианте и в 9 – в сочетании с химиотерапией, фотонной терапией. Так же 30 пациентам проведено стереотаксическое облучение (СТЛТ) с дозой от 15 до 27 Гр за 3–7 сеансов на аппарате Cyber Knife. 15 пациентов получили циклы химиотерапии Темозоломидом или Бевазизумабом. Суммарная доза повторного облучения составила от 14 до 56 Гр до суммарной кумулятивной дозы, не превышающей 100 Гр. Суммарная доза нейтронного облучения составила 14,4 изогр.

Результаты. Медиана общей выживаемости составила 60 месяцев. Показатели 1-, 2-, 3- и 5-летней ОВ составили 88, 70, 68 и 51% соответственно. При анализе медианы ОВ в зависимости от методики лучевого лечения наибольшие показатели отмечены в группе пациентов с проведением сочетанной фотонно-нейтронной терапии 84 месяца против 40 и 61 месяцев при проведении конформной ЛТ и СТЛТ соответственно (p>0,5). Значимые результаты принесло добавление ХТ в схему лечения; так, у пациентов с сочетанием фотонно-нейтронной и ХТ медиана выживаемости составил 125 месяцев, при проведении СТЛТ и ХТ – 26 месяцев, фотонной ХЛТ – 60 месяцев.

Показатели ОВ при проведении только ХТ в самостоятельном варианте были незначительно выше (108 месяцев). Однако различия оказались статистически недостоверными. Наименьшая продолжительность жизни отмечена у пациентов с рецидивом глиобластомы, тогда как наибольшая – в группе пациентов с рецидивом анапластической астроцитомы.

Заключение. Таким образом, внедрение в практику многокомпонентного лечения у пациентов с рецидивами злокачественных глиом головного мозга позволяет улучшить результаты лечения данной категории пациентов.

Результаты использования бевацизумаба в лечении прогрессирующей глиобластомы

О.В. Абсаямова, Г.Л. Кобяков, Г.О. Агабекян, К.С. Лодыгина, А.А. Поддубский, А.С. Беляшова, С.В. Золотова, М.В. Рыжова

Место работы: ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Минздрава России, Москва
e-mail: 5732493oks@gmail.com

Цель. Стандарты лечения рецидива глиобластомы (ГБ) не установлены. Проведенные исследования показали, что ГБ хорошо отвечает на применение бевацизумаба (БЕВ), что увеличивает время до прогрессирования (ВДП) и снижает потребление кортикостероидов. Влияние БЕВ на общую выживаемость (ОВ) остается неясным. Отсутствие роста ОВ при применении БЕВ, показанное в исследованиях III фазы, возможно, объясняется перекрестным применением БЕВ в контрольных группах.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 81 пациента с гистологически верифицированной ГБ, оперированных в 2010–2011 гг. Все они имели прогрессию опухоли после лучевой терапии с одновременным и последующим применением темозоломида (ТМЗ). Медиана возраста – 54 года. БЕВ в монотерапии получили 11 пациентов, в комбинации с иринотеканом – 53, с ломустинном – 11, с ТМЗ – 6. Повторное облучение проводилось у 34 из этих пациентов: радиохирургия (РХ) – в 11 случаях, классическое фракционирование (КФ) – в 20, оба метода – в 2. Время до прогрессирования (ВДП) определено как период от установки гистологического диагноза до даты выявления прогрессии опухоли. ВДП1 – период от даты начала БЕВ до даты выявления второй прогрессии. ВДП2 – от даты начала терапии третьей линии до прогрессирования.

Результаты. Медиана ВДП составила 9 мес. Медиана ВДП1 – 10,5 мес. ([CI] 8,1–12,9). В группах монотерапии БЕВ, комбинациях с иринотеканом, ломустинном, ТМЗ, ВДП1 была 15,7; 10,1; 10,5; 13,2 мес. соответственно, $p=0,7$. Объективный ответ достигнут у 34% пациентов, стабилизация болезни – у 29%, прогрессирование – у 37%. Прекратили применение БЕВ по причинам, не связанным с прогрессией опухоли, 16 пациентов (11 – по решению пациента либо врача, 2 – в связи с побочными явлениями, – в связи с сопутствующими заболеваниями).

Медиана времени применения БЕВ – 11,6 мес. Медиана времени без лечения БЕВ до прогрессии – 3,7 мес. Продолжили либо возобновили БЕВ после прогрессии 33 пациента. Медиана ВДП2 составила у них 8 мес. ([CI] 4,9–11,1). Медиана ОВ от даты первого применения БЕВ – 23,5 мес. В группах КФ, РХ, КФ РХ и без повторного лучевого лечения ОВ была 24,6 ([CI] 17,6–31,5), 35,4 ([CI] 35,0–35,8), 17,8, 20,6 ([CI] 15,2–26,0) мес. соответственно, $p=0,2$.

Заключение. ОВ в нашей группе высокая. Продолжение применения БЕВ поле прогрессии на его фоне было эффективным. В нашей группе прекращение применения БЕВ при отсутствии роста опухоли вело к быстрой прогрессии. Возобновление БЕВ в такой ситуации давало эффект, что говорит о преимуществе его длительного применения.

Стереотаксическая лучевая терапия в режиме гиподифракционирования крупных метастазов в головной мозг. Результаты рандомизированного исследования

Е.Р. Ветлова, С.М. Банов, А.В. Голанов, Н.А. Антипина, Е.Н. Игошина

Место работы: ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Минздрава России, Москва
e-mail: vetlova@inbox.ru

Цель. Определить различия в локальном контроле и токсичности стереотаксической лучевой терапии крупных метастазов в головной мозг в зависимости от режима гиподифракционирования, как самостоятельного метода лечения.

Материалы и методы. В отделении радиотерапии и радиохирургии НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко, с учетом радиобиологической ЛК-модели и адаптированной формулы Пака и Энтона, были рассчитаны следующие дозо-эквивалентные режимы фракционирования: 3 фракции по 8 Гр до СОД = 24 Гр (1 группа исследования); 5 фракций по 6 Гр до СОД = 30 Гр (2 группа исследования); 7 фракций по 5 Гр до СОД = 35 Гр (3 группа исследования), и проводится одноцентровое рандомизированное исследование оценки эффективности и токсичности стереотаксической лучевой терапии крупных метастазов в головной мозг. В исследование включаются пациенты с вторичным поражением головного мозга раком и меланомой (исключая мелкоклочный рак легкого), которым ранее не проводилась лучевая терапия/радиохирургия по поводу новообразований головного мозга, с очагами от 20 до 40 мм в максимальном диаметре.

В случае наличия или появления других метастазов в головном мозге диаметром до 20 мм, пациентам проводится дополнительно стереотаксическая лучевая терапия в режиме радиохирургии. С марта 2013 г. по настоящее время в исследование включены 100 человек со 109 метастазами в головной мозг с максимальным диаметром от 20 до 40 мм (Me=28 мм) и всего 272 очага. Из них 65 женщин и 35 мужчин, средний возраст 52 года (29–72). По принадлежности к первичному очагу пациенты имели следующее соотношение: 39 – рак молочной железы, 22 – немелкоклеточный рак легкого, 17 – колоректальный рак, 12 – меланома; 5 – рак почки; 5 – другие. Состояние экстракраниальной болезни оценивалось как отсутствие проявлений болезни, лекарственная стабилизация, прогрессия (с возможностью смены линии химиотерапии) у 28, 36 и 34 пациентов соответственно. Индекс Карновского при поступлении оценивался у всех больных и составил у 29 – 90 баллов, у 63 – 80 баллов, а у 8 – 70 баллов соответственно. Медиана объема облучаемых очагов составила 8,36 см³ (3,8–46,29 см³), в 1 группе – 7,58 см³; во 2 группе – 8,83 см³, в 3 группе – 9,41 см³, различий по группам не выявлено, $p=0,25$.

Результаты. Пациенты наблюдались от 1 до 58 месяцев (Me = 8,8 мес.), рандомизация в группы исследования проводилась без стратификации, медиана время наблюдения в 1, 2 и 3 группах составила 2,5; 9,13 и 10,97 месяцев соответственно. Медиана общей выживаемости для всех групп – 12,3 месяцев (95% ДИ: 9,05–22,2). 12-месячная общая выживаемость составила 51%, 24-месячная – 36%. В 1, 2 и 3 группах исследования медиана общей выживаемости была 5,3 (95% ДИ: 7,6–22,2), 15,5 (95% ДИ: 9,05–22,2) и 23,3 месяцев (95% ДИ: 10,3–42,5) соответственно, $p=0,01$. Локальный контроль (ЛК) оценивался по данным МРТ с контрастным усилением и СКТ-перфузии. Выживаемость без локального рецидива на сроке 12 и 24 месяцев во всей группе наблюдения соста-

вила 66,4 и 43%. На сроке 12 месяцев в 1, 2 и 3 группах исследования – 90,9; 50,3 и 74,3%, $p=0,07$. Лучевые повреждения в виде симптоматического лучевого некроза зарегистрированы в 20,6% наблюдений, которые сопровождались нейротоксичностью 2-3 степени. В 1, 2 и 3 группах исследования 12-месячная выживаемость без лучевого некроза составила 60,3; 73,2 и 87,4% соответственно, $p=0,029$.

Заключение. Стереотаксическая лучевая терапия в режиме гиподифракционирования крупных метастазов в головном мозге является предпочтительным самостоятельным методом лечения в случае инопрабельных локализаций метастазов. По предварительной оценке, более короткий режим подведения СОД (3 фракции) являются более токсичными в сравнении с протрагированным режимом (7 фракций). Оценить различия в эффективности лечения (ЛК) затруднительно в связи с недостаточным временем наблюдения в 1 группе исследования (с учетом погрешности в наборе пациентов при рандомизации).

Комплексное лечение астроцитарных опухолей головного мозга с использованием фотодинамической терапии

А.Ю. Рында, Д.М. Ростовцев, В.Е. Олюшин

Место работы: ФГБУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

e-mail: artemii.rynda@mail.ru

Цель. 1. Оценить безопасность метода интраоперационной ФДТ с фотосенсибилизатором «Фотодитазин» у пациентов с глиомами головного мозга разной степени злокачественности. 2. Улучшить результаты лечения больных с глиальными опухолями больших полушарий головного мозга. 3. Проанализировать влияние интраоперационной ФДТ на величину безрецидивного периода, на общую выживаемость пациентов с глиальными опухолями головного мозга разной степени злокачественности.

Материалы и методы. В исследование были включены 160 пациентов с супратенториальными глиомами высокой степени злокачественности, которым с октября 2002 по октябрь 2014 г. проведено лечение в отделении нейроонкологии Российского нейрохирургического института им. проф. Поленова А.Л. В качестве фотосенсибилизатора для фотодинамической терапии в 79 случаях использовался отечественный препарат группы хлоринов е6 2-го поколения «Фотодитазин» производства общества с ограниченной ответственностью (ООО) «Вета-Гранд» (Россия), в дозе 1 мг/кг массы тела. Лекарственная форма: концентрат для приготовления раствора для инфузий по 50 мг/10 мл (5 мг/мл). Источником облучения служил опытный образец полупроводникового лазера «Лактус-2,5» мощностью до 2,5 Вт и длиной волны излучения 662 нм с моноволоконным гибким световодом с насадками.

Для определения флуоресценции фотодитазина использовали микроскоп Leica OHS – 1 (Германия), дооснащенный флуоресцентной приставкой. Больному во время нахождения на операционном столе, после вводного наркоза, за 1,5–2 ч до предполагаемой резекции опухоли, однократно вводился однократно препарат фотодитазин в виде внутривенной капельной инфузии в течение 30 мин. в дозе 1 мг/кг массы тела больного и разведенный в 200 мл физиологического раствора. После резекции опухолевой ткани осуществлялся контроль объема удаленной опухоли при помощи интрао-

перационной ультразвуковой навигации и фотодиагностики в синем свете. Далее в ложе удаленной опухоли помещали моноволоконный гибкий световод от источника оптического излучения с длиной волны 662 нм и проводили сеанс облучения ложа удаленной опухоли в световой дозе 120–180 Дж/см².

Результаты. Медиана выживаемости для больных в подгруппе Grade III с использованием фотодинамической терапии составила 40,4±7,4 мес.; без фотодинамической терапии – 23,4±3,9 мес. ($p<0,01$). Медиана выживаемости для больных в подгруппе Grade IV с применением фотодинамической терапии составила 21,3±5,1 мес.; без фотодинамической терапии – 13,7±3,7 мес. ($p<0,01$).

Заключение. В целом использование фотодинамической терапии в составе комплексного лечения пациентов со злокачественными глиальными опухолями увеличивает медиану средней продолжительности жизни. Применение интраоперационной фотодинамической терапии с фотодитазинном способствует улучшению показателей безрецидивной выживаемости больных со злокачественными глиомами головного мозга супратенториальной локализации. Фотодинамическая терапия с использованием фотодитазина представляется перспективной для дальнейшего использования и применения в структуре лечения больных глиальными опухолями головного мозга.

ПЭТ/КТ с 18F-фторэтилтирозином (18F-ФЭТ) и КТ-перфузия в комплексной диагностике глиальных опухолей головного мозга

А.И. Пронин, М.Б. Долгушин, Н.А. Мещерякова, Э.А. Нечипай

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, отделение позитронно-эмиссионной томографии НИИ КуЭР, Москва

e-mail: Pronin-a-i@yandex.ru

Цель. Количественно оценить диагностические возможности комплексного использования ПЭТ с 18F-фторэтилтирозином (18F-ФЭТ) и КТ-перфузии (КТП) в рамках одного исследования у пациентов с глиальными опухолями головного мозга.

Материалы и методы. В исследование включены результаты диагностических исследований 102 пациентов с внутримозговыми опухолями. Среди них глиомы Grade I–II составляли 38 (37,25%) больных, глиомы Grade III–IV – 64 (62,75%) пациентов. Всем ($n=102$) пациентам были выполнены ПЭТ/КТ с 18F-ФЭТ и МР-исследования, у 57 пациентов на третьем этапе ПЭТ/КТ исследования была проведена КТ-перфузия. Первый этап ПЭТ сканирования проводили сразу после внутривенного введения РФП (maxSUV1), второй (maxSUV2) и третий (maxSUV3) этапы через 10 и 40 мин. соответственно. Вводимая активность составляла в среднем 200 МБк. На каждом этапе, оценивалось среднее отношение накопления РФП в опухоли к условно неповрежденной мозговой ткани контралатеральной стороны (TBR1,2,3). В рамках КТП оценивались показатели скорости (CBF), объема (CBV) кровотока, средние значения времени транзита крови (MTT) и сосудистая проницаемость (FED). Были сравнены показатели чувствительности и специфичности для каждого из использованных диагностических параметров и при комплексном их применении в рамках одного исследования.

Результаты. Медианы значений уровня накопления 18F-ФЭТ (maxSUV1,2,3) в неизмененных структурах головного мозга контралатерально опухоли составили 1,13/1,25/1,51 для глиом из группы Gr I–II и 1,13/1,24/1,54 для глиальных опухолей

Gr III–IV. Параметры maxSUV1,2,3 имеют чувствительность (maxSUV1 – 81%, maxSUV2 – 91% и maxSUV3 – 76%); специфичность (maxSUV1 – 82%, maxSUV2 – 71% и maxSUV3 – 78%), при отсекающих значениях 2,51 для maxSUV1, 2,21 для maxSUV2 и 2,21 для maxSUV3. Параметры TBR1,2,3 имеют чувствительность (TBR1 – 90%, TBR2 – 89% и TBR3 – 88%); специфичность (TBR1 – 81%, TBR2 – 81% и TBR3 – 76%), при отсекающих значениях 2,07 для TBR1, 2,05 для TBR2 и 1,88 для TBR3. Чувствительность показателей перфузии составляет: CBF – 90%; CBV – 75,7%; MTT – 68%; FED – 86% и специфичность: CBF – 81%; CBV – 95%; MTT – 80%; FED – 80%. При комплексной оценке комбинации ПЭТ/КТ и КТП параметров: TBR1 CBF чувствительность равна 97,1%; специфичность – 94,4%; TBR1 CBV чувствительность – 96,6%; специфичность – 94,4%; TBR1 FED чувствительность – 94,6%; специфичность – 92,3%.

Заключение. Отмечена значимая разница в степени накопления РФП и показателях TBR в представленных группах пациентов, позволяющая разграничить опухоли низкой и высокой степени злокачественности. Проведение дополнительного КТП исследования в комплексе с ПЭТ/КТ значимо повышает диагностическую точность.

Конвергентные технологии антиболевой и противоотечной защиты при опухолевом поражении мозга

А.И. Шихлярова, О.И. Кут, Э.Е. Росторгуев, И.А. Попов, Ю.Ю. Арапова, В.И. Орлов, Т.П. Протасова, Н.Н. Попова, Д.П. Атмачиди, М.С. Зинькович, Е.А. Ширнина, М.И. Брагина
Место работы: ФГБУ «РНИОИ» Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: protasovatp@yandex.ru

Цель. Профилактика осложнений ткани мозга после удаления злокачественной опухоли заключается в рациональном планировании способов восстановления функциональной активности нейрональных и сосудистых механизмов обеспечения противоотечной и антиболевой защиты. Целью работы стало обоснование применения транскраниальной магнитотерапии на основе исследования нейрональных механизмов ритмогенеза.

Материалы и методы. Обследованы 14 пациентов с первичной опухолью или метастазами церебральной локализации путем регистрации ЭЭГ (в цикле «бодрствование-сон», анализатор «Энцефалан-ЭГР-19/26, Россия) на 5–7-е сутки после удаления опухоли.

На 20 мышах линии C57 Black/6 с перевитой меланомой B16 проведено изучение циторедуктивного влияния ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) параметрами: «Нейро-НСД» («Нейрософт», Россия). Проведена внутриклеточная регистрация фоновых биоритмов нейронов Helix Pomatia после широкодиапазонной электромагнитной стимуляции (ЭС) мощностью 0,1 мкВт с помощью сверхтонких микроэлектродов.

Результаты. Установлено, что механизм нарушения пейсмеркерной осцилляторной активности после болевых раздражений нейрона связан с формированием ионной каналопатии (channelopathies) (K, Ca²⁺, Na), ведущей к изменению плазматических мембран. ЭС способствует запуску потенциал-зависимых ионных каналов, насосов электрических синапсов, что играет критическую роль в активации метаболитных рецепторов и нормализации биоритмов нейрона. На модели опухолевого роста опосредованное влияние ТМС приводило к торможению роста и регрессии меланомы у мышей в 70% случаев.

Заключение. Аппроксимация результатов, полученных в экспериментах на живом изолированном нейроне и целостном организме-опухоленосителе, позволяет рассчитывать на положительные эффекты в клинике у нейроонкологических больных и достижения циторедуктивного, противоопухолевого, противоотечного и биоадаптивного влияния.

Степень злокачественности опухолей головного мозга, включая метастазы молочной железы в мозг, определяется регуляторами плазминогена

Э.Е. Росторгуев, О.И. Кут, Е.М. Франциянц, Л.С. Козлова, Ю.А. Погорелова, Д.П. Атмачиди, Н.С. Кузнецова, Д.Х. Поркшеян, С.Э. Кавицкий, Л.Я. Розенко, М.И. Верескунова, В.Э. Росторгуев

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

e-mail: super.gormon@ya.ru

Цель. Сравнительное изучение регуляторов плазминогена в менингиомах, первичных глиобластомах и метастазах рака молочной железы (mts РМЖ) в ткани головного мозга.

Материалы и методы. Методом ИФА исследован операционный материал от 86 больных 36–72 лет: опухоль, перифокальная зона из 29 метастазов рака молочной железы (mts РМЖ), 34 глиобластом, 23 менингиом без перифокального отека. Гистологический контроль осуществлялся в каждом случае. Статистика: программа Statistika 10, достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. Возрастных и половых различий по изучаемым показателям в операционном материале больных не обнаружено. Менингиомы не имели перифокального отека, поэтому в качестве их перифокальной зоны исследованы гистологически неизмененные участки мозга вокруг менингиом, принятые нами за условно интактную ткань (N). В менингиомах содержание проурокиназы (pro-uPA) и урокиназы (uPA) было выше N в 1,7 и 2,1 раза, профермента тканевого активатора плазминогена (pro-tPA) и активной его формы (tPA) – снижено в 3,9 и 1,8 раза. В первичных глиобластомах pro-uPA и uPA были повышены в 3,3 и 1,4 раза; pro-tPA в первичных глиобластомах соответствовал N, tPA был ниже N в 4,3 раза. В mts РМЖ pro-uPA и uPA были повышены в 1,7 и 3,6 раза, относительно N; pro-tPA и tPA были снижены в 3,3 и 19,7 раза, относительно N.

В перифокальной зоне первичных глиобластом pro-uPA был повышен в 2,9 раза, а uPA снижен в 1,5 раза относительно N; pro-tPA и tPA были снижены в 1,3 и 3,7 раза относительно N. В перифокальной зоне mts РМЖ pro-uPA был повышен в 1,2 раза ($p < 0,05$), uPA был ниже N в 2,1 раза; pro-tPA и tPA были снижены в 16,7 и 13,0 раз относительно N. Уровень pro-PAI-1 в менингиомах был ниже N в 2,5 раза, PAI-1 был выше в 1,2 раза ($p < 0,05$). В первичных глиобластомах pro-PAI-1 был выше N в 10,6 раз, PAI-1 – в 3,5 раза. В mts РМЖ pro-PAI-1 был выше N в 17,1 раза, PAI-1 – в 2,7 раза. В перифокальной зоне первичных глиобластом pro-PAI-1 был выше N в 4,8 раза, PAI-1 – в 1,5 раза. В перифокальной зоне mts РМЖ pro-PAI-1 был выше N в 11,2 раза, PAI-1 – в 2,7 раза.

Заключение. Доказано участие uPA и PAI-1 в метаболизме первичных глиобластом и mts РМЖ в мозг, роль tPA, видимо, заключается в защите менингиом, так как его активация в первичных глиобластомах и mts РМЖ подавлена. Увеличение uPA и PAI-1 во всех опухолях и достоверные различия

между глиобластомами, mts РМЖ и менингиомами по uPA, tPA и PAI-1 согласуются с опубликованными данными по другим локализациям неоплазмы. В первичных злокачественных глиобластомах uPA в 1,6 раза меньше, чем в менингиомах, а в mts РМЖ – в 1,7 раза больше. Резко повышенное количество pro-PAI-1 и PAI-1 в первичных глиобластомах, mts РМЖ и их перифокальной зоне (с преобладанием в опухоли) свидетельствует о наличии в первичных глиобластомах и mts РМЖ опухоль-ассоциированного PAI-1.

Изменение экспрессионного статуса генов при малигнизации клеток мозга

А.А. Пушкин, А.Э. Расторгуев, Д.Х. Поркшеян, Д.И. Водолажский

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

e-mail: dvodolazhsky@gmail.com

Цель. Глиомы – наиболее распространенный тип первичных опухолей головного мозга, при котором медианное время выживаемости пациентов составляет примерно 16 месяцев, а общая 5-летняя выживаемость – 10%. Разработка новых многоцелевых стратегий лечения для увеличения выживаемости пациентов с глиомой остается современной актуальной задачей. Поэтому целью настоящей работы был скрининг эффективных диагностических и прогностических маркеров, обладающих свойствами потенциальных мишеней для таргетирования.

Материалы и методы. В исследовании использовали операционные биоптаты прилегающих не малигнизированных (норма), перифокальных (5 мм от опухоли) и опухолевых тканей головного мозга от 21 пациента (63 образца) в возрасте 36–67 лет, поступивших на лечение в ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ в 2017–2018 гг. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «РНИОИ»; в каждом конкретном случае было получено информированное согласие больного на включение его в данное исследование.

Методом RT2-qPCR определяли величины относительной экспрессии 15 генетических локусов: EGFR, SMAD4, SMAD7, SMO, NOTCH1, NOTCH2, HBP1, HIF1A, EGLN1, EGLN3, KDM1B, KDM1A, MSI1, MSI2, TET1. В качестве референсных использовали гены PSMC, TBP и RPL0. Стабильность экспрессии для подбора референсных генов оценивалась с помощью программы geNorm. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий отвергали при $p < 0,05$.

Результаты. Обнаружено статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение экспрессии генов SMAD7 и EGLN1 в 2,6 и 1,5 раза соответственно в опухолевой ткани головного мозга относительно нормальной ткани у пациентов. Статистически достоверное изменение экспрессии в перифокальной ткани головного мозга относительно нормальной не наблюдалось. Снижение экспрессии гена EGLN1 обеспечивает тенденцию к повышению экспрессии гена HIF1A, так как является фактически его естественным негативным регулятором. Снижение экспрессии EGLN1 в опухолевой ткани свидетельствует о нарушении нормальной реакции опухолевых клеток на гипоксические условия, так как транскрипционная активность этого гена должна зависеть от парциального напряжения кислорода. Опухолевая гипоксия важна, потому что она проявляет агрессивный фенотип и ведет к резистентности к радио- и химиотерапии. Гипоксия-индуцируемый фактор-1 α (HIF-1 α) играет существенную роль в адаптивном клеточном ответе на гипоксию и связан с плохим клиническим исходом.

Заключение. Таким образом, HIF-1A может быть привлекательной терапевтической мишенью при лечении глиом. В клинических испытаниях для лечения находятся ингибитор топоизомеразы I, топотекан, ингибитор mTOR-рапамицин и ингибитор ангиогенеза бевацизумаб. Необходима дальнейшая работа для определения групп больных для эффективного использования селективных ингибиторов HIF-1 и их перевода в клинические испытания.

ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ

Роль позитронно-эмиссионной томографии в технологии современной радиотерапии рака пищевода

М.В. Аглуллина, О.В. Мороз

Место работы: ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер» Министерства Здравоохранения Республики Татарстан, Казань

e-mail: rodkinam@mail.ru

Цель. Изучить влияние позитронно-эмиссионной томографии, совмещенной с компьютерной томографией (далее ПЭТ-КТ), на формирование мишени при проведении топометрической подготовки больных с раком пищевода.

Материалы и методы. С августа 2017 по июнь 2018 г. в Республиканском клиническом онкологическом диспансере МЗ РТ 55 пациентов (39 мужчин и 16 женщин) с местно-распространенным раком пищевода прошли топометрическую подготовку к радиотерапии с использованием ПЭТ-КТ с фтордезоксиглюкозой. Морфологическая структура опухоли была представлена плоскоклеточным раком и аденокарциномой у 49 пациентов (89%) и 6 пациентов (11%) соответственно. Опухоль локализовалась в грудном отделе пищевода у 28 больных (51%), в абдоминальном сегменте – у 27 больных (49%). После предварительного позиционирования пациентов с использованием систем иммобилизации проводилось последовательное сканирование на специализированном компьютерном томографе Toshiba AQUILION LB и ПЭТ-КТ General Electric. Совмещение изображений и оконтуривание мишеней и критических структур проведено на системах оконтуривания Focal pro и Pinnacle. При интерпретации данных ПЭТ-КТ клинически значимым принималось минимальное стандартизированное значение поглощения (SUV), равное 2,5. В последующем все пациенты получили динамическую лучевую терапию с модуляцией интенсивности (IG-IMTR) на системе томотерапии TomoHD с использованием РОД=1,8–2 Гр до СОД=41,4–50 Гр. Синхронная химиотерапия проведена 49 пациентам (89%).

Результаты. В результате информации, полученной на ПЭТ-КТ, изменение стадии заболевания произведено у 30 больных (54%). У 6 пациентов (11%) диагностированы отдаленные метастазы. В связи с этим данным больным применена тактика паллиативного облучения с редукцией суммарной дозы. Коррекция изначально предполагаемых объемов мишени (GTV и CTV) проведена у 48 пациентов (87%). При этом объем первичной опухоли изменен в сторону увеличения или уменьшения у 17 человек (31%), а объем лимфатического коллектора – у 20 человек (35%). Одновременно изменение объемов первичной опухоли и лимфатических узлов проведено у 18 пациентов (34%).

Заключение. ПЭТ-КТ с фтордезоксиглюкозой является методом, позволяющим оптимизировать топометрическую подготовку к радиотерапии пациентов с раком пищевода.

Комплекс восстановительных мероприятий при осложнениях после лучевой терапии малого таза

О. Г. Родионова, Е. А. Шейко, М. А. Гусарева, В. И. Вошедский, А. А. Солнцева

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

e-mail: rodionovaog21111985@yandex.ru

Цель. Изучение клинического воздействия комплекса восстановительных мероприятий при осложнениях, возникших после лучевой терапии малого таза.

Материалы и методы. В группу исследования включено 18 больных (9 основной и 9 контрольной групп) с диагнозом рак шейки матки Т3NxM0 кл. гр. 3 после сочетанной лучевой терапии с подведением радикальных доз СОД та 80 Гр, тВ 50 Гр. Через 12–15 месяцев у всех больных развились лучевые осложнения в виде язвенного лучевого ректита. Больные предъявляли жалобы на тенезмы, частый стул с примесью слизи и крови, боли в прямой кишке.

При ректоскопии выявлена характерная картина, свойственная поздним лучевым повреждениям: гиперемия и отек слизистой, множественные геморрагии, эрозии и изъязвления слизистой прямой кишки от 3 до 15 мм. Дно язвенных дефектов покрыто (выстилает) слизисто-гнойным и геморрагическим отделяемым, с некротическим налетом.

Больным основной группы, кроме общепринятой медикаментозной системной и местной терапии проводили параректальные блокады и НИСИ, оказывая транскутанное облучение красным светодиодом, дозой 6,86 Дж/см² (контактным методом по проекции кубитальной вены) и местно на зоны изъязвления, дозой 3,96 Дж/см²; а также параректально проводились 3 блокады, включающие препараты: дексаметазон 8 мг, новокаин 0,25% 20 мл; цефтриаксон 1 г, анальгин 2,0, витамин В12 500 мг. Проведено три десятидневных курса с интервалом в месяц. Контрольная группа получала стандартную медикаментозную терапию.

Результаты. В результате использования предложенного реабилитационного комплекса: стандартного медикаментозного в сочетании с параректальным введением противовоспалительных препаратов и НИСИ уже на 3–4 сутки первого курса исчезли основные клинические проявления ректита (тенезмы, кровянисто-слизистые выделения), в более короткие сроки 7–10 дней происходила эпителизация язвенных дефектов. На месте язвы формировались поверхностные рубцы, не стенозирующие просвет прямой кишки. В контрольной группе значительной динамики не отмечалось, напротив заболевание характеризовалось длительными сроками эпителизации язв до 30 дней, поздними сроками наступления ремиссии и носило затяжной рецидивирующий характер.

Заключение. Таким образом, предложенный комплекс реабилитационных мероприятий существенно снижает выраженность нарушений, развившихся после проведенного лучевого лечения, способствует более эффективному процессу восстановления тканей, купированию клинических проявлений по сравнению с традиционными терапевтическими методами, тем самым улучшая качество жизни больных.

Выбор программы стереотаксической радиохирургии (SRS) при лечении интракраниальных опухолей

П. Г. Сакун, М. А. Гусарева, М. А. Командиров, В. И. Вошедский
Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Ростов-на-Дону

e-mail: Vvoshed@mail.ru

Цель. Анализ опыта применения различных способов доставки дозы к интракраниальным опухолям при проведении стереотаксической радиохирургии (SRS).

Материалы и методы. Стереотаксическая радиохирургия (SRS) проводится на линейном ускорителе Varian NovalisTx, оборудованном многолепестковым коллиматором HD 120™ MLC, под контролем системы позиционирования ExacTrac фирмы BrainLab. Фиксация осуществляется с помощью специализированных термопластичных масок для радиохирургии фирмы BrainLab. Топометрическая компьютерная томография производится на компьютерном томографе Siemens Somatom Definition AS. Планирование лучевой терапии происходит с использованием программы iPlan RT Image (BrainLab) и External Beam Planning (Varian).

С сентября 2016 г. по методике стереотаксической радиохирургии (SRS) пролечено 33 пациента, из них в 13 случаях (39%) доставка дозы производилась в ротационном режиме, в 19 (61%), соответственно, – в статическом. Методика с использованием статических полей с модуляцией интенсивности (IMRT) преимущественно использовалась при облучении очагов сложной несимметричной формы, находящихся на расстоянии до 7 мм от критических органов. При этом объем облучаемой области варьировался от 0,7 до 7,5 см³.

Результаты. В случаях, когда очаг имел симметричную сферическую или эллипсоидную форму и располагался на расстоянии >10 мм от критических органов, предпочтение отдавалось использованию динамических ротаций. При этом вариативность объемов мишеней имеет тот же порядок, что и при облучении в статическом режиме (0,5–7 см³). На данный момент какого-либо достоверного различия между тем или иным режимом в покрытии мишени не выявлено. Как при использовании динамических ротаций, так и при статических IMRT полей индекс покрытия мишеней был порядка 0,98.

Заключение. Таким образом, наиболее значимыми факторами при выборе программы стереотаксической радиохирургии являются сложность геометрической формы очага и его расположенность по отношению к критическим органам. При этом сложность геометрии мишени имела большее значение, так как, очаг сферической или эллипсоидной формы позволяет использовать методику динамических ротаций и тем самым снизить интегральную дозную нагрузку на область, в которой она располагается. Объем же мишени такого влияния на выбор способа доставки дозы не оказал.

Собственный опыт повторной системной лучевой терапии стронцием-89 хлорид при костных метастазах рака злокачественных новообразований

А. В. Важенин, Е. Б. Васильева, Т. М. Гелиашвили, О. В. Берсенева
Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск
e-mail: v_kat@rambler.ru

Цель. Изучить эффективность и безопасность повторного введения Sr-89 при лечении костных метастазов при раке различных локализаций.

Материалы и методы. Всего радионуклидная терапия (РНТ) Sr-89 с 2011 по 2016 г. в ГБУЗ «ЧОКЦОияМ» проведена 227 больным. Повторная РНТ проведена у 25 (11%) больных. Из них 12 (48%) имели ЗНО предстательной железы, 10 (40%) больных – рак молочной железы, 3 (12%) – рак почки.

Все пациенты находились в удовлетворительном общем статусе: 17 (68%) больных – ECOG 1, у 8 (32%) – ECOG 2. Выраженность болевого синдрома у 13 (52%) пациентов составляла 1 балл по шкале вербальных оценок (ШВО), у 10 (40%) – 2 балла, у 2 (8%) – 3 балла. Критериями отбора для повторного введения стронция являлись: положительный противоболевой ответ на предшествующий курс Sr-89, отсутствие серьезных токсических реакций после предшествующего курса Sr-89, хронический болевой синдром, множественные костные очаги (более 1), визуализация костных очагов при скинтиграфии с Tc-99m, стабилизация внекостных метастазов, ожидаемая продолжительность жизни не менее 3 месяцев.

Результаты. Интервал между курсами составил от 5,3 месяцев до 3 лет. Средняя продолжительность интервала – 8,7 месяцев. У 8 (32%) пациентов зарегистрирован полный ответ (полное купирование болевого синдрома). У 11 (44%) больных – частичный ответ. У 6 (24%) пациентов не было ответа на введение Sr-89. Тяжелых нежелательных реакций зарегистрировано не было. Продолжительность эффекта после повторной радионуклидной терапии составила от 3 до 15 месяцев, в среднем 5,8 месяцев.

Заключение. Повторная РНТ Sr-89 хлорид является эффективным методом терапии хронического болевого синдрома у больных с костными метастазами. При достижении положительного эффекта возможно проведение нескольких курсов терапии. Повторная РНТ Sr-89 не вызывает тяжелых токсических реакций.

Роль неоадьювантной химиолучевой терапии в лечении рака прямой кишки

И.Л. Киселев, Н.Н. Попкова, Д.А. Пшеничникова, О.С. Бордунова

Место работы: ОБУЗ «Курский областной клинический онкологический диспансер», Курск

e-mail: dianapshen@yandex.ru

Цель. Изучить роль неоадьювантной химиолучевой терапии при лечении рака прямой кишки.

Материалы и методы. Данная работа основана на анализе лечения 150 больных в период с 2016 по 2017 г. У всех пациентов имелись первично неоперабельные формы рака ампулярного отдела прямой кишки II–III стадии (T3–T4N0–1M0). Все пациентам на этапе дообследования проводилось МРТ малого таза для первичного стадирования опухоли и оценки распространенности опухолевого процесса. Учитывались понятия: MRF/- (вовлечение мезоректальной фасции), CRM/- (состояние циркулярного края резекции), EMVI/- (инвазия экстрамулярных сосудов), расстояние нижнего полюса опухоли прямой кишки от наружного сфинктера анального канала, размер и протяженность опухоли.

У всех пациентов медиана протяженности опухоли составляла 8 см, медиана расстояния нижнего полюса опухоли прямой кишки от наружного анального сфинктера – 6 см; отмечалось вовлечение мезоректальной фасции и циркулярного края резекции (MRF, CRM, EMVI). На первом этапе лечения всем пациентам проводилась химиолучевая терапия. Лучевая терапия проводилась до СД 50 Гр на фоне введения 5-фторурацила в дозе 225 мг/м² в дни облучения. В первой группе (55 пациентов) получали 2 D конвенциональную лучевую терапию на аппарате Theratron Equinox; во второй группе (70 пациентов) получали 3 D конформную лучевую терапию на аппарате линейный ускоритель Elekta Synergy; в третьей группе (25 пациентов) получали лучевую терапию в режиме

IMRT на аппарате линейный ускоритель Elekta Synergy. Лучевая токсичность оценивалась по шкале RTOG/EORTC. Через 6–8 недель после окончания неадьювантного лечения всем пациентам выполнено МРТ малого таза с целью оценки динамики и решения вопроса об оперативном лечении. Гистологическая оценка ответа опухоли на химиолучевую терапию проводилась согласно классификации А.М. Mandard et al.

Результаты. 1-я группа: протяженность опухоли уменьшилась в среднем на 40%; расстояние нижнего полюса опухоли прямой кишки от наружного анального сфинктера увеличилось в среднем на 30%; MRF-, CRM-, EMVI-. Ранняя лучевая токсичность: лучевой эпидермит Grade I – у 50 пациентов (90,1%), Grade II – у 5 пациентов (9,1%); лучевой ректит Grade I – у 5 пациентов (9,1%); лучевой энтерит Grade I – у 2 пациентов (3,6%); у 1 пациента – лучевой цистит Grade I (1,8%); лейкопения Grade I – у 9 пациентов (16,3%), Grade II – у 1 пациента (1,8%). Лучевой патоморфоз I степени составлял 3,6%; II степени – 63,6%; III степени – 27,4%; IV степени – 5,4%; 2-я группа: протяженность опухоли уменьшилась в среднем на 54%; расстояние нижнего полюса опухоли прямой кишки от наружного анального сфинктера увеличилось в среднем на 30%; MRF-, CRM-, EMVI-. Ранняя лучевая токсичность: лучевой эпидермит Grade I – у 60 пациентов (85%); лучевой ректит Grade I – у 5 пациентов (7%); лучевой энтерит Grade I – у 3 пациентов (4%); лейкопения Grade I – у 8 пациентов (11%). Лучевой патоморфоз I степени составлял 14%; II степени – 60%; III степени – 19%; IV степени – 7%; 3-я группа: протяженность опухоли уменьшилась в среднем на 60%; расстояние нижнего полюса опухоли прямой кишки от наружного анального сфинктера увеличилось в среднем на 33%; MRF-, CRM-, EMVI-. Ранняя лучевая токсичность: лучевой эпидермит Grade I – у 8 пациентов (32%); лучевой ректит Grade I – у 1 пациента (4%); лучевой энтерит Grade I – у 1 пациента (4%); лейкопения Grade I – у 1 пациента (4%). Лучевой патоморфоз I степени составлял 32%; II степени – 48%; III степени – 20%.

Заключение. У всех пациентов по данным МРТ отмечалось уменьшение протяженности опухоли, увеличение расстояния от наружного анального сфинктера от циркулярного края резекции (MRF-, CRM-, EMVI-). Лучевая токсичность наиболее выражена была в первой группе пациентов (Grade I, II), наименее выражена во 2-й и 3-й группах (Grade I). Во 2-й и 3-й группах преобладал лучевой патоморфоз I, II степени, в 1-й группе – II, III степени. Однако ввиду малочисленности 3-й группы достоверных различий между 2-й и 3-й группами не было зафиксировано, что требует продолжения исследования.

Эффективность и безопасность стереотаксической радиотерапии метастазов в печени у уже подвергнутых данному методу больных

А.В. Назаренко¹, С.И. Ткачев¹, С.В. Медведев², С.Б. Алиева¹, В.В. Глебовская¹, Д.С. Романов¹, Д.И. Федосеев¹

Место работы: ¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; ²МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Москва

e-mail: romanovronc@gmail.com

Цель. определить эффективность и переносимость повторного выполнения стереотаксической радиотерапии (СРТ) метастазов в печени, выполненной по поводу ранее не подвергавшихся ей очагов.

Материалы и методы. В исследование включены 5 пациентов, из которых четверым (двоим больным колоректальным раком, одной – аденокарциномой желудка, одной – раком молочной железы) СРТ выполнялась дважды, а одной пациентке (больной гранулезоклеточной опухолью яичников) – 4 раза. Интервал между курсами СРТ у пациентов составил 2, 5, 21 и 29 месяцев, у последней пациентки между последовательными курсами СРТ – 16, 29 и 13 месяцев. У 4 пациентов с двумя курсами СРТ в первый раз воздействию были подвергнуты суммарно 7 отдельных метастазов, во второй раз – 5 очагов. У пациентки с 4 курсами СРТ были последовательно облучены 2, 1, 1 и 3 (в составе конгломерата) метастаза. У этой пациентки все курсы СРТ были проведены с разовой (РОД) и суммарной (СОД) очаговыми дозами 10 и 30 Гр соответственно; у двоих – 15 и 45 Гр дважды, у одного – 12 и 36 Гр, еще у одной в первый раз РОД и СОД составили 15 и 45 Гр, а во второй – 12 и 36 Гр соответственно. Это было связано с тем, что метастаз, подвергнутый второму курсу СРТ, увеличившись в размерах после трансартериальной химиоэмболизации, частично распространился на область печени, подвергнутую первому курсу СРТ.

Результаты. Один из пациентов умер от системного прогрессирования болезни через 7 и 5 месяцев после первого и второго курсов СРТ соответственно с признаками частичной регрессии подвергнутых СРТ метастазов. Остальные пациенты живы и наблюдаются в течение 67 и 62 месяцев (с полным эффектом), 53 и 32 месяцев (с полным эффектом), 35 и 6 месяцев (метастазы, подвергнутые первому курсу СРТ, не определяются; подвергнутый второму – частично регрессировал) после первого и второго курсов СРТ соответственно. Больная с 4 курсами СРТ в анамнезе наблюдается в течение 59, 43 (оба – с полным эффектом), 14 (частичная регрессия) и 1 (эффект не оценен) месяцев. У пациентки, наблюдающейся более 5 лет, после второго курса СРТ развилось обострение холецистита, потребовавшее выполнения холецистэктомии; у больной с 4 курсами лечения после второго развилась язва желудка, не связанная, однако, с повторным характером воздействия – ее развитие было обусловлено тесным прилеганием подвергнутого воздействию метастаза к стенке желудка и, возможно, многолетним проведением химиотерапии капецитабином. Ни у одного из включенных в исследование пациентов не было зафиксировано снижение функции печени после первого и повторного курсов СРТ.

Заключение. Несмотря на малое число пациентов, большие сроки наблюдения (44,2 месяца в среднем после первого курса и 29,6 – после второго) позволяют сделать предварительный вывод об эффективности и приемлемой токсичности повторных курсов СРТ, выполняемых по поводу не подвергнутых ей ранее очагов в печени. Допустимые сроки между курсами и количество метастазов, подвергаемых локальному воздействию, оптимальные режимы фракционирования дозы подлежат дальнейшему изучению в рамках клинических исследований.

Отдаленные результаты химиолучевой терапии с нетрадиционным режимом фракционирования дозы излучения у пациентов с местнораспространенным раком полости рта, языка и глотки

Л.Б. Пархоменко, Н.И. Крутилина

Место работы: ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования», Минск, Республика Беларусь
e-mail: l_vashkevich@tut.by

Цель. Повысить эффективность химиолучевого лечения пациентов с местно-распространенным раком полости рта, языка и глотки с помощью лучевой терапии в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы с сопутствующим бустом.

Материалы и методы. В исследование включено 280 мужчин с диагнозом плоскоклеточного рака полости рта, языка, ротоглотки и гортаноглотки III и IVA, B стадии, получивших химиолучевую терапию в 2009–2013 гг. Пациенты рандомизированы на две группы, полностью сопоставимые по возрасту, стадии и другим параметрам. В основной группе применялась лучевая терапия в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы с сопутствующим бустом в течение 5 недель. В контрольной группе в течение 7 недель использовалась конвенциональная лучевая терапия.

Результаты. Статистически значимые различия ($p < 0,001$) с лучшими показателями выживаемости были получены в группе с использованием разработанного нетрадиционного режима фракционирования дозы излучения. Одно-, трех- и пятилетняя общая выживаемость составили соответственно в основной группе 84,9% (SE 3), 63,7% (SE 4) и 46,2% (SE 5), в контрольной группе – 61,7% (SE 4), 30% (SE 4) и 20,9% (SE 4) соответственно. Медиана наблюдений в контрольной и основной группе соответствовала 57 и 56 месяцам, а медиана выживаемости – 16 и 53 месяца. При изучении канцер-специфической выживаемости одно-, трех- и пятилетние показатели в основной группе соответствовали 91% (SE 3), 72% (SE 4) и 59% (SE 5), в контрольной группе соответственно 63% (SE 4), 31% (SE 4) и 23,5% (SE 4). Медиана канцер-специфической выживаемости равнялась 17 месяцам в группе контроль и 76 месяцам у пациентов основной группы. Рассчитанные показатели одно-, трех- и пятилетней безрецидивной выживаемости в основной группе были равны 93,4% (SE 2) и 77,6% (SE 4) и 58,2% (SE 6), в контрольной группе – 51,6% (SE 6), 26,2% (SE 6) и 21,9% (SE 6) соответственно. Кумулятивная инцидентность (5 лет) смерти от основного заболевания статистически значимо ниже в основной группе – 41,16% (SE 0,20), по сравнению с контрольной группой – 74,55% (SE 0,14). Кумулятивная инцидентность смерти от второго рака и других болезней сопоставимы в группах.

Заключение. Лучевая терапия в режиме динамического ускоренного гиперфракционирования дозы с сопутствующим бустом улучшает отдаленные результаты химиолучевого лечения пациентов с местнораспространенным раком полости рта, языка и глотки.

Использование MRCAT в предлучевой подготовке у онкологических больных

И. П. Мошуров, Н. А. Знаткова, М. В. Овечкина, Н. В. Коротких, А. В. Цурикова, Н. В. Рябошлык, Ю. С. Квашина, Е. В. Грачева
Место работы: ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж; БУЗ Воронежской области «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж

e-mail: marinaviktorovna.ovechkina@mail.ru

Цель. В настоящее время использование новой цифровой технологии MRCAT (MR for Calculating Attenuation) в программном обеспечении МРТ, позволяет исключить КТ из процесса предлучевой подготовки пациентов. Целью нашего исследования было продемонстрировать возможность применения MRCAT в планировании лучевой терапии у больных

с опухолями органов малого таза. Задачей МРТ является четкая визуализация опухоли (GTV, CTV) и критических структур. КТ направлено на определение контуров анатомических структур и построения изображения с учетом единиц Хаунсфилда (HU) для расчета дозы.

Успешное планирование лучевой терапии обеспечивается хорошим соотношением между МРТ и КТ, что достигается идентичным положением пациента на аппаратах МРТ, КТ и минимальным временным промежутком между сканированиями. Между тем, современная цифровая технология MRCAT – выполнение МРТ сканирования с построением псевдокомпьютерных изображений позволяет исключить КТ из предлучевой подготовки. MRCAT – это путь использования одной модальности для планирования терапии с учетом мягкотканой контрастности МРТ и электронной плотности тканей при КТ.

Материалы и методы. В Воронежском областном клиническом онкологическом диспансере исследования проводились на аппаратах PKT Brillians Big Bore и MPT Ingenia 1,5T MR-RT для поддержки и планирования лучевой терапии. Для получения доказательной базы пациентам проведено сравнение разработанного нами стандартного протокола совмещения данных КТ и МРТ с использованием МР-совместимого иммобилизационного оборудования, плоской деки стола, системы наружных лазерных центраторов с новой цифровой технологией MRCAT в топометрической подготовке у больных с опухолями малого таза. При выполнении MRCAT технологии получение изображений проходит параллельно процессу сканирования и не требует дополнительного времени на обработку данных с последующим экспортом в систему планирования терапии в формате DICOM-КТ. Изображения передавались на станцию оконтуривания, где производилось определение объемов мишени и критических органов по МРТ сканам.

Результаты. Проведен сравнительный анализ физико-дозиметрического планирования лучевой терапии у 48 онкологических больных с опухолями органов малого таза (45 пациентов с раком предстательной железы, 3 пациентки с раком шейки матки). Покрытие PTV: 100%D – 90%V при КТ сканировании с последующим совмещением с МРТ и 100%D – 92%V при проведении MRCAT. Покрытие CTV: 100%D – 94%V и 100%D – 96%V соответственно. Нагрузка на rectum составила V50=50% в первом случае и V50=46% во втором. Планы пациентов рассчитанные по КТ и МРТ и MRCAT не имели значимых различий в виде недостаточного или избыточного облучения заданных объемов. Локальный максимум дозы в облучаемом объеме составил 100%D=1,5%V при КТ топографии и 100%D=1,3%V при использовании MRCAT в предлучевой подготовке. Дополнение компьютерной топографии данными магнитно-резонансной томографии позволило точнее визуализировать зону поражения и субклинического распространения опухолевого процесса. При проведении высокотехнологичного лучевого лечения улучшение визуализации позволило уменьшить объемы облучения, в том числе с уменьшением лучевой нагрузки на критические структуры. При анализе физико-дозиметрических расчетов лечения одних и тех же пациентов, выполненных по результатам совмещения КТ с МРТ и MRCAT, не выявлено значимой разницы по основным критериям физико-дозиметрического планирования: времени облучения, гистограмме доза-объем по мишени и критическим структурам.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о возможности и целесообразности внедрения MRCAT в клиническую практику предлучевой подготовки онкологических больных, что, в свою очередь, позволит снизить лучевую нагрузку на пациента, минимизировать процент технических ошибок

в процессе топографии путем исключения переключений пациента на другой стол, отсутствия временного промежутка между сканированиями, уменьшить нагрузку на КТ-аппараты и сократить объем работы врача.

Брахитерапия как элемент повышения клинической эффективности химиолучевого лечения больных раком дна слизистой полости рта

Н.А. Знаткова, И.П. Мошуров, Н.В. Коротких, А.В. Цурикова, М.В. Овечкина, Д.Ю. Каменев, И.Н. Куликова, Л.С. Мещерякова, К.Н. Коротких, С.С. Самодуров

Место работы: БОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им Н.Н. Бурденко», Воронеж; БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж

e-mail: kornat78@mail.ru

Цель. Заболеваемость раком орофарингеальной зоны в мире составляет 1,1%, в РФ – 5,5%. При этом местнораспространенный опухолевый процесс диагностируется у 61,6% больных. При этом 5-летняя выживаемость при III стадии составляет 33–52%, при IV стадии – 5–10% (при комплексном лечении). Одногодичная летальность – 35%, т.е. каждый третий пациент с впервые установленным диагнозом погибает в течение 1 года. Плоскоклеточный рак дна слизистой полости рта при локальном распространении является показанием к брахитерапии, обеспечивающей высокий уровень локального контроля опухоли, который достигается путем правильного отбора пациентов, тщательной имплантации источника и планирования лечения на основе трехмерных изображений. Преимуществами HDR-брахитерапии является ее суперконформность, возможность гипофракционирования, а также ускоренного курса лечения. Цель. Повышение эффективности химиолучевого лечения больных раком дна слизистой полости рта.

Материалы и методы. В исследование было включено 14 больных раком слизистой дна полости рта. По стадиям заболевания пациенты распределялись следующим образом: у 4 (28,5%) была установлена I стадия, у 8 (57%) больных была установлена II стадия и у 2 (14,5%) – III стадия заболевания. Всем больным проведено сочетанное химиолучевое лечение. После 1-го этапа химиолучевого лечения, включающего 3 курса внутриаортальной химиотерапии по схеме PF с интервалом 21 день, конформной ДЛТ методом VMAT на область первичной опухоли и пути регионарного метастазирования СОД 50 Гр, в соответствии с международными рекомендациями. В случае регресса первичной опухоли более 50–70% проводился 2-й этап лечения – высокодозная брахитерапия. Во время хирургического вмешательства гибкие аппликаторы размещались в остаточную опухоль слизистой дна полости рта, и при этом расстояние между аппликаторами составляло 1,0–1,2 см, и располагались параллельно и равноудаленно.

Далее выполнялась компьютерная топометрия с гибкими аппликаторами. Оконтуривание на компьютерных срезах целевого объема, критических органов и тканей. Планирование и расчет дозы основывался на 3D-изображениях. Параметры, используемые для расчета дозы: отношение $\alpha/\beta = 10$ Гр для опухоли и 3 Гр для поздних осложнений в окружающих тканях. Предписанной дозой являлась минимальная доза, полученная CTV ($D_{90} \geq 100$, $V_{100} > 90\%$). Неоднородности доз должны быть минимизированы, следуя общим правилам парижской системы, с дополнительной оптимизацией геометрическим и графическим методами. В результате

V150% (объем опухоли, покрытый дозой 150% от предписанной) составлял не более 35%. Разовая доза на целевой очаг составляла РОД 3Гр/за фракцию, 2 раза в день, с интервалом 6 часов СОД 21 Гр, 7 фракций. От сочетанной лучевой терапии пациенты получали: конформная дистанционная лучевая терапия (VMAT) СОД зоны регионарного метастазирования 60 Гр, СОД слизистой полости рта 50 Гр; от высокодозной брахитерапии СОД 21 Гр, BED 10,0 = 77 Гр.

Результаты. Медиана наблюдения составила 9–24 месяцев. Общая выживаемость равна 94%, безрецидивная выживаемость – 87,3%, $p \leq 0,05$. Поздних лучевых осложнений в данной группе больных не зафиксировано.

Заключение. Высокодозная брахитерапия играет успешную роль в мультидисциплинарном органосохраняющем лечении рака слизистой полости рта. Брахитерапия эффективна в качестве «буста» в дополнении к ДЛТ в качестве метода местной эскалации дозы, позволяющая сконцентрировать максимальную дозу именно в остаточной опухоли, избегая переоблучения здоровых тканей.

Возможности преодоления радиорезистентности плоскоклеточного рака шейки матки

Н.В. Коротких², И.П. Мошуров², А.А. Климович³, Д.А. Атякин³, И.Н. Куликова¹, Д.Ю. Каменев¹, Л.С. Мецеракова¹

Место работы: ¹БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж; ²ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж; ³НИИ экспериментальной биологии и медицины, кафедра онкологии и специализированных хирургических болезней ИДПО, Воронеж

e-mail: kornat78@mail.ru

Цель. Лучевая терапия вызывает гибель опухолевых клеток и стимуляцию противоопухолевого иммунитета, который усиливает контроль над ростом опухоли. Блокада лиганда к рецептору запрограммированной клеточной смерти Т-лимфоцитов (PD-L1), может повысить эффекторную функцию Т-клеток. Синтез PD-L1 усиливается в микроокружении опухоли после ЛТ. Блокада PD-L1 моноклональными антителами повышает эффективность ЛТ за счет снижения апоптоза цитотоксических Т-лимфоцитов. В ряде исследований было показано, что лучевая терапия в сочетании с агонистом TLR9 способна снижать радиорезистентность опухоли. При этом увеличивалось количество клеток в наиболее чувствительной фазе клеточного цикла G2/M, и подавлялась экспрессия лиганда к рецептору клеточной смерти PD-L1 путем ингибирования его синтеза через сигнальный путь NF-κB.

В частности, в исследовании Li Yan и др. на клетках *in vitro* радиорезистентного немелкоклеточного рака легкого было продемонстрировано, что под влиянием агонистов TLR9 на фоне облучения дозой в 10 Гр происходит блокада клеточного цикла. При этом количество клеток в фазе G2/M увеличивается по сравнению с контрольной группой в 2 раза через 24 часа и в 1,7 раза через 48 часов. Мы предположили, что стимуляция агонистом Толл-подобного рецептора 9 (TLR9) клеток врожденного иммунного ответа, улучшит противоопухолевую эффективность ЛТ, активируя клетки врожденного иммунного ответа и мобилизацию опухоле-специфических Т-лимфоцитов в микроокружение опухоли. Цель – изучить иммунные механизмы развития радиорезистентности плоскоклеточного РШМ при проведении радикального курса химиолучевого лечения. Изучить влияние

агониста TLR9 (на модели препарата Деринат), на радиорезистентность опухоли. Мы предположили, что агонист TLR9 в сочетании с ЛТ может обладать лучшей противоопухолевой активностью и модулировать экспрессию PD-L1 клетками опухоли.

Материалы и методы. В исследование включено 35 больных плоскоклеточным раком РШМ IIB–IVB. Всем больным проведено сочетанное химиолучевое лечение: дистанционная лучевая терапия на опухоль шейки матки и область регионарного метастазирования, с последующей брахитерапией (на остаточную опухоль шейки матки). СОД рп (PTV1) зоны регионарного метастазирования 45 Гр, на опухоль шейки СОД рп (PTV2) 85 Гр на фоне еженедельного введения цисплатина в дозе 40 мг/м². На протяжении всего курса лучевой терапии больные получали агонист Толл-подобного рецептора 9 – препарат Деринат 15 мг/мл – 5,0 внутримышечно № 10 с интервалом в 10 дней. В перерыве между в/м введением – Деринат 15 мг/мл, во влагалище к шейке матки перед сеансом брахитерапии ставился тампон с раствором Дерината 0,25% для местного и наружного применения № 10. У пациенток производилась биопсия опухоли до начала лечения и перед началом внутримышечной лучевой терапии и после всего курса лечения. Проведены иммуногистохимические исследования биопсийного материала для определения экспрессии TLR9 в тканях опухоли под влиянием агониста Толл-подобного рецептора 9 (Деринат 15 мг/мл раствор для внутримышечного введения) и уровня синтеза тканями опухоли лиганда PD-L1 к рецептору клеточной смерти Т-лимфоцитов PD-1.

Результаты. Агонист Толл-подобного рецептора 9 (TLR9) (Деринат) снижает резистентность опухоли к лучевой терапии путем уменьшения экспрессии ею PD-L1. Наши результаты показали, что сочетанное применение лучевой терапии и агониста TLR9 (Деринат) приводит к снижению экспрессии PD-L1 в клетках РШМ, по сравнению с исходным ее уровнем в группе монотерапии ионизирующим излучением. Этот клинический и иммуногистохимический феномен может зависеть от ингибирования внутриклеточного каскадного пути TLR9 – MyD88 – NF-κB с помощью сигнального белка p65. Было получено, что лучевая терапия и антитела к PD-L1 синергически уменьшают местное накопление инфильтрирующих опухоль миелоидных супрессорных клеток, которые подавляют Т-лимфоциты и изменяют иммунное микроокружение опухоли.

Заключение. Это исследование дало предварительные данные об одном из иммунных путей в механизме снижения радиорезистентности опухоли, при ЛТ в сочетании с агонистом TLR9, связанном с подавлением экспрессии PD-L1. Дальнейшие исследования в этом направлении должны уточнить роль иммунотерапии в лечении РШМ.

Близкофокусная рентгенотерапия при лечении злокачественных новообразований кожи в «БУЗ ВО ВОКОД»

И.П. Мошуров, Н.А. Знаткова, А.В. Цурикова, Н.В. Рябошлык, О.В. Гончарова, Г.Н. Соболев, С.А. Стикина, С.В. Баркалова, Е.В. Грачева, В.В. Васильева

Место работы: БУЗ Воронежской области «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж

e-mail: anastasiyacurikova@yandex.ru

Цель. Оценить эффективность близкофокусной рентгенотерапии при лечении злокачественных новообразований кожи.

Материалы и методы. С 2013 по 2017 г. в БУЗ ВО ВОКОД проведена близкофокусная рентгенотерапия 3645 пациентам со злокачественными новообразованиями кожи лица и волосистой части головы. Всем пациентам перед началом лечения была проведена морфологическая верификация опухолевого процесса. Базально-клеточный рак выявлен у 3054 (83,8%), плоскоклеточный рак – у 487 (13,3%) и метатипический рак – у 104 (2,9%) пациентов. Близкофокусная рентгенотерапия проводилась на аппарате X-Strahl 150. Поглощенная доза рассчитывалась в соответствии с модифицированной и дополненной моделью ВДФ для короткодистанционной рентгенотерапии в дозо-эквивалентных режимах. Лучевую терапию пациенты со злокачественными новообразованиями кожи лица и волосистой части головы получали амбулаторно, 5 дней в неделю, в течение 12–13 дней, РОД 4,4–6 Гр, СОД варьировала от 52,8 до 72 Гр. Объем облучения включал опухоль кожи с отступом от 0,5 до 1,0 см в зависимости от морфологии опухоли. При оценке ранних лучевых реакций использовалась шкала EORTC/RTOG.

Результаты. Проведена оценка непосредственных и отдаленных результатов лечения злокачественных новообразований кожи на аппарате близкофокусной рентгенотерапии X-Strahl 150. Полная регрессия опухоли после проведенного лечения достигнута у всех 3645 пациентов (100%). На момент окончания лечения у 2273 пациентов (62,3%) в зоне облучения имелась лучевая реакция 1-й степени, у 1372 пациентов (37,7%) – лучевая реакция 2-й степени, лучевых реакций 3–4-й степени не выявлено. Через 2 месяца после окончания курса близкофокусной рентгенотерапии у 3317 пациентов (91%) область облучения не отличалась от окружающих здоровых кожных покровов, у 328 (9%) в зоне облучения незначительно выражены гипопигментация кожи и телеангиоэктазии. За период наблюдения с 2013 по 2017 г. 3462 (95%) пациентов – без признаков рецидива, у 183 пациентов (5%) был выявлен рецидив опухоли в срок от 1 до 3 лет. Среди пациентов с рецидивом распределение по морфологическому типу опухолей было следующим: базально-клеточный рак – у 14 (7,7%), плоскоклеточный рак – у 118 (64,5%) и метатипический рак – у 51 (7,7%) пациентов.

Заключение. Близкофокусная рентгенотерапия это неинвазивный, эффективный, высокоэстетичный и безопасный метод лечения злокачественных новообразований кожи лица и волосистой части головы, позволяющий сохранить индивидуальный рельеф лица и функциональность.

Селективная внутриартериальная химиоинфузия в комплексном лечении рака ротоглотки

И.П. Мошуров, Н.А. Знаткова, М.С. Ольшанский, С.А. Стикина, А.В. Цурикова

Место работы: ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж; БУЗ Воронежской области «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж

e-mail: msolshansky2010@yandex.ru

Цель. Провести сравнительный анализ результатов лечения больных с неоперабельным местнораспространенным раком ротоглотки с использованием новой индивидуализированной методики локорегионарной химиотерапии обычной химиотерапии с внутривенным путем введения в комплексном химиолучевом лечении.

Материалы и методы. В исследование включено 75 пациентов с местнораспространенным раком ротоглотки без отдаленных метастазов. В I группу вошли 35 пациентов: с III стадией – 18 (51,4%) пациентов, с IVa – 17 (48,6%) пациентов. Схема лечения включала 3–4 курса селективной внутриартериальной химиоинфузии (СВАХ) цисплатина 90 мг/м² в доминантную артерию, кровоснабжающую опухоль. У каждого пациента определяли индивидуальную скорость кровотока в целевом сосуде и химиоинфузию проводили с данной скоростью в течение 35–50 минут. Далее внутриаартериально вводили 5-фторурацил 750 мг/м² в течение 45–60 минут. В завершение процедуры в опухолевые сосуды вводился концентрат цисплатина 10 мг. Параллельно с курсами СВАХ проводили 3-D конформную лучевую терапию фракциями 2 Гр, 5 дней в неделю до СОД 68–70 Гр. Во II группу (контрольную) вошли 40 пациентов: с III стадией – 22 (55%), с IVa – 18 (45%) пациентов. Для адекватности сравнения результатов между группами во II группе использовали схему химиотерапии PF: цисплатин 100 мг/м² внутривенно в 1-й день и 5-фторурацил по 1000 мг/м² каждый 1–4-й дни. Лучевая терапия проводилась в режиме, аналогичном I группе, указанном выше.

Результаты. Всего пациентам I группы проведено 122 эндovasкулярных вмешательства. Технический успех составил 100%. Никаких осложнений при использовании нашей методики не было отмечено. Медиана наблюдения составила 25±2,3 месяцев. Частота общих ответов составила 100% у всех 35 пациентов I группы, и 70% (28 пациентов) – во II группе (p<0,01). Не выявлено статистически достоверных различий в частоте нежелательных явлений при проведении СВАХ по сравнению со стандартной внутривенной химиотерапией. Общая однолетняя выживаемость пациентов I группы составила 85,7% (30 пациентов), против 75% (30 пациентов) во II группе (p<0,01). Двухлетняя выживаемость при использовании СВАХ в I группе составила 82,9% (29 пациентов), против 50% (20 пациентов) во II группе (p<0,01).

Заключение. Включение в план химиолучевого лечения индивидуализированной селективной внутриартериальной инфузии химиопрепарата позволяет достигнуть более высоких показателей одно и двухлетней выживаемости больных с местнораспространенным раком ротоглотки, чем химиотерапия по схеме PF с внутривенным путем введения химиопрепарата.

Оценка результатов неоадьювантной терапии у пациентов с местно-распространенным раком прямой кишки

Е.А. Ишкова¹, И.Н. Василенко¹, Р.В. Коньков¹, В.Б. Каушанский¹, Ю.М. Макарова¹, Н.Г. Бахмутский², А.Н. Уланов¹

Место работы: ¹ГБУЗ «Клинический онкологический диспансер №1» МЗ Краснодарского края, Краснодар; ²ФГБОУ ВО «Кубанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Краснодар

e-mail: ishkova73@mail.ru

Цель. Оценка раннего ответа на неоадьювантную химиолучевую и лучевую терапию у больных местнораспространенным раком прямой кишки по данным патолого-анатомического исследования удаленных тканей.

Материалы и методы. Материалом исследования послужило ретроспективное изучение послеоперационного материала 118 пациентов с местно-распространенными формами рака прямой кишки (T2–T4, N0–2, нижеампулярный отдел), получивших неоадьювантную терапию и оператив-

ное лечение в ГБУЗ КОД №1. Средний возраст пациентов составили 63 года, с преобладанием женщин (53,4%). Лучевая терапия проводилась на линейном ускорителе электронов Elekta Synergy с применением методов 3D конформной ЛТ энергиями 6 и 10 МэВ, стандартной бокс-методикой или IMRT при необходимости. СОД составила 44–50 Гр. Для выбора режима фракционирования использовалась линейно-квадратичная модель. Химиотерапия проводилась режимами с использованием фторпиримидинов. Запланированное хирургическое лечение у всех пациентов было выполнено в полном объеме. Оценка ответа опухоли на проведенное лечение проводили по данным патологоанатомического исследования опухоли, удаленной во время операции.

Результаты. Неoadъювантная химиолучевая терапия проведена у 68 пациентов (57,6%) пациентов, остальным 50 (42,4%) – только предоперационная лучевая терапия с учетом противопоказаний по сопутствующей патологии. После неoadъювантной химиолучевой терапии патоморфоз 1–2 степени наблюдался у пациентов в 30,8%, 3–4 степени – в 43,8%. Полный эффект с отсутствием опухолевых клеток в удаленном препарате достигнут у больных из этой группы в 7,9%. Ответ на неoadъювантную химиолучевую терапию отсутствовал в операционном материале у пациентов в 7,35%. В группе больных, где использовали только предоперационную лучевую терапию, патоморфоз 1–2 степени выявлен в 40%, 3–4 степени – в 43% соответственно. Полный регресс опухоли выявлен в 7% наблюдений и отсутствие ответа – в 10%. Побочные реакции, представленные гематологической токсичностью, наблюдались у 30% пациентов из 1-й группы и у 25% – из 2-й.

Заключение. Неoadъювантная химиолучевая терапия является методом выбора при лечении местнораспространенного рака нижнеампулярного отдела прямой кишки. Полученные результаты коррелируют с клиническими показателями эффективности лечения. Вопрос о расширении показаний для химиолучевой терапии требует дальнейшего обсуждения.

Симультанный интегрированный буст в неoadъювантном лечении местнораспространенного рака прямой кишки – первый опыт в «БУЗ ВО ВОКОД»

И.П. Мошуров, Н.А. Знаткова, А.В. Цурикова, Д.А. Головков, И.А. Зайцева, Л.С. Юрьев, М.В. Овечкина, С.А. Ткачев, Д.В. Белокрытцев

Место работы: БУЗ Воронежской области «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж

e-mail: anastasiyacurikova@yandex.ru

Цель. Оценить непосредственные результаты неoadъювантного химиолучевого лечения местнораспространенного рака прямой кишки с использованием методики симультанного интегрированного буста.

Материалы и методы. С 2017 по 2018 г. в рамках комплексного лечения в Воронежском областном клиническом онкологическом диспансере проведено химиолучевое лечение 25 пациентам с местнораспространенным раком прямой кишки с включением в программу фторпиримидинов. Всем пациентам выполнена комплексная предлучевая подготовка по разработанному нами стандартному протоколу совмещения данных КТ и МРТ с использованием МР-совместимого иммобилизационного оборудования, плоской деки стола и системы лазерных центраторов. Больным проведена объемно-модулированная лучевая терапия на линейном уско-

рителе Elekta Agility фотонами 6 МэВ. В планируемый объем облучения РТВ47,5 (РОД 1,9 Гр, СОД 47,5 Гр) входили зоны регионарного метастазирования с включенной зоной интегрированного буста – РТВ 52,5 (РОД 2,1 Гр, СОД 52,5 Гр) – первичной опухолью с зоной субклинического распространения. Непосредственные результаты лечения оценивались с помощью проведения ректоскопии и МРТ малого таза. Для оценки токсических эффектов использовалась шкала EORTC/RTOG.

Результаты. При оценке непосредственных результатов неoadъювантного химиолучевого лечения с применением методики симультанного интегрированного буста у всех 25 пациентов выявлена выраженная положительная динамика по опухолевой массе при контрольной ректоскопии. На контрольном МРТ – у 14 (56%) пациентов положительная динамика, у остальных 11 (44%) оценка динамики затруднена из-за развития отека тканей в зоне облучения. При оценке токсичности проведенного неoadъювантного лечения были отмечены следующие эффекты: острые лучевые реакции со стороны кожных покровов не превышали 1 степени, со стороны нижних отделов желудочно-кишечного тракта лучевые реакции 1 степени наблюдались у 8 (32%) пациентов, 2 степени – у 17 (68%), со стороны мочеполовой системы ни у одного из 25 человек лучевые реакции не превысили токсичность 1 степени, гематологическая токсичность 1 степени отмечена у 10 (40%) больных, 2 степени – у 3 (12%). Оперативное лечение выполнено через 6–8 недель. Проанализированы данные патолого-гистологического материала. Патоморфоз 4 степени выявлен у 1 пациента (4%), 3 степени – у 2 (8%), 2 степени – у 4 (16%), 1 степени – у 12 пациентов (48%).

Заключение. Симультанный интегрированный буст в составе неoadъювантного химиолучевого лечения местнораспространенного рака прямой кишки представляет собой современную и эффективную методику лучевой терапии, при которой оптимизируются объемы облучения, уменьшаются сроки и токсичность проводимого лечения.

Конвенциональная и конформная лучевая терапия немелкоклеточного рака легких

И.П. Мошуров, Н.А. Знаткова, Н.В. Рябошлык, Т.Ю. Старостина, А.В. Цурикова

Место работы: БУЗ Воронежской области «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж

e-mail: rnv.natali@gmail.com

Цель. Оценить эффективность и переносимость конвенциональной и конформной лучевой терапии немелкоклеточного рака легких.

Материалы и методы. В исследование вошел 61 пациент, получивший лечение в БУЗ ВО «ВОКОД» в 2013–2014 гг. с морфологически верифицированным центральным немелкоклеточным раком легкого 3А стадии, 59 мужчин и 2 женщины в возрасте от 43 до 72 лет. В 38 случаях гистологическая картина соответствовала плоскоклеточному раку легкого, в 23 – аденокарциноме. Пациенты, в зависимости от метода лечения, были разделены на 2 группы, идентичные по стадии и морфологической верификации. Всем пациентам проводилось радикальное хирургическое лечение с последующей химиолучевой терапией с применением препаратов платины. Пациенты первой группы (n=29) получили конформную лучевую терапию на линейном ускорителе Elekta Synergy с применением индивидуальных термoplastических масок методикой 3D конформной лучевой терапии, IMRT, VMAT.

Расчет плана лечения проводился в программе XIO, Monaso. Объемная визуализация мишени проводилась в системе XVI. Пациентам второй группы (n=32) лучевая терапия проводилась на гамматерапевтическом аппарате ТераТрон. Лечение в обеих группах осуществлялось традиционным фракционированием РОД 2,0 Гр, пять раз в неделю до СОД 50 Гр. Проведен анализ дозового распределения при конвенциональной и конформной лучевой терапии на мишень и органы риска (пищевод, легкие, сердце и спинной мозг). Проведена оценка лучевых реакций и лучевых повреждений (EORTC/RTOG и LENT/SOMA).

Результаты. Оценка результатов лечения проведена у 61 пациента (29 пациентов, получивших конформную лучевую терапию, и 32 пациента в группе конвенциональной лучевой терапии). Средняя доза на мишень в группах конформной и конвенциональной лучевой терапии составила 50,1 и 50,4 Гр соответственно. Средняя доза на критические органы в группе конвенциональной лучевой терапии: пищевод – 26,4 Гр, легкие – 16,6 Гр, сердце – 26,1 Гр, спинной мозг – 21,1 Гр; в группе конформной лучевой терапии: пищевод – 20,6 Гр, легкие – 13 Гр, сердце – 14,6 Гр, спинной мозг – 14,3 Гр. Лучевые реакции в виде острого пульмонита 3 степени отмечены у 3 (9,3%) пациентов, острого эзофагита 3 степени – у 1 (3,1%) пациента при проведении конвенциональной лучевой терапии. При проведении конформной лучевой терапии наблюдались только лучевые реакции в виде эзофагита и пульмонита 1–2 степени, купировавшиеся проведением симптоматического лечения. Средний срок наблюдения составил 3,5 года. Общая 3-летняя выживаемость составила в группе конвенциональной лучевой терапии 54,7%, конформной – 59,8%.

Заключение. Применение конформной лучевой терапии в лечении немелкоклеточного рака легких позволяет подвести необходимую дозу облучения к мишени минимизируя нагрузку на критические органы, тем самым улучшая переносимость и эффективность лечения.

Результаты лечения больных в рамках частно-государственно партнерства со ЗНО на аппарате КиберНож в Воронежском областном клиническом онкологическом диспансере

И.П. Мошуров, Н.А. Знаткова, Ю.С. Квашина, Н.В. Коротких, Н.В. Рябошлык, А.В. Цурикова, Е.В. Грачева, А.Ю. Панонова, В.И. Замятина, С.М. Поварков

Место работы: БУЗ Воронежской области «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж; ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж; Межрегиональный медицинский центр ранней диагностики и лечения онкологических заболеваний, Воронеж

e-mail: juliadok@gmail.com

Цель. Проанализировать результаты лечения пациентов, получивших СТЛТ на системе «КиберНож» в рамках частно-государственного партнерства Воронежского Областного Клинического Онкологического Диспансера и Воронежского онкологического центра ООО «ММЦРДиЛОЗ».

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 204 медицинских карт пациентов, получивших лечение на аппарате КиберНож в период с 2013 по 2017 г. Из них 116 женщин, 88 мужчин в возрасте от 18 до 82 лет. Интра-

краниальная локализация метастатических очагов отмечена у 137 пациентов (80,1%), экстракраниальная локализация метастазов – у 34 пациентов, что составило (19,9%). В структуре пациентов с метастатическим процессом, направленных на СТЛТ, наиболее часто встречались пациенты с раком молочной железы – 57 (33,3%), раком легкого – 52 (30,4%), раком ЖКТ – 25 (14,6%). Остальные локализации составили 37 пациентов (21,6%). Из 33 первично направленных больных наиболее часто встречались опухоли головного мозга – 23 пациента (69,7%). Остальные локализации наблюдались у 10 пациентов (30,3%), среди которых встречались: рак предстательной железы, рак почки, саркома мягких тканей, MALT-лимфома орбиты.

При анализе локализаций метастатического поражения было выявлено, что основная доля пришлась на головной мозг – 137 случаев (80,1%), метастазы в печень составили 26 случаев (15,2%), метастазы в легкие – 6 случаев (3,5%), прочие локализации составили 1,2%. Большая часть пациентов (99 человек) имели множественный характер метастатического поражения, что составило 57,9%. Больных с единичными метастазами насчитывалось 72 человека (42,1%). Макроскопический объем опухоли (GTV) определялся по данным МРТ как патологическая ткань, накапливающая контраст. Объем опухоли варьировал от 0,01 до 117,16 см³.

Результаты. При анализе полученных результатов можно отметить, что локальная эффективность лечения достигнута у большей части пациентов – 182 человека (89,2%). Из них стабилизация процесса – у 65 человек (31,8%), частичный ответ опухоли зарегистрирован в 81 случае (39,7%), полная регрессия отмечена у 36 человек (17,6%), отрицательная динамика отмечена в 22 случаях (10,8%). В настоящее время из 204 человек, получивших лечение на системе КиберНож, живы 83 человека без учета стадии и локализации процесса, что составило 40,6%. Одногодичная летальность после окончания курса лучевой терапии составила 22,8%. Наилучшие результаты при оценке локальной эффективности при метастатическом процессе в головном мозге наблюдались у пациентов с первичной опухолью в легком и молочной железе при одиночном метастазировании и минимальном объеме очага. Наихудшие результаты достигнуты при лечении метастатического поражения меланомы в головной мозг.

Заключение. Комплексная оценка отдаленных и непосредственных результатов СТЛТ на аппарате КиберНож дает возможность дифференцированно подходить к определению показаний для выбора метода лучевой терапии. Внедрение в клинику методик СТЛТ позволяет оптимизировать лучевое лечение.

Новые перспективы комплексной топометрии с использованием MRCAT технологии

И.П. Мошуров, Н.А. Знаткова, М.В. Овечкина, Н.В. Коротких, А.В. Цурикова, Н.В. Рябошлык, Ю.С. Квашина, Е.В. Грачева

Место работы: БУЗ Воронежской области «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж

e-mail: marinaviktorovna.ovechkina@mail.ru

Цель. Продемонстрировать возможность применения MRCAT в планировании лучевой терапии у больных с опухолями органов малого таза. Задачей МРТ является четкая визуализация опухоли (GTV, CTV) и критических структур. КТ направлено на определение контуров анатомических структур и построения изображения с учетом единиц Хаунсфилда (HU) для расчета дозы.

ОНКОГЕНЕТИКА

Успешное планирование лучевой терапии обеспечивается хорошим соотношением между МРТ и КТ, что достигается идентичным положением пациента на аппаратах МРТ, КТ и минимальным временным промежутком между сканированиями. Между тем, современная цифровая технология MRCAT – выполнение МРТ сканирования с построением псевдокомпьютерных изображений позволяет исключить КТ из предлучевой подготовки. MRCAT – это путь использования одной модальности для планирования терапии с учетом мягкотканой контрастности МРТ и электронной плотности тканей при КТ.

Материалы и методы. В Воронежском областном клиническом онкологическом диспансере исследования проводились на аппаратах PKT Brillians Big Bore и MPT Ingenia 1,5T MR-RT для поддержки и планирования лучевой терапии. Для получения доказательной базы пациентам проведено сравнение разработанного нами стандартного протокола совмещения данных КТ и МРТ с использованием МР-совместимого иммобилизационного оборудования, плоской деки стола, системы наружных лазерных центраторов с новой цифровой технологией MRCAT в топометрической подготовке у больных с опухолями малого таза. При выполнении MRCAT технологии получение изображений проходит параллельно процессу сканирования и не требует дополнительного времени на обработку данных с последующим экспортом в систему планирования терапии в формате DICOM-КТ. Изображения передавались на станцию оконтуривания, где производилось определение объемов мишени и критических органов по МРТ сканам.

Результаты. Проведен сравнительный анализ физико-дозиметрического планирования лучевой терапии у 48 онкологических больных с опухолями органов малого таза (45 пациентов с раком предстательной железы, 3 пациентки с раком шейки матки). Покрытие PTV: 100%D – 90%V при КТ сканировании с последующим совмещением с МРТ и 100%D – 92%V при проведении MRCAT. Покрытие CTV: 100%D – 94%V и 100%D – 96%V соответственно. Нагрузка на rectum составила V50=50% в первом случае и V50=46% во втором. Планы пациентов рассчитанные по КТ и МРТ и MRCAT не имели значимых различий в виде недостаточного или избыточного облучения заданных объемов. Локальный максимум дозы в облучаемом объеме составил 100%D=1,5%V при КТ топометрии и 100%D=1,3%V при использовании MRCAT в предлучевой подготовке.

Дополнение компьютерной топометрии данными магнитно-резонансной томографии позволило точнее визуализировать зону поражения и субклинического распространения опухолевого процесса. При проведении высокотехнологичного лучевого лечения улучшение визуализации позволило уменьшить объемы облучения, в том числе с уменьшением лучевой нагрузки на критические структуры. При анализе физико-дозиметрических расчетов лечения одних и тех же пациентов, выполненных по результатам совмещения КТ с МРТ и MRCAT, не выявлено значимой разницы по основным критериям физико-дозиметрического планирования: времени облучения, гистограмме доза-объем по мишени и критическим структурам.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о возможности и целесообразности внедрения MRCAT в клиническую практику предлучевой подготовки онкологических больных, что в свою очередь позволит снизить лучевую нагрузку на пациента, минимизировать процент технических ошибок в процессе топометрии путем исключения переключивания пациента на другой стол, отсутствия временного промежутка между сканированиями, уменьшить нагрузку на КТ-аппараты и сократить объем работы врача.

Таргетное секвенирование нового поколения генов репараций для выявления редких мутаций при наследственном раке молочной железы и раке яичников

Р. Ф. Еникеев³, Р. Ш. Хасанов⁵, Л. Х. Шигапова¹, О. И. Бровкина², М. Г. Гордиев³, Е. И. Шагимарданова¹, Д. С. Ходырев², А. Г. Никитин², О. А. Гусев^{1,4}

Место работы: ¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань; ²Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Москва; ³ГБУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства Здравоохранения Республики Татарстан», Казань; ⁴RIKEN, Йокогама, Япония; ⁵Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань

e-mail: marat7925@gmail.com

Цель. Таргетное секвенирование нового поколения генов репараций для выявления редких мутаций при наследственном раке молочной железы и раке яичников.

Материалы и методы. Методом секвенирования нового поколения (NGS) были проанализированы основные гены участвующие в системе репарации ДНК человека (140 генов) в 450 образцах крови от пациенток с наследственным РМЖ, проходивших обследование в различных учреждениях онкологического профиля РФ в 2014–2018 гг. Критерии включения были наличием двух из трех факторов – молодой возраст возникновения РМЖ (до 45 лет), отягощенный семейный анамнез (наличие у родственников первой или второй линии родства заболеваний онкологического профиля гинекологической или пищеварительной системы) трижды негативный рак.

Выбранная панель генов позволяла проанализировать три большие группы генетических нарушений при фенотипе наследственный РМЖ: анализ мутаций в генах, ассоциированных с наследованным РМЖ; анализ мутаций в генах, которые формируют синдром хромосомной нестабильности – телеангиэктазию атаксию (А-Т), анемию Fanconi (FA), синдром Неймегена (NBS) синдрома Блюма (BS) и др.; анализ мутаций в генах, которые формируют другие наследственный онкологические синдромы – наследственный неполипозный рак ободочной и прямой кишки (HNPCC – Линч синдром), болезнь Гиппеля-Линдау, семейный аденоматозный полипоз, синдром диспластического невуса, синдром Каудена, синдром Peutz – Jeghers, синдром MUTYH и др. Подготовка библиотек для секвенирования осуществлялась с помощью NimbleGen SepCapEZ Choice, секвенирование проводилось на приборе Illumina MiSeq («Illumina»)

Результаты. В результате секвенирования 450 образцов пациенток с наследственным РМЖ была выявлено 144 патогенных и 82 предположительно патогенных мутаций в генах репараций. В проанализированной выборке найдены патогенные мутации (с частотой более двух) в следующих генах: BRCA1, BRCA2, ATM, CDKN2A, CDH1, CHEK2, POLE, APC, FANCL, MLH1, MSH6, PALB2, CDK11, TP53, MLH3, MSH2, STK11, FANCD2, RAD51C, NF1, PM2, NBN, POLD1, RAD50, BUB1, RET.

Заключение. Полученные результаты позволяют сделать вывод о мультигенности формирования фенотипа наслед-

ственный рак молочной железы. Таким образом, в нашем исследовании мы подтверждаем необходимость анализа совокупности генов репарационной системы ДНК при диагностики наследственного РМЖ. Собранные клиническая информация так же позволила выявить особенности спектра мутаций в зависимости от района проживания, национальности и эффективности лечебной тактики РМЖ.

Гены системы репарации: популяционные различия наследственных раков яичников и молочной железы, выявляемые методом NGS у пациентов с первично-множественным раковым процессом

О.И. Бровкина¹, М.Г. Гордиев², Р.Ф. Еникеев², Р.Ш. Хасанов³, Л.Х. Шигапова⁴, Е.И. Шагимарданова⁴, О.А. Гусев⁴, Д.С. Ходырев¹, А.Г. Никитин¹

Место работы: ¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань; ²Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Москва; ³ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства Здравоохранения Республики Татарстан», Казань; ⁴RIKEN, Йогогама, Япония; ⁵Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань
e-mail: alba352007@yandex.ru

Цель. Встречаемость наследственного рака молочной железы (РМЖ) составляет примерно 5–10% и порядка 20% составляет встречаемость рака яичников (РЯ). Развитие наследственных РЯ и РМЖ обусловлено генетическими нарушениями в системе репарации ДНК, состоящей из более чем 100 генов. Однако в настоящее время в большинстве медицинских центров России диагностика наследственного РЯ и РМЖ представляет собой определение наиболее частых мутаций (8 точек) в генах BRCA1, BRCA2 с помощью ПЦР-методов. Целью этой работы является популяционный анализ мутаций в генах системы репарации, которые необходимо учитывать для назначения и таргетных препаратов.

Материалы и методы. Методом секвенирования нового поколения (NGS) были проанализированы гены репарационной системы в 62 образцах крови от пациенток с первично-множественным раковым процессом. Критерии включения были как минимум два критерия из трех: молодой возраст возникновения РМЖ и РЯ (до 50 лет), отягощенный семейный анамнез (наличие одного и более РМЖ или РЯ у родственниц первой или второй линии родства), первично-множественный РМЖ и РЯ. Для сравнения частот встречаемости мутаций были методом ПЦР «в реальном времени» были проанализированы 49 образцов крови от пациенток славянского происхождения, проходивших обследование в Федеральном научно-клиническом центре ФМБА России (г. Москва) в 2014–2018 гг.

Результаты. Полученные результаты секвенирования 62 образца пациенток с наследственным РМЖ можно разделить на две группы: патогенные и предположительно патогенные. В первой группе было выявлено 19 мутаций у 3 пациенток. Ко второй группе были отнесены 22 мутации, присутствующие у 27 пациенток. У 15 пациенток были выявлены мутации в генах системы репарации, не относящихся к BRCA1/BRCA2, при этом именно эти мутации были

патогенными (HGMD Professional v2016.4). По результатам анализа ПЦР «в реальном времени» среди женщин славянского происхождения была выявлена мутация 5382insC (NM_007300.3: с. 5329dup) в 47% случаев. Эта же мутация обнаруживалась лишь в 7% случаев. Таким образом, мы подтвердили предположение о том, что ПЦР-наборы, которые используют для поиска мутаций в генах BRCA1/BRCA2 в РФ, не столь эффективны в отношении пациенток татарского происхождения. С помощью метода NGS появилась возможность выявить редкие мутации, характерные для различных этносов, что дает возможность исследовать обнаруженные мутации с помощью секвенирования по Сэнгеру у родственников пациенток.

Закключение. В результате проведенного NGS-анализа 62 пациенток с наследственными РМЖ и РЯ первично-множественным процессом было выявлено 42 мутаций в генах системы репарации, что возможно позволит оптимизировать тактику лечения и ведения этих пациенток.

Анализ молекулярно-генетических нарушений на клеточных моделях и в биопсиях рака почки

А.В. Балбуцкий, Л.Ф. Морозова, И.С. Абрамов, Т.С. Лисица, С.Д. Бежанова

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
e-mail: White1763@yandex.ru

Цель. Рак почки (РП) составляет 2% в структуре онкологической заболеваемости. Ежегодно в мире регистрируется 210 000 новых случаев РП, 80–90% которых диагностируют как светлоклеточный рак почки (СРП). Для данного заболевания характерна относительная резистентность к стандартной химиотерапии, отсутствие диагностических онкомаркеров и убедительной альтернативы хирургическому лечению диссеминированного РП. Понимание механизмов канцерогенеза РП способствует развитию новых подходов к терапии заболевания, улучшению прогноза и качества жизни пациентов.

Цель исследования – изучить молекулярно-генетическую гетерогенность в клеточных линиях и в клинических биопсиях рака почки.

Материалы и методы. Клеточные линии РП получены в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина из первичных культур рака почки человека – Рпоч1-КК и Рпоч-П. Биопсийный материал (n=60) собран в отд. урологии и верифицирован в отд. патологической анатомии опухолей человека. Для ПЦР-анализа на матрице опухолевой ДНК и в контроле (нормальная ткань пациентов) использовали пары праймеров к экзонам 1, 2, 3 гена VHL и к экзонам 6–10 гена TP53 (образцы ДНК клеточных линий) с последующим прямым секвенированием ампликонов. Минисеквенирование ампликонов в режиме фрагментного анализа провели с помощью AATI Fragment Analyzer, используя набор реагентов «DNF-910 dsDNA Reagent Kit 35–1500bp». Статистическую обработку выполнили в программе Statistics 6.0. Для ИГХ-анализа и оценки уровней экспрессии белков нуклеолина/C23 и нуклеофозмина/B23 использовали первичные антитела к C23 и B23, а также вторичные кроличьи антитела (Abcam).

Результаты. В линии Рпоч1-КК в гомозиготном состоянии выявлены 2 полиморфизма: R72P – замена R>P в кодоне 72, соответствующая нуклеотидной замене в экзоне 4 гена TP53, и IVS6+62G/A – G. Кроме того, в геноме этой же линии обнаружена мутация – однонуклеотидная замена с.742 C>T в экзоне 7 гена TP53, приводящая к замене аргинина

на триптофан в кодоне 248 – R248W. Методом фрагментного анализа обнаружена протяженная делеция длиной ~125 п. н. в экзоне 1 гена VHL. Таким образом, подтверждается молекулярно-генетическая гетерогенность РП, ранее показанная нами с помощью флуоресцентной гибридизации *in situ* на хромосомах в клетках линии Рпоч1-КК.

Структура и спектр изменений в гене-супрессоре VHL исследовали в образцах ДНК из опухолевых биопсий и гистологически верифицированной нормальной ткани изучаемых пациентов с РП. В биопсийном клиническом материале и в архивных образцах РП выявлен широкий спектр изменений гена VHL, включая инактивацию гена в 40% случаев. В этих образцах обнаружены различные по структуре и локализации изменения гена VHL с преобладанием полиморфизмов и функционально значимых мутаций в экзоне 1 (56% всех изменений), в экзонах 2 и 3 – 25 и 19% соответственно.

Сопоставлены клиничко-патологические характеристики изученной группы и мутантный статус. Опухолевый процесс находился на I стадии у 45% пациентов, на II – у 10%, на III – у 27,5%, на IV – у 16,5%. У 85% пациентов был диагностирован СРП, у 4,8% – аденокарцинома, у 4,8% – папиллярный рак и у 2,4% – переходно-клеточный рак. Таким образом, у большинства пациентов диагностирован распространенный СРП и широкий спектр изменений в гене VHL в клинических образцах рака почки, что создает предпосылки для развития резистентности к химиотерапии.

Одним из путей преодоления этой проблемы служит использование катионных пептидов, индуцирующих апоптоз различных по происхождению опухолевых клеток, в которых гиперэкспрессированы шаперонные белки нуклеолин/C23 и нуклеофозмин/B23. Мы подтвердили гиперэкспрессию C23 и B23 в клетках Рпоч1-КК и Рпоч-П. Эксперименты с модельной линией СРП Рпоч1-КК позволили отобрать в МТТ-тестах несколько КП, представляющих интерес для дальнейшего исследования *in vivo*.

Изучение прогностической роли генов VHL, BAP1 и PBRM1 в светлоклеточном раке почки

Н.Н. Мазуренко, С.Д. Бежанова, Д.М. Максимович, И.В. Цыганова, Т.Ф. Маливанова, В.А. Драудин-Крыленко, О.В. Шаньгина, А.Ф. Мукерия, Д.Г. Заридзе

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: nnmazurenko@mail.ru

Цель. Нарушения гена VHL являются ранним и наиболее частым событием при раке почки, однако в прогрессию светлоклеточного рака почки (СКРП) вовлечены и другие гены, расположенные на хромосоме 3p, в частности, BAP1 и PBRM1. Работа посвящена исследованию нарушений и экспрессии генов VHL, BAP1 и PBRM1 с целью оценки их прогностической роли при СКРП.

Материалы и методы. Мутации VHL определяли секвенированием по Сэнгеру в ДНК из свежемороженых операционных биопсий СКРП. Экспрессию генов BAP1 и PBRM1 оценивали иммуногистохимически в парафиновых срезах с антителами к BAP1 (C-4 sc-28383) и PBRM1 (GeneTex 32464). Сравнение выживаемости пациентов с различной экспрессией BAP1 и PBRM1 проводили Long rank тестом.

Результаты. Мутации VHL обнаружены в 80% СКРП, среди них доминируют делеции со сдвигом рамки считывания (32%) и точечные замены (27%), также выявлены делеции без сдвига рамки (6%) и нарушения сайта сплайсинга (4%).

В норме белковые продукты генов BAP1 и PBRM1 экспрессируются в ядре. При ИГХ анализе 145 случаев СКРП отсутствие ядерной экспрессии BAP1 наблюдалось в 16%, а PBRM1 – в 58% опухолей. Одновременная ядерная локализация BAP1 и PBRM1 отмечена в 31% СКРП, а отсутствие мутаций VHL – в 10% этих опухолей, то есть только 10% СКРП не имели генетических нарушений трех генов. В 19% случаев СКРП наблюдалась фокальная ядерная экспрессия BAP1 и PBRM1, причиной которой может быть внутриопухолевая гетерогенность. Установлено, что наихудшая послеоперационная выживаемость была у пациентов СКРП с отсутствием ядерной экспрессии PBRM1 ($p=0,03$, Long rank test), но не BAP1.

Заключение. Мутации VHL доминируют в СКРП, но не определяют выживаемость пациентов с СКРП. Получены данные, указывающие на различную роль генов BAP1 и PBRM1 в прогрессии СКРП, показано, что экспрессия PBRM1 имеет прогностическое значение.

Молекулярная гетерогенность увеальной меланомы

В.В. Назарова, И.В. Цыганова, И.А. Утяшев, К.В. Орлова, Д.В. Мартынов, Н.Н. Мазуренко

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: nnmazurenko@mail.ru

Цель. Увеальная меланома (УМ) составляет 3,7–5% всех случаев меланомы и возникает при трансформации меланоцитов хориоидеи, цилиарного тела или радужки. Основные молекулярные нарушения при УМ состоят в активации митоген активированных протеинкиназ MEK и ERK вследствие мутации в GNAQ или GNA11, реже в меланоме хориоидеи встречаются мутации KIT, а в меланоме радужки – BRAF. Анализ мутаций онкогенов необходим для выбора тактики лечения УМ и назначения препаратов таргетной терапии. Цель работы состояла в анализе мутаций онкогенов в УМ и изучении выживаемости пациентов с мутациями различных драйверных генов.

Материалы и методы. Исследовали опухолевую ДНК, полученную с помощью макродиссекции парафиновых срезов от 73 пациента с УМ. Мутации в генах GNAQ (экзон 5), GNA11 (экзон 5), KIT (экзоны 11, 13, 17), BRAF (экзон 15) или NRAS (экзон 2, 3) определяли секвенированием по Сэнгеру.

Результаты. Большинство пациентов с УМ женщины (66%), средний возраст постановки диагноза – 53 года, 40% больных – моложе 50 лет. У 91,8% пациентов с УМ была меланома хориоидеи, у 5,4% – меланома радужки, у 1,4% – цилиарного тела и у 1,4% – меланома радужки с признаками инвазии цилиарного тела и склеры. В 80,8% УМ выявлены мутации GNAQ (42,4%) и GNA11 (38,4%), при этом в GNAQ доминируют замены Q209P (74%), а в GNA11 – замены Q209L (93%). Кроме того, в трех (4,6%) образцах УМ выявлены мутации в 11 экзоне KIT, в одной меланоме цилиохориоидальной зоны – мутация BRAF. Частота мутаций GNAQ и GNA11 одинакова в разных возрастных группах.

Мутации GNAQ чаще обнаружены в первичных УМ и в 60% УМ с веретенноклеточным фенотипом. Достоверных различий в общей выживаемости пациентов с УМ в зависимости от мутаций в генах GNAQ и GNA11 не выявлено. При анализе выживаемости до прогрессирования, у пациентов с мутацией в гене GNA11 выявлено достоверное ($p=0,03$) уменьшение времени до прогрессирования в сравнении с пациентами с мутацией GNAQ. Медиана времени до прогрессирования в группе пациентов с мутацией GNA11 составила 35 мес. (95%

ДИ 17–54), против 74 мес. (95% ДИ 12–129) в группе пациентов с мутацией GNAQ.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют, что УМ характеризуется молекулярной гетерогенностью. У пациентов с мутацией в гене GNA11 выявлено достоверное ($p=0,03$) уменьшение времени до прогрессирования в сравнении с пациентами с мутацией GNAQ.

Транскрипционная активность РТ-генов в клетках перевиваемых культур и опухолевых тканях пациентов

О.И. Кит, Д.И. Водолажский, Д.С. Кутилин, Х.А. Мозушкова, Т.И. Моисеенко, Е.М. Франциянц

Место работы: Ростовский НИИ онкологии, Ростов-на-Дону

e-mail: dvodolazhsky@gmail.com

Цель. РТ-антигены из-за ограниченного характера их экспрессии могут эффективно и высоко-специфично распознаваться иммунной системой онкологически больных. Эта антигенность предоставляет возможность их использования в качестве вакцин, способных активно стимулировать специфичный иммунный ответ в целях борьбы с ростом опухоли. В результате этого свойства количество исследований РТ-антигенов во всем мире стремительно увеличивается. (Massive expression of germ cell-specific genes is a hallmark of cancer and a potential target for novel treatment development. Bruggeman JW, Koster J, Lodder P, Repping S, Hamer G. *Oncogene*. 2018 Jun 15. doi: 10.1038/s41388-018-0357-2.).

Поэтому цель данного исследования состояла в сравнительном изучении спектра транскрипционной активности РТ-генов клетками HeLa и PC-3 в модельных условиях и в тканях опухолей пациентов: рак тела матки, рак молочной железы и рак яичников. Исходя из имеющихся литературных данных об экспрессии РТ-генов, можно предположить, что уровень экспрессии РТ-генов в перевиваемых клеточных линиях опухолей человека должен намного превосходить (хотя бы для некоторого пула РТ-генов) аналогичный уровень экспрессии РТ-генов в тканях опухолей пациентов.

Материалы и методы. Для исследования относительной экспрессии генов использовали операционные не фиксированные биоптаты опухолевых и условно здоровых тканей пациенток Юга России, поступивших на лечение в РНИОИ ФГБУ МЗ РФ в 2014-2017 гг. Методом RT-qPCR проводили определение относительной экспрессии 17 генетических локусов, ответственных за экспрессию РТ-генов: MAGEA1, MAGEA2, MAGEA3, MAGEB1, MAGEB2, GAGE-1, GAGE3, GAGE4, MAGEC1, MAGEA4, BAGE, XAGE3, NY-ESO1 v1, NY-ESO1 v2 (CTAG1B), SSX2, SYCP1, и PRAME1. В качестве референсного гена использовали ген GAPDH. Все экспериментальные процедуры были проведены с соблюдением этических норм, получены добровольные информированные согласия всех пациенток.

Результаты. Результаты данного исследования наглядно продемонстрировали, что имеются значительные различия по этому показателю между клетками HeLa и другими исследованными тканями и клетками культуры PC-3. Экспрессия 3 РТ-локусов – MAGEA2, GAGE1 и BAGE в опухолевой ткани тела матки выше таковой в клетках HeLa в 87, 6 и 18 раз соответственно ($p<0,05$). При этом в клетках HeLa экспрессия генов MAGEA1 – в 14,6 раза, MAGEA3 – в 8,2 раза, GAGE4 – в 16,2 раза и NY-ESO1 – в 40,1 раз выше, чем в клетках PC3. Полученные данные позволяют предположить, что уровень

экспрессии РТ-генов в опухолевых биоптатах значительно превышает таковой для клеток перевиваемых опухолей.

Заключение. Это позволяет сделать заключение о том, что регуляция экспрессии РТ-генов в опухолевых тканях пациентов значительно отличается от аналогичного параметра в опухолевых перевиваемых клетках в условиях *in vitro*, что необходимо учитывать при создании соответствующих вакцин.

Сравнение транскрипционной активности генетических локусов в клетках перевиваемой меланомы В16 и кожи мышей линии С57В16

В.А. Бандовкина, Е.М. Франциянц, Я.С. Енин, Д.И. Водолажский

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

e-mail: dvodolazhsky@gmail.com

Цель. Исследование фундаментальных аспектов взаимодействия опухолей со здоровыми тканями организма по этическим причинам проводится на экспериментальных моделях животных, в том числе опухоли меланомы В16. Экспериментальная модель опухоли меланомы В16 была экспериментально получена из кожи у основания уха мыши линии С57В16 в 1954 г. [Handbook on genetical Standardized/JAX Mice, Roscoe B. Jackson Memorial laboratory. Bar Harbor Maine, 1962]. Поэтому целью настоящего исследования стал сравнительный скрининг транскрипционной активности генетических локусов в клетках перевиваемой меланомы В16 и клетках кожи мышей (самцов) линии С57В16.

Материалы и методы. В настоящей работе были использованы биоптаты перевиваемой опухоли меланомы В16 и клетки кожи мышей (самцов) линии С57В16. Исследование было одобрено этическим комитетом ФГБУ «РНИОИ». Методом RT2-qPCR определяли величины относительной экспрессии 25 генетических локусов: VEGFA, VEGFB, VEGFC, VEGFD, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PLAU, PAI, TPA, CDK1, CDK2, RB1, BAX, BCL2, CASP3, FGF1, FGF2, FGFR1, FGFR2, CYCLIN A1, HK1, мтДНК, CYP19A1 и CYP11A1. В качестве референсного использовали транскрипционную активность гена Actb. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий отвергали при $p<0,05$.

Результаты. В результате проведенного исследования через 2 недели после инокуляции клеток опухоли меланомы В16 обнаружено значительное статистически достоверное ($p<0,05$) снижение транскрипционной активности генов VEGFD, VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PLAU, FGF2, FGFR1, FGFR2, CYP19A1 и CYP11A1 в клетках опухолевой ткани меланомы относительно нормальной кожи мышей. Статистически достоверное увеличение транскрипционной активности генетических локусов в клетках меланомы наблюдалось для генетических локусов CDK1, CDK2, BCL2, CYCLIN A1, HK1 и FGF1.

Заключение. Таким образом, при селекции опухолевых клеток меланомы В16 в рамках проведенного исследования основные отличия наблюдались, с одной стороны, в отборе клеток, обладающих более высоким уровнем обмена веществ (повышенная транскрипционная активность локуса (HK1), а с другой – более высокой транскрипционной активностью генов-регуляторов клеточного цикла (CDK1, CDK2, CYCLIN A1), генов-отрицательных регуляторов митохондриального апоптоза (BCL2) и экспрессии факторов роста, в частности FGF1.

Таргетное секвенирование нового поколения генов репараций для выявления редких мутаций при наследственном раке молочной железы и раке яичников

Р.Ф. Еникеев³, Р.Ш. Хасанов⁵, Л.Х. Шигапова¹, О.И. Бровка², М.Г. Гордиев³, Е.И. Шагмарданова¹, Д.С. Ходырев², А.Г. Никитин², О.А. Гусев^{1,4}

Место работы: ¹Казанский (Приволжский) федеральный университет, Казань; ²Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Москва; ³ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства Здравоохранения Республики Татарстан», Казань; ⁴RIKEN, Його-гама, Япония; ⁵Казанская государственная медицинская академия – филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань
e-mail: marat7925@gmail.com

Цель. Таргетное секвенирование нового поколения генов репараций для выявления редких мутаций при наследственном раке молочной железы и раке яичников.

Материалы и методы. Методом секвенирования нового поколения (NGS) были проанализированы основные гены участвующие в системе репарации ДНК человека (140 генов) в 450 образцах крови от пациенток с наследственным РМЖ, проходивших обследование в различных учреждениях онкологического профиля РФ в 2014–2018 гг. Критерии включения были наличием двух из трех факторов – молодой возраст возникновения РМЖ (до 45 лет), отягощенный семейный анамнез (наличие у родственников первой или второй линии родства заболеваний онкологического профиля гинекологической или пищеварительной системы) трижды негативный рак.

Выбранная панель генов позволяла проанализировать три большие группы генетических нарушений при фенотипе наследственного РМЖ: анализ мутаций в генах, ассоциированных с наследованным РМЖ; анализ мутаций в генах, которые формируют синдром хромосомной нестабильности – телеангиэктазию атаксию (А-Т), анемию Fanconi (FA), синдром Неймегена (NBS) синдрома Блюма (BS) и др.; анализ мутаций в генах, которые формируют другие наследственные онкологические синдромы – наследственный непиллозный рак ободочной и прямой кишки (HNPCC – Линч синдром), болезнь Гиппеля-Линдау, семейный аденоматозный полипоз, синдром диспластического невуса, синдром Каудена, синдром Peutz – Jeghers, синдром MUTYH и др. Подготовка библиотек для секвенирования осуществлялась с помощью NimbleGen SepCapEZ Choice, секвенирование проводилось на приборе Illumina MiSeq («Illumina»)

Результаты. В результате секвенирования 450 образцов пациенток с наследственным РМЖ была выявлено 144 патогенных и 82 предположительно патогенных мутаций в генах репараций. В проанализированной выборке найдены патогенные мутации (с частотой более двух) в следующих генах: BRCA1, BRCA2, ATM, CDKN2A, CDH1, CHEK2, POLE, APC, FANCL, MLH1, MSH6, PALB2, CDK11, TP53, MLH3, MSH2, STK11, FANCD2, RAD51C, NF1, PM2, NBN, POLD1, RAD50, BUB1, RET.

Заключение. Полученные результаты позволяют сделать вывод о мультигенности формирования фенотипа наследственного рака молочной железы. Таким образом, в нашем исследовании мы подтверждаем необходимость анализа совокупности генов репарационной системы ДНК при диа-

гностики наследственного РМЖ. Собранный клиническая информация так же позволила выявить особенности спектра мутаций в зависимости от района проживания, национальности и эффективности лечебной тактики РМЖ.

МОРФОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ**Связь экспрессии IGFBP-6 с метаболическим синдромом, уровнем адипонектина и его рецепторами в колоректальных карциномах**

А.А. Димча, Н.В. Юнусова, С.Г. Афанасьев

Место работы: НИИ онкологии Томского НИМЦ, Томск
e-mail: nastya.stasy@mail.ru

Цель. Изучить экспрессию белка, связывающего инсулиноподобный фактор роста 6 (IGFBP-6), в ткани колоректального рака и проанализировать взаимосвязи с основными клинико-морфологическими параметрами, уровнем рецептора инсулиноподобного фактора роста (IGF-IR), уровнем адипонектина и его рецепторов (AdipoR1, AdipoR2).

Материалы и методы. В исследование был включен 31 пациент (15 мужчин и 16 женщин) с колоректальным раком с распространенностью опухолевого процесса T2-4N0-2M0. Распределение больных по распространенности опухолевого процесса, согласно классификации TNM (BO3, 2009): T2NM0-9; T3N0Mo-4; T4aNMo-6; T2N1M0-3; T3N1M0-3; T4aN1M0-3; T4N2M0-3. N0 – 19 больных, N1-2 – 12 больных. Уровень экспрессии IGFBP-6 в ткани рака и прилежащей нормальной ткани оценен с помощью метода Вестерн блоттинг (Abcam, Великобритания). Анализ уровня экспрессии IGF-IR проводился методом цитофлюориметрии – FACS Canto II (Becton Dickinson (BD), США). Суспензия клеток была получена на дезагрегирующем устройстве Medimachine (BD, США). Аликвоты подготовленных суспензий были проинкубированы с конъюгированными антителами (anti-CD221 (IGF-IR) PE и anti-cytokeratin 18 FITC (BD, Santa Cruze, США). Оценка результатов проводилась с помощью программы FACS Diva 6.1, результаты представлены как процент цито-кератин 20-позитивных клеток, экспрессирующих IGF-IR. Исследование уровня сыровоточного адипонектина, а также его рецепторов AdipoR1 и AdipoR2 выполнялось методом ELISA с использованием наборов Human Total Adiponectin (R&D, США), Human AdipoR1 и Human AdipoR2 (Cusabio, Китай). Определение уровня AdipoR1 и AdipoR2 проводилось в осветленных гомогенатах опухолей. Белок в гомогенатах определялся по Лоури. Статистическая обработка выполнялась при помощи Statistica 10.0. Все количественные данные представлены в таблицах в виде $M \pm m$ или Me (25–75%).

Результаты. При определении IGFBP-6 экспрессия его колебалась в колоректальных карциномах. Уровень IGFBP-6 в опухоли был выше (139%), чем в нетрансформированной прилежащей ткани (100%), однако в части опухолей он оказался ниже, чем в нетрансформированной ткани. На примере карцином желудка ранее было показано, что в 68% случаев экспрессия IGFBP-6 была ниже, чем в нетрансформированной ткани. По-видимому, необходим больший объем выборки для определения тренда в экспрессии IGFBP-6 в колоректальных карциномах. На данной выборке нами обнаружена связь экспрессии IGFBP-6 в опухоли с поражением лимфатических узлов. При наличии лимфогенных метастазов уровень белка в опухоли снижался: N0 (141%) при N1-2 (63%).

Средний уровень экспрессии IGF-IR в ткани колоректального рака составил 73,8% (69,01–79,0) статистически значимые различия в экспрессии данного белка в опухолевой ткани больных с МС и без МС отсутствовали, однако у больных с МС отмечалась тенденция к повышению экспрессии рецептора. Уровень рецепторов Adipor1 и Adipor2 не зависел от МС, однако зависел от наличия лимфогенных метастазов AdipoR1 – N0 (64,3 нг/мг), а при N1–2 (47,0 нг/мг), а Adipor1 – и от размера опухоли: T2 (71,7 нг/мг), T3–4 (48,9 нг/мг). Уровень обоих видов рецепторов снижался в ткани рака при наличии лимфогенных метастазов, уровень Adipor1 снижался при увеличении размера опухоли. В настоящем исследовании показано, что уровень экспрессии всех трех видов рецепторов в опухолевой ткани не был связан с наличием МС, поэтому при проведении корреляционного анализа мы не выделяли подгруппы больных с МС и без МС. Выявлены положительные корреляционные связи между экспрессией IGFBP-6 и уровнем рецептора адипонектина Adipor1 ($r=0,57$, $p<0,05$), экспрессией IGFBP-6 и Adipor2 ($r=0,64$, $p<0,05$), а также между экспрессией IGF-IR и Adipor1 ($r=0,64$, $p<0,05$). **Заключение.** У больных колоректальным раком не обнаружена взаимосвязь экспрессии IGFBP-6, рецепторов адипонектина с МС. Полученные результаты демонстрируют потенциальную вовлеченность IGFBP-6, рецепторов Adipor1 и Adipor2 в процессы опухолевой инвазии и лимфогенного метастазирования. Выявленные положительные корреляционные взаимосвязи между экспрессией IGFBP-6 и уровнем рецептора адипонектина Adipor1, экспрессией IGFBP-6 и Adipor2, а также между экспрессией IGF-IR и Adipor1 свидетельствуют о перекресте IGF-IR-опосредованного и адипонектин-опосредованных сигнальных путей в колоректальных карциномах.

Аденокистозная карцинома: диагностика, результаты лечения

И.В. Вихлянов, О.Г. Григорук

Место работы: КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул; Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ, Барнаул; ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» МЗ РФ, Барнаул

e-mail: cytolakod@rambler.ru

Цель. Аденокистозная карцинома – достаточно редкое заболевание. Чаще всего она поражает слюнные железы, не исключено развитие опухоли в других органах. Цель работы – оценить результаты диагностики и лечения аденокистозного рака в зависимости от нозологической принадлежности.

Материалы и методы. Результаты диагностики и лечения 40 пациентов оценены по прошествии 5 лет и более (пролечены в 2007–2011 гг.) в КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер» с диагнозом «аденокистозная карцинома», 14 мужчин и 26 женщин в возрасте 27–84 года. Используются медицинские карты, регистрационные журналы, цитологические препараты, результаты гистологии операционного материала.

Результаты. Аденокистозная карцинома диагностирована и пролечена в околоушной слюнной железе у 18 (45%) пациентов, также в подчелюстных слюнных железах ($n=2$), полости рта ($n=2$), боковой поверхности языка ($n=1$), твердого ($n=5$) и мягкого неба ($n=2$), нижней губы ($n=1$), решетчатых пазухах носа ($n=3$), гортани ($n=1$), миндалине ($n=1$). Кроме этого аденокистозная карцинома отмечена у пациентов:

в трахее ($n=1$), в молочной железе ($n=2$), теле ($n=1$) и шейке матки ($n=1$). Во всех случаях гистотип опухоли определен двумя морфологическими методами, в части наблюдений использованы иммуногистохимические методики.

Аденокистозная карцинома трахеи, молочной железы, тела и шейки матки по своему цитологическому, гистологическому строению и иммуногистохимической характеристике подобна аналогичной опухоли слюнных желез. Оперативное вмешательство в достаточном объеме в сочетании с лучевой терапией использовали при опухоли околоушной слюнной железы. Рецидивов опухоли не было, один пациент (5,5%) умер от основного заболевания через 5 лет после лечения. Все пациенты, аналогично пролеченные при аденокистозной карциноме других органов, – живы. Рецидивы отмечены через год, 4–6 лет у пациентки с аденокистозной карциномой миндалины. Умерли через 4 года от основного заболевания оба пациента с опухолью мягкого неба и три пациента с опухолью в пазухах носа, у которых оперативное лечение было невозможно.

Заключение. Аденокистозная карцинома различной локализации по своему цитологическому, гистологическому строению и иммуногистохимической характеристике подобна аналогичной опухоли слюнных желез. При достаточном объеме оперативного вмешательства в сочетании с лучевой терапией рецидивы отмечены в одном наблюдении (опухоль миндалины) – 2,9%. Выживаемость составила 85%, умерли пациенты, у которых оперативное лечение было невозможно.

Гистопатологические процессы перитуморальной зоны рака простаты в оценке риска биохимического рецидива после радикальной простатэктомии

Ф.С. Бова¹, О.И. Кит², А.Ю. Максимов²

Место работы: ¹Центр урологии, нефрологии и гемодиализа ГБУ Ростовской области «Областная больница №2», Ростов-на-Дону; ²ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: katitako@gmail.com

Цель. Характеристика гистопатологических изменений в перитуморальной зоне у больных локализованным раком предстательной железы и выявление значимых параметров для развития биохимического рецидива в течении двух лет после радикальной простатэктомии.

Материалы и методы. Проведены гистоморфологические исследования в перитуморальной зоне (ПЗ) операционных биоптатов у 309 больных с локализованным раком предстательной железы (T1c – T2cN0M0) после радикальной простатэктомии (РПЭ), в зависимости от этого пациентов разделены на подгруппы: простатическая интраэпителиальная неоплазия высокой (ПИН-2) и низкой (ПИН-1) степени, хронический простатит (ХП), доброкачественная гиперплазия предстательной железы (ДГПЖ), неспецифический хронический инфекционный простатит (НХИП). Для выявления биохимического рецидива (БР) методом ИФА определен уровень ПСА крови исходно и каждые три месяца в течение двух лет после РПЭ.

Результаты. Гистопатологические процессы ПЗ выявлены у 257 из 309 (83,2%) у больных РПЖ. В ПЗ сочетано с аденокарциномой имели место изменения: НХИП – у 186/309 (60,2%), ДГПЖ – у 65/309 (21%), ПИН-2 – у 96/309 (31,1%), ПИН-1 – у 29/309 (9,4%) пациентов. У 71/309 (23%) пациента показаны одновременно признаки ПИН-2 и ХП, у 40/309

(12,9%) – ДГПЖ и ХП, у 18/309 (5,8%) – ПИН-2, ПИН-1 и ХП, у 8/309 (2,6%) – ПИН-1 и ХП. Гистопатологические изменения ПЗ, соответствующие изолированному ХП без признаков дисплазии и неоплазии, показаны у 67/309 (21,7%). В течение двух лет после РПЭ БР установлен у 56/309 (18%) больных. Среди пациентов с РПЖ без гистопатологических изменений перитуморальной зоны БР выявлен у 5/52 (10%), при сочетании РПЖ ПИН-2 – у 25/96 (26%), РПЖ ПИН-1 – у 4/29 (14%), РПЖ ХП – у 13/67 (19%), РПЖ ДГПЖ – у 7/54 (13%), РПЖ ПИН-2 ХП – у 23/71 (32%), РПЖ ДГПЖ ХП – у 5/40 (13%). Отношение шансов развития БР при сочетании РПЖ ПИН-2 составляет 3,3 ($z=2,28$; $p=0,02$), РПЖ ПИН-1 – 1,5 ($z=0,57$; $p=0,57$), РПЖ ХП – 2,3 ($z=1,45$; $p=0,15$), РПЖ ДГПЖ – 1,4 ($z=0,54$; $p=0,59$), РПЖ ПИН-2 ХП – 4,5 ($z=2,82$; $p=0,005$), РПЖ ДГПЖ ХП – 1,3 ($z=0,44$; $p=0,66$). Шанс развития БР при сочетании аденокарциномы и ПИН-2 возрастает в 3,3 ($p=0,02$), а при сочетании РПЖ, ПИН-2 и хронического воспаления – в 4,5 раза ($p=0,005$) по сравнению с пациентами с РПЖ без гистопатологических изменений ПЗ.

Заключение. В перитуморальной зоне опухоли ПЖ чаще выявлены признаки ХП, ПИН-2 и их сочетания. Шанс развития биохимического рецидива у больных РПЖ со статистической значимостью повышается при одновременном сочетании аденокарциномы ПЖ и ПИН-2, а также при РПЖ и ПИН-2 на фоне хронических воспалительных изменений. Поскольку хронические воспалительные изменения в перифокальной зоне не повышают шанс развития биохимического рецидива по сравнению с контролем, а также при сочетании РПЖ, ДГПЖ и ХП, то ключевым фактором, изменяющим риск развития биохимического рецидива является наличие ПИН-2 в перитуморальной зоне.

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Комбинированное лечение больных саркомой Юинга длинных трубчатых костей. Отдаленные результаты

В. Н. Хмелевская

Место работы: Медицинский радиологический научный центр им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Московская область
e-mail: 89158916097@mail.ru

Цель. Представить отдаленные результаты комбинированного лечения больных саркомой Юинга с применением новых методик лучевой терапии.

Материалы и методы. В МРНЦ им. А. Ф. Цыба в период с 1984 по 2002 г. была разработана программа комбинированного лечения больных саркомой Юинга с учетом возраста больных, локализации, распространенности и биологических особенностей опухоли. Программа включала: 1. Двухкомпонентную полицикловую химиотерапию винкристином и циклофосфаном. Продолжительность программы химиотерапии с 7-недельными перерывами составляла 18 месяцев, как бы «перекрывая» период, наиболее опасный в плане появления метастазов. 2. Лучевую терапию опухоли СОД 50 Гр. 3. Крупнопольное (превентивное) облучение обеих легких (ПООЛ) в СОД 20 Гр с профилактической целью для предотвращения появления метастазов в легкие. Лечение проведено 18 больным – 1 группа. Вторую группу составили 20 больных аналогичного возраста, которым проведено аналогичное лечение,

но без ПООЛ в связи с отказом родителей от облучения легких. **Результаты.** После комбинированного лечения с ПООЛ 3 года были живы все больные, 5 лет – 86,7% больных: 11 больных (61,1%) живы более 10 лет, причем ни у одного из умерших больных не выявлено метастазов в легкие. Смерть больных наступала от прогрессирования местной опухоли, (рецидивы опухоли кости), метастазы в кости и другие органы. После аналогичного лечения, но без ПООЛ 3 года были живы 60% больных, 5 лет 25%, а более 10 лет живы только 3 пациентов. Метастазы в легкие выявлены в сроки 2 месяца – 6 лет.

Заключение. Крупнопольное облучение легких в СОД 20 Гр с профилактической целью оказалось высоко эффективным в излечении микрометастазов в легкие. Ни у одного из 18 больных не появилось метастазов в легкие даже в отдаленные сроки. Кроме того, не выявлено лучевых реакций легких ни в ближайшие, ни в отдаленные сроки после лечения.

Определение уровня кортизола в крови для оценки эффективности лечения нейробластомы у детей

М. Г. Ильченко, Н. А. Максимова, Л. С. Козлова

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

e-mail: maximovanataly@mail.ru

Цель. Изучение уровня кортизола в крови детей с нейробластомой забрюшинного пространства до лечения и под действием полихимиотерапии (ПХТ).

Материалы и методы. Мы исследовали активность кортизола в периферической крови 25 больных с забрюшинной нейробластомой в динамике проведения химиотерапии (ХТ). Возрастной состав больных, включенных в исследование, колебался от 1,5 месяцев до 14 лет. Средний возраст – 3 года. По стадиям заболевания дети были распределены следующим образом: II стадия заболевания была диагностирована у 2 (8%) пациента, III стадия заболевания – у 9 (36%), IV – у 14 (56%) пациентов. Перед каждым курсом ХТ и после него производили забор крови из периферической вены, в которой определяли уровень кортизола радиоиммунным методом с использованием стандартных тест-наборов фирмы Иммунотех (Чехия).

Результаты. Контрольную группу составили 15 условно здоровых детей-доноров, соответствующие по возрасту и полу, у которых уровень кортизола составил $324,4 \pm 12,4$ нмоль/л. У детей с забрюшинной нейробластомой ($n=25$) до начала химиотерапии уровень кортизола составлял $932,6 \pm 36,6$ нмоль/л ($p < 0,001$), что превышало нормальные показатели в 2,9 раза.

Результаты многочисленных исследований указывают на определенную роль кортизола в функционировании иммунной системы. Установлено, что длительное сохранение повышенных концентраций гормона в крови способно снижать активность иммунокомпетентных клеток. Известно также, что развитие злокачественного процесса часто сопровождается иммунной недостаточностью.

В связи с этим повышение уровня кортизола до начала лечения следует рассматривать как фактор, способный усугублять нарушенное опухолевым ростом состояние иммунной системы. Это предполагает необходимость контроля показателя при планировании схемы лечебных мероприятий. Было установлено, что в крови детей, лечение которых оказалось не эффективным содержание кортизола в крови составляло $1200,0 \pm 113,4$ нмоль/л ($p < 0,05$), что на 22,3% превышало показатель до начала лечения.

Важно подчеркнуть, что такое содержание кортизола в крови коррелировало с активацией процесса на фоне лечения. У больных, закончивших лечение с выраженным клиническим эффектом, уровень гормона не отличался от такового у здоровых детей соответствующего возраста и составлял в среднем $359,0 \pm 23,1$ нмоль/л ($p < 0,001$), т.е. противоопухолевый эффект ПХТ сочетался с отсутствием гиперпродукции стресс-реализующего гормона надпочечников. Обнаруженная только в подгруппе больных с клиническим эффектом нормальная кортизолобразующая активность коры надпочечников обусловлена снижением стрессорного влияния злокачественного процесса за счет регрессии опухолевого роста, вызванной ПХТ.

Заключение. Противоопухолевый эффект химиотерапии сопровождался отсутствием гиперпродукции гормона стресс-реализующей системы – кортизола, уровень которого в крови больных с эффектом от лечения составил $359,0 \pm 23,1$ нмоль/л ($p < 0,001$) против $1200,0 \pm 113,4$ нмоль/л ($p < 0,05$) в случае отсутствия эффекта.

Серологический профиль хронических герпесвирусных инфекций у детей с гемобластозами и солидными опухолями

Т.А. Зыкова, И.Б. Лысенко, С.А. Кузнецов, Е.А. Шевякова, Л.А. Великородная

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

e-mail: tatiana2904@yandex.ru

Цель. Сравнение частоты выявления серологических маркеров герпесвирусных инфекций (ГВИ) у детей со злокачественными новообразованиями системы кроветворения и солидными опухолями.

Материалы и методы. В исследование включен 81 ребенок с гемобластозами (I группа, $6,7 \pm 0,9$ лет), из них 29 с лимфомами (Ia) и 52 с острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ, Ib), и 28 детей с солидными опухолями (II группа, $3,5 \pm 0,6$ лет), из них 13 – со злокачественными новообразованиями нервной системы (IIa), 15 – с опухолями иных локализаций (IIb). Всем выполнено определение антител (АТ) к вирусу простого герпеса 1, 2 типов (ВПГ1,2), цитомегаловирусу (ЦМВ), вирусу Эпштейна-Барр (ВЭБ) и вирусу герпеса человека 6 типа (ВГЧ6) в сыворотке крови методом ИФА.

Результаты. АТ к ВПГ1,2, ЦМВ, ВЭБ и ВГЧ6 в I группе выявлены у 82,7; 79,0; 96,3 и 40,7%, во II – у 75,0; 60,7; 85,7 и 42,9% соответственно. Серопревалентность ко всем вирусам, кроме ВГЧ6, была выше у детей с гемобластозами, но достоверными различия были для ЦМВ ($p = 0,056$) и ВЭБ ($p = 0,049$). В обеих группах чаще регистрировались АТ к ВЭБ ($p < 0,01$). АТ к ВПГ1,2 (86,5%), ЦМВ (82,7%) и ВЭБ (94,2%) дети с ОЛЛ имели чаще, чем с лимфомами (86,2, 72,4 и 79,3% соответственно), к ВГЧ6 – реже (38,5 против 44,8%); $p > 0,05$.

При опухолях нервной системы серопревалентность к ВПГ1,2 (76,9%), ЦМВ (61,5%) и ВЭБ (84,6%) была ниже, чем при иных опухолях (80,0; 66,7; 86,7% соответственно); к ВГЧ6 – выше (83,8 против 33,3%, $p > 0,05$). При лимфомах чаще выявлялись АТ к ВПГ1,2, при ОЛЛ, опухолях нервной системы и прочих солидных опухолях – к ВЭБ ($p < 0,05$). В обеих группах чаще, но статистически не значимо выявлялась острая ВЭБ-инфекция (17,3 и 21,4%), реже – ВПГИ (16,0 и 14,3%) и ЦМВИ (11,1 и 14,3%).

Преобладали случаи моно-инфекции, при этом удельный вес микст-инфекции выше был у больных с гемобластозами (32,0

против 18,2%, $p > 0,05$). Маркеры острой ВПГИ, ЦМВИ, ВЭБИ и ВГЧ6-инфекции у детей с ОЛЛ регистрировались в 17,3; 13,5; 19,2 и 37,5% случаев, с лимфомами в 13,8; 9,6; 13,8 и 25,0% соответственно. Острая микст-инфекция при лейкозах составил 37,5%, при лимфомах – 25,0%. АТ, характерные для острой ЦМВИ и ВЭБИ, чаще регистрировались во IIa группе (по 23,1%), чем во IIb (6,7 и 20,0%). Частота выявления IgM к ВПГ1,2, напротив, была выше при прочих солидных опухолях (0,0 против 7,7%). Все различия не были достоверны ($p > 0,05$).

Заключение. Был установлен ряд достоверных отличий серологического профиля ГВИ у детей с гемобластомами и солидными опухолями: частота выявления АТ к ЦМВ и ВЭБ была выше у детей с гемобластомами, чем с солидными опухолями; при лимфомах АТ к ВПГ1,2, а при ОЛЛ, ЗНО нервной системы и прочих солидных опухолях – АТ к ВЭБ выявлялись чаще, чем к другим вирусам. При развитии острой ГВИ ни ее частота в сравнении между группами, ни спектр вирусов внутри каждой группы статистически значимо не отличались.

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОНКОПСИХОЛОГИЯ

Нутритивно-метаболическая реабилитация онкологических больных во время проведения химиотерапии. Пилотное исследование

О.А. Обухова, С.Г. Багрова, Н.С. Бесова, Ш.Р. Кашия,

И.А. Курмуков, Т.А. Титова, Т.Ю. Харитиди, А.А. Феденко

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: obukhova0404@yandex.ru

Цель. Оценить влияние дополнительного энтерального питания (ЭП) с высоким содержанием белка и омега-3 жирных кислот (ЖК) в сочетании с умеренной физической нагрузкой на питательный статус и функциональное состояние при проведении полихимиотерапии (ПХТ) у больных диссеминированным раком желудка (РЖ).

Материалы и методы. В проспективное рандомизированное одноцентровое исследование включено 40 больных (м:ж=22:18) диссеминированным РЖ, первичные или получившие 1–3 курса ПХТ, в возрасте от 26 до 73 лет. Больные основной группы (ОГ, n=20) в качестве дополнительного питания принимали ежедневно 400 мл ЭП. Собирались и фиксировались данные о всей пище и питье, употребленной пациентами в течение 3 дней перед проведением каждого курса ПХТ. На основании этого по таблицам калорийности рассчитывалось среднее ежедневное поступление энергии, белка, жидкости. Баланс азота (БА) определялся по суточным потерям азота с мочой.

Антропометрические измерения включали оценку непреднамеренной потери массы тела (МТ) за последние полгода, индекс массы тела (ИМТ), окружность мышц плеча (ОМП), измерение мышечной силы кисти (динамометром ДК-100). Ультразвуковым методом измерена толщина четырехглавой мышцы бедра (ТМБ). Больным рекомендовался комплекс физических упражнений, допустимый для этой патологии. Определялись азотемия, концентрация глюкозы, общего белка, альбумина, общего билирубина, уровень трансаминаз, натрия, калия, кальция, хлора, магния, фосфора, С-реактивного белка. Результаты представлены как среднее $\pm$ стандартное отклонение. Различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты. В начале исследования достоверных различий в группах не выявлено. Перед проведением 3 курса ПХТ в ОГ ОМП, количество белка в рационе, БА были достоверно выше, чем в контрольной группе (КГ): $26,24 \pm 3,31$ против $23,02 \pm 0,7$ см, $1,38 \pm 0,36$ против $1,13 \pm 0,36$ г/кг МТ, $2,89 \pm 5,09$ против $(-)0,01 \pm 4,24$ г/сутки соответственно, $p < 0,05$. К 5 курсу ПХТ в ОГ ОМП, ТМБ, сила мышц кисти, количество белка в рационе и БА были достоверно выше в ОГ, чем в КГ: $26,77 \pm 3,77$ против $24,38 \pm 3,8$ см, $2,82 \pm 0,73$ против $2,05 \pm 0,53$ см, $34,52 \pm 10,89$ против $27,95 \pm 8,49$ даН, $1,39 \pm 0,31$ против $1,12 \pm 0,33$ г/кг МТ, $3,03 \pm 3,29$ против $(-)0,46 \pm 3,96$ г/сут. соответственно, $p < 0,05$.

Заключение. Назначение дополнительного ЭП, обогащенного белком и омега-3 ЖК в сочетании с умеренными физическими нагрузками, положительно влияет на питательный и функциональный статус больных. Однако при использованном режиме дополнительного ЭП добиться анаболического эффекта у всех пациентов не удалось.

Современные возможности опиоидной терапии онкологических пациентов с хроническим болевым синдромом

А. В. Палехов, Е. С. Введенская

Место работы: ГБОУ ВПО «Ставропольский государственный медицинский университет», Ставрополь; ГБУЗ НО «Городская клиническая больница №30», Нижний Новгород

e-mail: elenavveden@mail.ru

Цель. Проблема эффективной противоболевой терапии пациентов, страдающих хроническим болевым синдромом (ХБС) различного генеза и интенсивности, крайне актуальна и значима во многих аспектах – медицинском, гуманистическом, социальном, правовом и политическом, экономическом. Право пациента на адекватное обезболивание декларировано п. 4 ст. 19 Федерального закона N 323-ФЗ. При этом в назначении опиоидных анальгетиков (ОА) нуждаются более 80% больных с распространенными формами злокачественных новообразований (ЗНО) и более 15% больных при заболеваниях не связанных с ЗНО. Однако для полноценного использования современных возможностей опиоидной терапии врач должен иметь соответствующую подготовку.

Материалы и методы. Выбор ОА для лечения ХБС должен в первую очередь основываться на их соответствии интенсивности боли, но немаловажным фактором выбора является и планируемая продолжительность их применения, а также прогноз в отношении жизни пациента. При благоприятном жизненном прогнозе особенно важен выбор лекарственных средств с минимальным наркогенным потенциалом. При «умеренной боли» целесообразно назначение «слабых» опиоидных анальгетиков, в первую очередь анальгетика со смешанным механизмом действия – трамадола. Слабо выраженные опиоидные побочные эффекты, наличие неинвазивных и пролонгированных лекарственных форм ставят трамадол в ряд самых безопасных ОА. Однако при применении в высоких дозах нарастают побочные эффекты как опиоидного, как и серотонинергического механизма действия трамадола. Наиболее целесообразна терапия низкими дозами с последующим титрованием, а для начала терапии самым безопасным следует считать применение комбинированного препарата – трамадол парацетамол (Залдиар).

При нарастании интенсивности боли следует планировать терапию «сильными» ОА. Планируя терапию ОА, следует помнить о различных сроках развития опиоидной толерантности различных лекарственных форм одного и того же лекарственного средства. Быстрый рост опиоидной толерантности присущ всем опиоидным анальгетикам короткого действия, но особенно выражен у инъекционных лекарственных форм, что обусловлено постоянным созданием «пиковых» концентраций препарата. При применении не создающих «пиковых» концентраций пролонгированных форм развитие опиоидной толерантности происходит медленнее. Сравнивая различные виды пролонгированных препаратов между собой, необходимо учитывать свойства лекарственного средства, входящего в эту лекарственную форму. Так, синтетический опиоид фентанил имеет меньший (по сравнению с морфином) наркогенный потенциал, что еще больше снижает вероятность развития зависимости от фентанила, используемого в виде трансдермальной терапевтической системы (ТТС).

Результаты. Таким образом, основными критериями, определяющими выбор препаратов в группе сильных ОА, являются наличие лекарственных форм препаратов, не приводящих к созданию пиковых концентраций препарата в крови (ТТС; таблетки продленного действия), выбор лекарственных средств с меньшим наркогенным потенциалом. Кроме того, свойства каждого лекарственного препарата во многом зависят не только от его лекарственной формы, но и от рациональных комбинаций лекарственных средств, входящих в его состав. Применение рациональных комбинаций позволяет усилить анальгетический эффект препарата и снизить уровень нежелательных побочных реакций.

Так комбинация оксикодона с антагонистом опиоидных рецепторов налоксоном (Таргин), благодаря локальному конкурентному воздействию на опиоидные рецепторы в кишечнике, при пероральном применении уменьшает выраженность нарушений моторики кишечника, типичной при лечении опиоидами. Необходимо помнить, что использование сильнодействующих ОА представляет собой не только медицинскую, но и социальную проблему. Рассматривая аспекты выбора ОА в масштабе страны, актуальным является применение ОА с низким риском их немедицинского использования или отсутствием такого. Например, при нецелевом применении – парентеральном введении кустарно приготовленного раствора Таргина, налоксон блокирует воздействие оксикодона на опиоидные рецепторы ЦНС, исключая развитие центрального опиоидного эффекта, как самой цели немедицинского использования.

Заключение. Организация адекватного лекарственного обеспечения в нашей стране вовсе не означает только повышения уровня применения ОА. Масштабы роста немедицинского применения ОА, существующие в некоторых странах мира, обязывают крайне осторожно относиться к выбору ОА, регистрируемых и рекомендуемых к использованию в РФ, а рост смертности населения в ряде стран от передозировки назначаемых врачами ОА, предупреждает нас от возможных ошибок в выборе оптимальных ОА (с учетом не только самого лекарственного средства, но и его лекарственной формы). Для улучшения качества анальгетической терапии в нашей стране повышение уровня применения ОА крайне необходимо, но за счет препаратов, обладающих относительно невысоким наркогенным потенциалом и относительно низким риском их немедицинского использования.

Психологические основы реабилитации онкологических больных (на примере пациентов онкоурологического профиля)

К. О. Кондратьева, В. А. Чулкова, Т. Ю. Семиглазова, А. П. Карицкий, А. М. Беляев

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова» МЗ РФ, Санкт-Петербург
e-mail: cris.condratiewa@yandex.ru

Цель. Оценить эффективность психологической реабилитации онкологических пациентов для их социальной адаптации на постгоспитальном этапе.

Материалы и методы. Для оценки динамики психологического и функционального состояния был использован ряд методов: Шкала дистресса (адаптирована в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова), Шкала HADS для оценки уровня тревоги и депрессии, клинико-диагностическая беседа (оценка функционального состояния: сон, аппетит, утомляемость).

Результаты. В 2017–2018 гг. в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Петрова была проведена программа психологической реабилитации, включающая в себя 3 этапа: экспресс-диагностика психологического состояния пациента и выявление факторов социальной и психической дезадаптации; психотерапевтическая интервенция; оценка эффективности проведенных мероприятий в отдаленном периоде (2–3 месяца).

Этап психокоррекционных мероприятий включал в себя психотерапевтическую работу со следующим кругом проблем: предоперационная тревога, страх смерти/рецидива, апатия, астения (смешанной этиологии), нозогения, нарушение сна на фоне тревоги; трудности, связанные с установкой уростомы: нарциссические переживания, страх потери социально-ролевого функционирования; связанные с мочеполовым функционированием: чувство стыда, вины, депрессивные реакции, социальная самоизоляция, снижение полового влечения.

В рамках программы психологической реабилитации было проведено исследование пациентов онкоурологического профиля (ЗНО мочевого пузыря – 34%, ЗНО предстательной железы – 21%, ЗНО почки – 32%, опухоли ВМП – 13%), находящихся на этапах диагностики и госпитализации в стационар (n=112).

По итогам проведенных реабилитационных мероприятий можно говорить о следующих результатах: 72% пациентов, по сравнению с той же группой пациентов в предоперационном периоде, демонстрируют снижение астенизации (психогенной этиологии), нормализацию ночного сна (увеличение ночного сна с 4,5 до 8,2 часов), снижение уровня тревожных/депрессивных реакций на процесс лечения и заболевание до референсных значений (снижение уровня тревоги с 8,7 до 5,3; снижение уровня эмоционального напряжения с 7,6 до 5), при этом 69% из них вернулись к профессиональной деятельности и домашним обязанностям после окончания процесса лечения.

Заключение. Проведенное исследование позволяет сделать вывод об эффективном положительном влиянии психологической реабилитации как части комплексной реабилитации, на процесс восстановления и социальной адаптации онкологического пациента на различных этапах лечения и заболевания.

Особенности поражения печени при проведении противоопухолевого лечения

Е. И. Дрогоморецкая, В. К. Балашов, М. А. Бобраков, Е. А. Ерохина, А. Н. Круглов, Н. С. Бойко, А. М. Зайцева, И. Е. Свиридов, Ю. В. Сухарева, О. А. Терентьева

Место работы: ГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
e-mail: drogomir@yandex.ru

Цель. Оценка характера поражения печени, возникающего при проведении противоопухолевого лечения у пациентов, страдающих раком органов брюшной полости и оценка эффективности гепатопротекторной терапии.

Материалы и методы. Исследование выполнено в клинике госпитальной хирургии им. В. А. Оппеля. Включено 127 онкологических пациентов, последовательно поступивших в клинику за период с 2008 по 2018 г. Все старше 18 лет, женщин 69, мужчин 58, аденокарцинома ЖКТ III ст. – у 44 и IV ст. – у 83; 183 операции – на органах ЖКТ, из них 65 – на печени, 32% – этапных. Состав химиотерапии: препараты платины, фторпиримидины, в различных режимах, не менее 3 месяцев.

Результаты. Выявлены основные факторы риска возникновения лекарственного поражения печени: особенности действия противоопухолевого средства; измененное исходное состояние паренхимы печени (стеатоз, гепатиты, цирроз и нодулярная гиперплазия, метастазы) у 98 пациентов; исходные патологические изменения в протоковой системе (холангиты, стриктуры желчных протоков, холелитиаз) у 18; тромбозы и эмболии в портальной системе и печеночных венах и артериях у 23; системные заболевания и состояния у 41.

Выявлены факторы риска, имеющие косвенное значение: женский пол, возраст старше 40 лет, хронические экзогенные интоксикации, сопутствующая и предшествующая гепатотоксичная терапия, курсовая доза ХТ, измененный трофологический статус. Выявлено: прямое токсическое повреждение паренхимы (истинная гепатотоксичность) – 52 пациента; поражение печени при билиарной гипертензии на фоне ХТ – 19; клинически значимое прямое повреждение паренхимы печени при механических и физических воздействиях – 25; клинически значимое замещение паренхимы печени опухолевой тканью – 29; обострение фонового поражения печени – 18. Развилось: острые транзиторные нарушения работы печени – у 85 пациентов; острое поражение (гепатит, стеатоз, стеатогепатит) – у 23; вено-окклюзионная болезнь – у 6; хронизация процесса (жировая дистрофия, дегенеративно-воспалительные явления, некроз) – у 11. В качестве препаратов для профилактики и лечения поражения печени предпочтение отдавали инфузионным формам, содержащим метионин и его производные (гептрал, ремаксол), в комбинации с янтарной кислотой (реамберин, цитофлавин) – у 107 пациентов.

Заключение. Включение в состав терапии сопровождения цитопротекторных инфузионных препаратов статистически и клинически значимо увеличило латентный период, предшествующий формированию реакций гепатотоксичности и позволило сохранить разовые и курсовые дозы химиопрепаратов у 83 пациентов.

Опыт МНИОИ им. П. А. Герцена в коррекции нутритивной недостаточности у больных со злокачественными опухолями пищевода и желудка

А. Д. Сергиенко¹, В. Э. Хороненко¹, А. Б. Рябов², В. М. Хомяков¹, И. В. Колобаев¹, Т. Ю. Смирнова¹, А. В. Парильов¹

Место работы: ¹Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва; ²ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: sergienko.ad.91@gmail.com

Цель. Улучшение результатов лечения пациентов со злокачественными опухолями желудка и пищевода путем назначения нутритивной терапии на всех этапах обследования и лечения.

Материалы и методы. В период с 2016 по 2017 г. в торакоабдоминальном отделении МНИОИ им. П.А. Герцена проведен анализ клинических данных 30 пациентов со злокачественными опухолями желудка и пищевода. Пациенты разделены на 2 группы: в основной группе (n=15) больные получали нутритивную поддержку изокалорическими сиппинговыми смесями на предоперационном этапе в течение 10–12 дней. В контрольную группу (n=15) вошли больные, отказавшиеся от приема смесей. Обе группы сопоставимы по объему хирургических вмешательств. В основной группе преобладали дистальные субтотальные резекции желудка (ДСРЖ) – 9, чрезбрюшинная гастрэктомия (ЧГЭ) – 4, одномоментная резекция и пластика пищевода (ОРПП) – 2. В контрольной группе было следующее распределение: ДСРЖ – 8, проксимальная субтотальная резекция желудка – 1, ОРПП – 1, ЧГЭ – 5.

Результаты. При сравнении результатов клинических данных обеих групп отмечается более раннее разрешение пареза кишечника в основной группе (2-е сут. vs 5-е сут.), проявляющееся в виде раннего появления перистальтики и появления самостоятельного стула. По данным лабораторных анализов: уровень общего белка на 3 сут. после операции был выше в контрольной группе (62,7 и 55,8 г/л соответственно), что обусловлено циркуляцией большого количества острофазовых белков. Уровень альбумина был выше в основной группе (42,7 г/л – до операции, 29,2 г/л – на 3 сут.), чем в контрольной (40,2 г/л – до операции, 28,6 г/л – на 3 сут.). Абсолютное число лимфоцитов (АбсЧЛ) в основной группе укладывалось в норму даже в ранние сутки послеоперационного периода (до операции – $2,38 \times 10^9/\text{л}$, на 3 сут. – $1,2 \times 10^9/\text{л}$), у контрольной группы значения были ниже (до операции – $1,3 \times 10^9/\text{л}$, на 3 сут. – $1 \times 10^9/\text{л}$). К 7-м сут. значения АбсЧЛ в двух группах сопоставимы – $1,28 \times 10^9/\text{л}$. Длительность госпитализации в основной группе была меньше, чем в контрольной (13 vs 16 сут. соответственно).

Заключение. Нутритивная недостаточность является одним из характерных проявлений онкологических заболеваний, а при некоторых локализациях опухоли ее частота достигает 80% и более. Недостаточность питания у онкологических больных ассоциируется с ухудшением непосредственных и отдаленных результатов лечения, снижением переносимости проводимой терапии, ухудшением качества жизни. Нутритивная поддержка является неотъемлемым и обязательным компонентом протоколов ведения больных. Своевременная и адекватная нутритивная терапия улучшает непосредственные результаты лечения и качество жизни больных, сокращает расходы на лечение и сроки пребывания в стационаре.

ДРУГОЕ

Системный и локальный иммунитет как предиктивный и прогностический фактор эффективности современных иммунотерапевтических методов лечения онкологических больных

З.Г. Кадагидзе, А.И. Черткова, Е.Г. Славина, Т.Н. Заботина.

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: kad-zaira@yandex.ru

Цель. В настоящее время к иммунотерапевтическим методам лечения злокачественных опухолей приковано внимание клиницистов всего мира. Относительно новым классом иммунопрепаратов являются так называемые «ингибиторы контрольных точек иммунитета», применение которых улучшает прогноз и повышает выживаемость пациентов при некоторых вариантах злокачественных опухолей. Этот класс препаратов направлен на блокаду ингибиторных рецепторов Т-клеток: анти-CTLA-4, анти-PD-1 и их лигандов: анти-PD-L1 и на повышение противоопухолевого иммунного ответа.

Материалы и методы. Нами обнаружена связь исходного количества основных популяций лимфоцитов периферической крови с продолжительностью жизни больных, леченных Ипилимумабом. Были выявлены различия в количестве как эффекторных CD8 и CD4 Т-лимфоцитов, NK-клеток, так и регуляторных (NKT-клеток, CD8 CD28– и CD4 CD25high CD127low/neg Т-клеток) между группой больных с максимальной продолжительностью жизни (более 2 лет) и группами пациентов с продолжительностью жизни менее 2 лет.

Под влиянием терапии Ипилимумабом наиболее значительные изменения субпопуляционного состава циркулирующих лимфоцитов также наблюдались у пациентов с продолжительностью жизни более 2 лет. Только у этих пациентов общее количество CD3 Т-клеток после лечения увеличилось и превысило исходный уровень и контрольные значения.

Результаты. В литературе имеются данные, что наиболее обнадеживающие результаты получены при использовании препаратов, блокирующих взаимодействие PD-1/PD-L1. Экспрессия PD-L1 на опухолевых клетках может быть обусловлена различными биологическими механизмами, что приводит к различному клиническому значению экспрессии данного маркера.

Отсутствие ответа на анти-PD-1 терапию у части больных с высоким уровнем экспрессии PD-L1 на опухолевых клетках и наличие выраженных ответов у некоторых больных с низким уровнем экспрессии, осложняет использование PD-L1 в качестве единственного надежного предиктивного маркера и указывает на участие дополнительных факторов, в ответе на данное лечение. В настоящее время установлено, что обязательным фактором, обуславливающим эффективность применения «ингибиторов контрольных точек иммунитета», является наличие у пациента Т-клеток-эффекторов.

Заключение. Таким образом, для повышения эффективности иммунотерапии, в первую очередь необходимо установление надежных прогностических и предиктивных факторов, которые будут четко определять целесообразность использования методов, воздействующих на иммунную систему организма.

Морфологические последствия образования бескапсульной лимфоидной ткани в случае малигнизации гастро-эзофагеальной рефлюксной болезни (пищевод Барретта)

Б. Т. Ажкен, Б. Б. Барышев

Место работы: АО «Медицинский университет Астана», Астана, Республика Казахстан
e-mail: bakhtiyar.azhken@gmail.com

Цель. Изучить бескапсульную лимфоидную ткань слизистой оболочки пищевода Барретта.

Материалы и методы. Были использованы биоптаты пищевода Барретта у 19 больных. Материал фиксировался в нейтральном формалине, толщина среза 7–8 мкм. Окрашивание: Гематоксилин-Эозин. Гистологические исследования и микрофотографии производились с помощью микроскопа «Leica».

Результаты. 1. Посткапиллярные вены (ВЭВ) являются предшественниками лимфоидного образования в слизистой пищевода. 2. Перестройка идет по желудочному и кишечному типу. 3. Образования бескапсульной лимфоидной ткани не свойственного для пищевода (ГАЛТ). 4. При метаплазиях по толсто-, тонкокишечному типу пищевод полностью становится лимфоэпителиальным органом.

Заключение. Сапин М.Р. (анатомия человека) описывает состояние ткани пищевода в норме – это лимфоидные узлы средостения и лимфоидные узелки, окружающие пищевод. Но при обсуждении полученного материала можно сказать, что внутриэпителиальный лейкоцит появляется в эпителии пищевода Барретта, его собственная пластинка инфильтрирована лимфоцитами и образуются фолликулы. Лимфоциты проникают из посткапиллярных венул, через стенку которой рециркулируют лимфоциты. Из всего сказанного можно предположить, что лимфоидный аппарат в пищеводе Барретта включен в систему лимфопоза и функционирует как его составная часть.

Особенности периоперационного периода у пациентов с аденомами гипофиза

Л.М. Ценципер, Н.В. Дрягина, Б.И. Сафаров, Р.В. Назаров, А.Н. Кондратьев, А.Ю. Улитин

Место работы: РНХИ им. проф. А.Л. Поленова – филиал НМИЦ им. В.А. Алмазова, Санкт-Петербург
e-mail: lmt1971@yandex.ru

Цель. Выявить наиболее значимые для периоперационного ведения пациентов с аденомами гипофиза патологические симптомы.

Материалы и методы. Проведено ретроспективное исследование 380 больных с диагнозом аденома гипофиза в РНХИ им. А.Л. Поленова в отделении хирургии опухолей головного и спинного мозга за период 2010–2015 гг. находилось 127 мужчин, 253 женщин (примерно 1:2). Средний возраст больных составил 51,4 года. Из всех больных у 106 (27,9%) были гормональноактивные аденомы, у 274 (72,1%) – гормональнонеактивные. Повышение уровня пролактина наблюдалось у 69 больных (18,2% от общего числа больных), в том числе больных со stalk-синдромом, повышение уровня СТГ-28 (7,4% от общего числа больных), АКТГ – у 18 больных (4,7% от общего числа больных).

Прооперирован 321 больной: в 245 случаях выполнено эндоскопическое, трансназальное трансфеноидальное удаление, а у 74 пациентов с большими и гигантскими опухолями

выполнено транскраниальное удаление аденом гипофиза, два больных прооперированно комбинировано. Все пациенты до и после операции были осмотрены эндокринологом. В плазме до и после операции исследовались уровни калия, натрия, АКТГ и кортизола ТТГ, свободного тироксина (св. Т4), пролактина (Прл), соматотропного гормона (СТГ), инсулиноподобного фактора роста-1 (ИФР-1). Исследования проводились на иммунохемилюминесцентном анализаторе Immulite 1000.

Результаты. У пациентов были диагностированы пролактиномы, им рекомендовалось консервативное лечение. Среди пациентов с гормонально неактивными макроаденомами гипофиза (n=274) у 55% в дооперационном периоде выявлялись симптомы гормональной недостаточности, в 73% – гипогонадотропный гипогонадизм, 23% выявлялись признаки вторичного гипотиреоза и/или гипокортицизма, центральный несахарный диабет в дооперационном периоде – у 5%. У пациентов, оперированных по поводу продолженного роста опухоли, гипопитуитаризм встречался чаще, чем у первично оперированных больных.

У пациентов с кортикотропинами выявлялись выраженные сердечно-сосудистые осложнения, что требовало дополнительной консультации кардиологом, нарушения углеводного обмена у 86%, у 45% больных, оперированных по поводу кортикотропином, в раннем послеоперационном периоде выявлялись признаки вторичной надпочечниковой недостаточности. У больных с соматотропинами в 27% выявлялась спланхомегалия, в 65% скрытый дефицит ОЦК, нарушения углеводного обмена у 72%, у 28% прогнозировались сложности при интубации. Интраоперационно у больных АКТГ секретирующими опухолями в 23% интраоперационно отмечалась стойкая артериальная гипертензия. В послеоперационном периоде у 64% выявлялись водно-электролитные нарушения, 96% – центральный несахарный диабет, 4% – синдром церебральной потери солей; на 3-5 послеоперационные сутки у 18% – выявлялась вторичная надпочечниковая недостаточность, у 26% нарастание признаков вторичного гипотиреоза, что потребовало проведения заместительной гормональной терапии.

Заключение. 1. Пациенты с аденомами гипофиза имеют значимо выраженные нарушения функций сердца, почек, щитовидной железы, надпочечников, водно-электролитный дисбаланс. 2. Дооперационное обследование и подготовка уменьшают риск интра- и послеоперационных осложнений. 3. Ранний контроль водно-электролитного баланса, уровней кортизола и св. Т4 позволяет вовремя начать заместительную гормональную терапию. 4. У пациентов, оперированных по поводу продолженного роста опухоли гипопитуитаризм встречается чаще, чем у первичных больных.

Безопасное пребывание пациента в операционной: роль операционной сестры

О.А. Полковникова, В.К. Лядов

Место работы: Клинико-диагностический центр МЕДСИ, Москва

e-mail: ol.polkovnikova@mail.ru

Цель. Появление новых хирургических технологий – видео-эндоскопических, робот-ассистированных, электрохирургических – предъявляет дополнительные требования к знаниям и умениям операционной медицинской сестры. При этом важнейшей задачей при проведении хирургического лечения является минимизация числа осложнений,

в том числе связанных с неправильным позиционированием пациента или недостатком навыков применения электричества в хирургии. Необходимо отметить такие специфические осложнения операции, как пролежни, нейро- и плексопатии, синдром длительного сдавления голеней, электротравма мягких тканей и внутренних органов, которые по различным оценкам встречаются у 0,5–1% пациентов. Нами изучены возможности операционных сестер по профилактике развития подобных осложнений.

Материалы и методы. Проанализированы результаты работы отделения хирургической онкологии ФГАУ «ЛРЦ» Минздрава России за 2009–2016 гг. Изучены ближайшие результаты более 1000 абдоминальных онкологических вмешательств различного объема и продолжительности. Около 35% операций проведены лапароскопическим доступом, в том числе при раке толстой кишки, желудка, поджелудочной железы. Среди основных задач операционной сестры были контроль за правильностью укладки пациента с точки зрения профилактики пролежней и плекситов, обеспечение правильного расположения пассивного электрода монополярной коагуляции и целостности оплетки на многоразовых эндоскопических инструментах. Применялись различные принадлежности для позиционирования и мягкой фиксации тела, головы, конечностей пациента при длительном нефизиологическом положении, в том числе гелевые противопролежневые матрасы. При положении пациента с разведенными ногами стремились применять опоры для ног типа «стремя» вместо традиционных «разножек». С целью профилактики электротравмы отдавали предпочтение пластиковым троакарам и одноразовым пассивным электродам на гидрогелевой основе.

Результаты. За время работы отмечены единичные осложнения из вышеперечисленных, включая 3 случая нейропатии плечевого нервного сплетения, 1 пролежень крестцовой области, 1 отсроченную перфорацию на фоне электротравмы стенки кишки, 1 случай компартмент-синдрома голеней, потребовавший фасциотомии и лечения в условиях ОРИТ. У всех пациентов данные осложнения развились в связи с нарушением техники безопасности при проведении вмешательства.

Заключение. Тщательное соблюдение операционной медсестрой техники безопасности при работе с электрохирургическими устройствами и следование предложенному алгоритму подготовки и укладки пациента позволяют свести к минимуму число осложнений, связанных с неправильным позиционированием или электротравмой. Считаем обучение медсестер указанным особенностям работы необходимым компонентом профессиональной подготовки.

Продолжительность жизни онкологических больных с разным уровнем окислительного стресса в крови в зависимости от экологического неблагополучия районов проживания

Т.Г. Щербатюк, В.А. Новикова, Д.В. Давыденко, А.В. Терещенко, Ю. Масленникова

Место работы: ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

e-mail: ozone_stg@mail.ru

Цель. Изучить особенности дисбаланса прооксидантной и антиоксидантной активности в крови онкологических больных, проживающих на территории Нижегородской области

в районах с разным уровнем антропогенной нагрузки, а также определить роль экологического неблагополучия и параметров окислительного гомеостаза в прогнозировании продолжительности жизни.

Материалы и методы. Группа онкологических больных включала 80 мужчин, проживающих в различных районах Нижегородской области и поступивших в Нижегородский областной онкологический диспансер с опухолями орофарингеальной зоны (полости рта, ротоглотки) III–IV стадии. Морфологический вид новообразований – ороговевающий и неороговевающий плоскоклеточный рак. Средний возраст больных составил $58,63 \pm 0,68$ лет. Основными критериями для формирования группы пациентов служили следующие показатели: отсутствие отдаленных метастазов; удовлетворительные гематологические и биохимические показатели; отсутствие специфического лечения по поводу данного заболевания. Все пациенты страдали хроническим бронхитом курильщиков. На момент исследования курили 100% обследованных больных. Таким образом, по клиническому и морфологическим характеристикам заболевания, и по социально-адаптивным критериям все больные относились к однородной группе.

Сроки наблюдения составили от 12 до 45 месяцев, медиана срока наблюдения – 21 месяц. В качестве основного критерия эффективности лечения был выбран показатель общей выживаемости. Группа контроля включала 10 мужчин волонтеров из различных районов Нижегородской области, не имеющих в анамнезе онкологического заболевания (средний возраст $56,21 \pm 0,93$ лет), страдающих бронхитом курильщиков и обратившихся в поликлиническое отделение Нижегородской областной клинической больницы им. Н.А. Семашко по поводу хронических воспалительных заболеваний верхних дыхательных путей. По социально-адаптивным критериям волонтеры были сопоставимы с онкологическими больными. В крови больных проводили оценку параметрам перекисного окисления липидов, окислительной модификации белков, активности антиоксидантных ферментов, а также определяли в плазме крови содержание α -ФНО.

Экологические условия районов проживания больных оценивали по «индексу антропогенной нагрузки» (Jan), рассчитанному в 2003 г. д. б. н., профессором Д.Б. Гелашвили и соавторами. Данный показатель учитывает основные факторы, деформирующие окружающую среду, и характеризует состояние социо-эколого-экономических систем. По значению индекса антропогенной нагрузки районы Нижегородской области разделены на 4 кластера: кластер А – относительно удовлетворительная ситуация ($Jan < 0,6$); кластер В – умеренно напряженная ($0,6 < Jan < 1,1$); кластер С – напряженная ($1,1 < Jan < 1,7$); кластер D – критическая экологическая ситуация ($Jan > 1,7$). Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием программ ME и Statistica 8.0.

Было установлено нормальное распределение полученных данных, поэтому оценку результатов проводили методами параметрической статистики. Для установления различий между группами применяли критерий для Ньюмана-Кейлса. При представлении результатов использованы графики, отражающие средние значения (M) исследуемых признаков в группах и ошибки среднего (m), а также стандартное отклонение. Анализа выживаемости больных был проведен по методу Каплана-Мейера. Для поиска комбинаций независимых признаков, влияющих на прогноз заболевания, применен регрессионный анализ. Степень согласованности изменений исследуемых параметров определялась по коэффициенту корреляции Пирсона r.

Результаты. Установлено, что в группе пациентов, составляющих однородную прогностическую группу по основным морфо-клинико-анатомическим характеристикам заболевания, существует неоднородность, заключающаяся в различной интенсивности свободнорадикальных реакций. Выявлен дисбаланс про-антиоксидантной активности в плазме крови пациентов с опухолями орофарингеальной зоны III–IV стадии, проживающих в критических экологических условиях: снижена антиоксидантная активность, максимальная интенсивность хемилюминесценции, уровень фактора некроза опухоли; повышены концентрации малонового диальдегида; установлен дисбаланс между уровнем кетонных группировок, образующихся при спонтанном и металл индуцированном окислении.

Установлено, что продолжительность жизни пациентов, проживающих в районах Нижегородской области с критическим индексом антропогенной нагрузки, после химиолучевого лечения не преодолевает срок 12 месяцев. Применение многофакторного регрессионного анализа позволило выявить параметры окислительного гомеостаза, статистически значимо оказывающие влияние на продолжительность жизни при опухолях орофарингеальной зоны: индекс антропогенной нагрузки, максимальная интенсивность хемилюминесценции, концентрация МДА, КДНФГинд, уровень α -ФНО в плазме крови и активность СОД в эритроцитах больных. Так, если расчетный коэффициент был $>1,5$ единиц – все пациенты переживали 3-летний срок наблюдения; снижение коэффициента $<1,5$ единиц было ассоциировано с показателями выживаемости менее 12 месяцев. При исключении из анализа индекса антропогенной нагрузки ошибка увеличивается до 15,6%, а при игнорировании МДА, СОД, АДНФГинд ошибка будет варьировать от 6,1 до 7,3%.

Заключение. Установлено, что компоненты про-антиоксидантной системы являются маркерами скрытой неоднородности в группе пациентов с опухолями орофарингеальной зоны III–IV стадии. Оценка параметров про-антиоксидантного равновесия с учетом экологического неблагополучия районов проживания пациентов демонстрирует возможность индивидуального прогнозирования продолжительности жизни онкологических больных с опухолями орофарингеальной зоны. Поэтому разработанная прогностическая модель дает возможность повысить качество мониторинга больных для прогнозирования выживаемости после стандартной химиолучевой терапии и может быть применена для оптимизации лечебной тактики.

Первый опыт применения маслянной химиэмболизации печеночных артерий в лечении метастатического рака печени

Е. Д. Печерица, Я. А. Гнатюк, Д. Г. Сощенко, Г. И. Братникова, М. И. Воронин.

Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск
e-mail: egorpecheritsa@mail.ru

Цель. Оценить влияние рентгенэндоваскулярных методов лечения на качество и продолжительность жизни у пациентов с метастатическим поражением печени.

Материалы и методы. За период 2011–2014 гг. рентгенэндоваскулярные вмешательства выполнены у 11 пациентов: 6 мужчин и 5 женщин с метастатическим поражением печени, в возрасте от 45 до 70 лет, находящихся на стационарном лечении в ГБУЗ «ЧОКЦОИЯМ». Преобладали пациенты с пер-

вичной опухолью сигмовидной кишки (7 человек), два пациента – с периферическим раком легкого и раком желчного пузыря, с раком молочной железы – 2 пациентки. Все пациенты на момент исследования получали химиотерапевтическое лечение. Критерии выбора пациентов: морфологическая верификация метастазов печени (пункционная биопсия), наличие множественных нерезектабельных метастазов (не менее 4) в обеих долях, отсутствие противопоказаний к рентгенэндоваскулярным вмешательствам в виде внепеченочного распространения опухоли, объема поражения более 50% печени, тромбоза воротной вены.

Маслянная химиэмболизация печеночной артерии (МХЭПА) выполнена 11 пациентам. МХЭПА выполняли следующим образом. Выбирали дозу доксорубицина от 30 до 50 мг в зависимости от объема поражения и степени нарушения функции печени, добавляли 10 мл маслянного контрастного препарата (липидол) и под контролем рентгеноскопии вводили в печеночную артерию. Осложнений, связанных с техническим выполнением процедур, а также выраженных проявлений системной токсичности не было. Первичный эффект оценивали по субъективным (уменьшение или исчезновение клинических проявлений заболевания) и объективным критериям (показатели клинических и биохимических показателей крови, результаты компьютерной томографии).

Результаты. Полных ответов на лечение не наблюдалось. У всех пациентов нормализовались показатели биохимического анализа крови, улучшилось общее самочувствие за счет уменьшения болевого синдрома. Прогрессирование метастазов в печени наблюдалось у всех пациентов. Период прогрессии составил от 3 до 6 месяцев. Все пациенты умерли от печеночной недостаточности и метастазов в других органах. Продолжительность жизни 11 умерших больных составила от 6 до 17 месяцев. Медиана выживаемости составила 13 месяцев.

Заключение. Рентгенэндоваскулярные методы лечения метастатического поражения печени по нашим данным повысили качество жизни пациентов: уменьшились болевые ощущения, нормализовались показатели крови. Показатели выживаемости в большей степени зависят от объема метастатического поражения, раннее прогрессирование связано с «пограничным» состоянием пациента. Целесообразно применять повторные рентгенэндоваскулярные вмешательства и мульти-модальный подход с целью улучшения выживаемости.

Структура органных нарушений и прогноз непосредственной и госпитальной летальности пациентов с тяжелыми осложнениями противоопухолевого лекарственного лечения

Г. С. Юнаев, И. А. Курмуков

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва
e-mail: garik_dr@mail.ru

Цель. Определить структуру органных нарушений у пациентов с тяжелыми осложнениями ПТ, применимость критериев SOFA для прогноза летальности в ОРИТ, применимость шкалы APACHE II для прогнозирования 30-дневной летальности.

Материалы и методы. Ретроспективное исследование взрослых пациентов, получивших ПТ в срок менее 4 недель до поступления в отделение реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) в связи с нарушениями жизненно-важных функций в период с 01.01.2016 по 31.12.2016. Анализ

причин госпитализации и этиологии нарушений жизненно-важных функций проведены у всех пациентов, соответствовавших критериям. Оценка прогноза по APACHE II и SOFA в 1 сутки лечения в ОРИТ проведена у пациентов, соответствовавших критериям и находившихся в ОРИТ не менее 1 суток. Статистический анализ потенциальных факторов неблагоприятного прогноза проведен методами расчета отношения шансов, полезности шкал – определением AUC под кривыми ROC.

Результаты. В период исследования в ОРИТ поступило 734 пациента; критериям включения соответствовало 172; не менее 1 суток наблюдался 91. Медиана возраста составила 58 лет (18–87), м: ж 96:76. Основными причинами госпитализаций были декомпенсированная дыхательная недостаточность (62%), сердечно-сосудистая недостаточность (46%), тромбоцитопения с геморрагическим синдромом (35%), нарушение сознания (23%), этиологически связанные с опухолем заболеванием (35%), побочными эффектами лечения (27%), декомпенсацией конкурирующих заболеваний (20%) или инфекциями (18%). Летальность в ОРИТ – 9,5%; 30-дневная – 17%. Не выявлено зависимости 30-дневной летальности от причины поступления в ОРИТ и этиологического фактора. SOFA хорошо соотносится с летальностью в ОРИТ, при ROC-анализе AUC 0,828 (95% ДИ 0,727–0,930). Точность прогноза APACHE II (30-дневная летальность) оказалась невысокой: AUC 0,658 (95% ДИ 0,528–0,787), а прогнозируемая летальность почти вдвое выше фактической.

Заключение. В структуре органических расстройств преобладают дыхательные и сердечно-сосудистые. Предикторы прогноза критических состояний онкологических пациентов требуют дальнейшего исследования. Неудовлетворительные результаты оценки прогноза по APACHE II свидетельствуют о существенном улучшении результатов лечения и назревшей необходимости в реклассификации этой шкалы в отношении пациентов, получающих современную ПТ.

Непосредственные результаты лечения пациентов с фебрильной нейтропенией, осложненной развитием критического состояния

Г.С. Юнаев, И.А. Курмуков, О.А. Обухова, Ш.Р. Кашия

Место работы: ФГБНУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: kurmukovia@gmail.com

Цель. Определить летальность при фебрильной нейтропении (ФН), осложнившейся развитием критического состояния (КС).

Материалы и методы. Ретроспективное одноцентровое исследование, включившее пациентов отделения реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ) онкологической клиники, проходивших лечение с 01.01.2007 по 31.12.2017. Критерии отбора: КС (при поступлении или в 1 сутки лечения в ОРИТ); противоопухолевая терапия, закончившаяся не более чем за 28 суток до поступления в ОРИТ и осложнившаяся развитием ФН; возраст старше 18 лет. Регистрировались летальность в ОРИТ и выраженность органических нарушений (по критериям шкалы полиорганной дисфункции SOFA) в 1 сутки лечения в ОРИТ. Анализ проведен как в общей когорте, так и отдельно для онкогематологических пациентов (ОГ) и больных с солидными опухолями (СО). Для исключения эффекта множественных сравнений динамики исходов анализ проведен по 2 периодам (2007–2011 и 2012–2017 гг.); использован критерий Кси-квадрат.

Результаты. В исследуемый период в ОРИТ поступило 4816 пациентов. Критериям отбора соответствовало 114, в том числе 39 с ОГ и 75 с СО; мужчин было 56. Медиана возраста составила 52 года (от 18 до 83), медиана общего балла SOFA 5 баллов (от 2 до 15). Летальность в ОРИТ составила 23,7% (ОГ 28,2%, СО 21,3%). В динамике наблюдалось снижение летальности пациентов СО, не достигавшее, однако, статистических различий; существенных различий в летальности ОГ по годам исследования не было. Летальность СО по периодам 2007–2011 и 2012–2017 гг. составила 28,6 и 15,0% ($p=0,153$); ГО – 27,3 и 29,4% соответственно.

Заключение. Развитие КС у пациентов с ФН ассоциировано с высокой летальностью несмотря на проведение интенсивной терапии в условиях специализированной клиники.

Оценка эффективности двухкомпонентной антиагрегантной терапии методом лазерной дифракции во время проведения химиотерапии

И.А. Добрылко¹, Е.Р. Никитина¹, Е.Н. Якимов², Е.А. Скверчинская¹, М.Ф. Баллюзек², С.П. Гамбарян, А.И. Кривченко¹, И.В. Миндукушев¹, И.А. Добрылко¹, Е.Р. Никитина¹, Е.Н. Якимов², Е.А. Скверчинская¹, М.Ф. Баллюзек², С.П. Гамбарян, А.И. Кривченко¹, И.В. Миндукушев¹

Место работы: ¹ФБГУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, Санкт-Петербург; ²ФГБУЗ «Санкт-Петербургская клиническая больница» РАН, Санкт-Петербург

e-mail: dobrilko@mail.ru

Цель. Оценить эффективность двухкомпонентной антиагрегационной терапии (ацетилсалициловая кислота клопидогрел) на фоне проведения противоопухолевой терапии, используя метод лазерной дифракции.

Материалы и методы. Регистрацию индуцированной АДФ трансформации клеток проводили методом лазерной дифракции (лазерный анализатор «ЛАСКА-ТМ», «БиоМедСистем», Санкт-Петербург, РФ). При одновременной динамической регистрации изменения интенсивности светорассеяния в диапазоне углов от 0 до 12 градусов возможно отдельно исследовать этапы трансформации тромбоцитов: изменение формы клеток (shape change), связанное с их активацией, агрегацию, дезагрегацию, образование фибринового сгустка, а также оценивать временные и кинетические параметры этих процессов. Исследование проводилось на обогащенной тромбоцитами плазме (PRP, platelet rich plasma) в HEPES среде (140 mM NaCl, 10 mM HEPES, 2 mM KCl, 1 mM MgCl₂, 2 mM CaCl₂, 5,5 mM D-Glucose, pH 7,4, 300 mOsm). Конечная концентрация тромбоцитов в среде составляла 2×10^7 кл/мл.

Результаты. Был проведен сравнительный анализ агрегационной чувствительности тромбоцитов к действию стимулятора агрегации АДФ до назначения двухкомпонентной терапии (ацетилсалициловая кислота клопидогрел) и через 1 месяц после ее назначения у пациентки с РМЖ, получающей тамоксифен. Исследование тромбоцитов методом малоуглового светорассеяния (LaSca-metod – Low angle Scattering metod) проводилась на лазерном анализаторе «ЛАСКА-ТМ» (ООО «БиоМедСистем», Санкт-Петербург). Количественная оценка действия агониста на агрегацию тромбоцитов устанавливалась на основании изменения зависимости «доза-эффект», оценивались максимальная скорость агрегации V_{max} и чувствительность к индуктору агрегации EC50, а также возможный риск тромбообразования $V_{max}/EC50$.

Было установлено снижение максимальной скорости агрегации (дозы АДФ 100, 300, 800 нМ) на 11%, уменьшение чувствительности к индуктору АДФ на 59%, снижение риска тромбообразования в 3 раза через 1 месяц после начала антиагрегационной терапии.

Заключение. Двухкомпонентная антиагрегационная терапия эффективно воздействовала на кинетические параметры тромбоцитов, снижая риск тромбообразования. Метод лазерной дифракции позволяет отслеживать изменения функции тромбоцитов с возможностью ее контроля и коррекции антиагрегантной терапии при проведении ХТ.

Нутриционная поддержка в структуре междисциплинарного подхода при хирургическом и комбинированном лечении рака головки поджелудочной железы

Л. Н. Костюченко, Н. Ю. Добровольская, А. Э. Лычкова

Место работы: ГБУЗ «Московский клинический научный центр им. А. С. Логинова» ДЗМ, Москва

e-mail: aprilbird2@ya.ru

Цель. Оценить роль нутрициолога в междисциплинарном подходе к лечению пациентов с нематастатическим и метастатическим раком головки ПЖ, показав значение адъювантной нутриционной поддержки в структуре комбинированного лечения.

Материалы и методы. Проанализированы и/б 35 пациентов с внутрипротоковой аденокарциномой (5 человек с T1N0M0, 7 – с T2N0M0, 14 – с метастатическим раком ПЖ T3N0M1, 3 – с T4N1M1 и 6 – с неверифицированным по стадии раком). Адъювантную ХТ начинали в течение 3 мес. после операции. Нутриционный риск (НР) оценивали по шкале NRI, качество жизни – по SF-36 и ECOG, состав тела – с помощью биоимпедансной методики.

Результаты. При изучении механизмов мышечного катаболизма, параметров основного обмена и фазового угла отмечено, что у пациентов с высоким НР снижались как тощая (TMT), так и жировая масса тела при повышенном содержании внеклеточной жидкости. После адъювантной НП у пациентов с T1N0M0, T2N0M0 длительно удавалось сохранять TMT в пределах фитнес-стандарта, что сопровождалось положительной динамикой биохимических параметров, тенденцией к нормализации фазового угла. У пациентов с T3N1M1 и T4N0M1 (даже при гипералиментации) сохранялось повышенное содержание внеклеточной воды, что маскировало фактическую потерю мышечной массы. Качество жизни при НП у всех пациентов было выше, а НР ниже. При этом биоимпедансная оценка состава тела служила быстрым и информативным методом слежения за динамикой метаболизма.

Заключение. Качество жизни обеспечивается не только базовым оперативным лечением, но и своевременным купированием метаболических (в том числе нутриционных) осложнений онкопроцесса. При комбинированном лечении оперированного рака головки поджелудочной железы роль хирурга-нутрициолога весьма важна, так как в ходе адъювантной ХТ и после нее НП (включая детоксикационное питание) эффективна. Биоимпедансная методика оценки состава тела позволяет быстро и достаточно точно судить о состоянии катаболизма у рассматриваемой категории пациентов.

Роль интерлейкина-6, гепсидина-25 в диагностике нарушений метаболизма железа у онкологических больных

Г. Н. Зубрихина, В. Н. Блиндарь, Ю. А. Нестерова, И. И. Матвеева

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: zubrlab@list.ru

Цель. Наиболее общим звеном патогенеза анемического синдрома (АС) у онкологических больных является участие провоспалительных цитокинов, в частности интерлейкина 6 (ИЛ-6), который стимулирует образование гепсидина в печени – универсального регулятора метаболизма железа. Имеются предположения о возможности использования ИЛ-6, гепсидина для дифференциальной диагностики АС. Вместе с тем клиническая значимость этих показателей окончательно не определена. Цель исследования – исследовать экспрессию ИЛ-6, гепсидина и ряд других метаболитов для выявления их роли в дифференциальной диагностике АС у онкологических больных до лечения.

Материалы и методы. Исследование проведено у 39 онкологических больных с анемическим синдромом (АС): гемоглобин (HGB) менее 130 г/л у мужчин и 120 г/л у женщин и у 22 онкологических больных без АС. В качестве контрольной группы определение аналогичных показателей крови проведено у 25 здоровых лиц. Клинический анализ крови исследовали по 47 показателям на гематологическом анализаторе Sysmex ХЕ-2100–1, в том числе среднее содержание гемоглобина в ретикулоците (RET-HE) ИЛ-6 определяли методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов Bender MedSystem (Австрия) и гепсидина 25 (ГП25) с наборами «Peninsula Laboratories International, Inc.» (США). Для диагностики железодефицитного состояния определяли содержание ферритина (ФР), растворимых рецепторов трансферрина (рРТФ) методом ИФА.

Результаты. На основании показателей ФР, рРТФ и ГП25 больные были разделены на две группы: первая (18 человек) – с истинной ЖДА, при которой отмечено снижение RET-HE ($23,6 \pm 1,2$ пг), ФР ($13,8 \pm 2,3$ нг/мл), повышение уровня рРТФ ($3,3 \pm 0,6$ мкг/мл) и снижение ГП 25 ($1,1 \pm 0,3$ нг/мл); вторая (21 человек) – с анемией хронических заболеваний (АХЗ): с высоким ФР ($532,6 \pm 122,6$ нг/мл), с относительно невысоким уровнем рРТФ ($1,7 \pm 0,4$ мкг/мл), высоким содержанием ГП25 ($15,2 \pm 3,1$ нг/мл). Среди больных с АХЗ была выделена группа с функциональным дефицитом железа, которая характеризовалась высоким содержанием ФР ($478,6 \pm 45,6$ нг/мл), высоким уровнем рРТФ ($2,9 \pm 0,7$ мкг/мл) и низким, как и в группе с ЖДА, RET-HE ($24,2 \pm 1,5$ пг), тогда как у больных без функционального дефицита железа рРТФ составили $0,7 \pm 0,2$ мкг/мл и содержание гемоглобина в ретикулоцитах было в пределах нормы ($31,6 \pm 1,5$ пг).

В контрольной группе содержание ФР было равно $98,3 \pm 16,1$ нг/мл, рРТФ менее 1,2 мкг/мл и ГП25 с колебаниями от 0,8 до 7,5 нг/мл ($4,1 \pm 0,8$ нг/мл). Содержание ИЛ-6 в контрольной группе было $2,2 \pm 0,3$ нг/мл. При истинной ЖДА уровень ИЛ-6 колебался от 0 до 4,1 пг/мл ($0,8 \pm 0,4$ пг/мл), что достоверно ниже, чем при АХЗ ($16,7 \pm 9,4$ пг/мл). У больных без АС отмечался высокий уровень ФР (473 ± 176 нг/мл). ИЛ6 был ниже, чем у больных с АХЗ ($3,4 \pm 0,4$ пг/мл), колебался от 2,3 до 5,3 пг/мл, медиана 2,9 пг/мл.

Заключение. Исследование показало, что определение ИЛ-6, ГП25 можно использовать в качестве дополнительных мето-

дов для понимания патогенеза феррокинетики АС, ассоциированного со злокачественными новообразованиями. Это, в свою очередь, будет способствовать адекватному назначению препаратов железа.

Результаты применения иммунотерапии активированными лимфоцитами у 72 онкологических больных

Е. В. Абакушина, Ю. В. Гельм, Е. Г. Кузьмина, Д. В. Кудрявцев, И. А. Пасова, Б. А. Бердов

Место работы: МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Московская область

e-mail: Julia_marizina@mail.ru

Цель. В последнее время для лечения онкологических больных применяют противоопухолевую адоптивную (от англ. adopt – принимать, усыновлять) иммунотерапию (АИТ) на основе активированных лимфоцитов и NK-клеток, противоопухолевый потенциал которых усиливают с помощью культивирования *in vitro* в присутствии цитокинов.

Клеточная иммунотерапия способствует снижению риска метастазирования и рецидива заболевания, стимулирует организм на борьбу с патологическим процессом и способствует профилактике токсического действия как самой опухоли, так и компонентов химиолучевой терапии на организм в целом. Цель исследования – оценить безопасность и переносимость онкологическими больными иммунотерапии активированными цитотоксическими лимфоцитами. Описать результаты лечения онкологических больных с включением АИТ.

Материалы и методы. В исследование включены данные 72 пациента с морфологически подтвержденным диагнозом злокачественного новообразования. Из них 51 больной меланомой кожи, 21 больной злокачественными опухолями желудочно-кишечного тракта (ОЖКТ) в возрасте от 25 до 82 лет. Среди больных меланомой было 9 пациентов со II стадией заболевания, 36 – с III стадией и 6 – с IV стадией; среди больных с ОЖКТ было 2 пациента с I стадией, 4 пациента – со II стадией, 8 пациентов – с III стадией и 7 – с IV стадией. Из них 24 пациента проходили комбинированное лечение (в группе больных меланомой – 11, ОЖКТ – 13), 38 пациентов – комплексное (в группе больных меланомой – 35, ОЖКТ – 3), остальным 10 пациентам проводилось хирургическое лечение, лучевая терапия, либо ПХТ.

Последующее применение иммунотерапии аутологичными активированными цитотоксическими лимфоцитами выполнено всем пациентам. Всего онкологическим больным суммарно проведено 147 курсов АИТ. До начала и после проведения АИТ 64 больным (51 – меланома и 13 больных – ОЖКТ) был установлен статус функционального состояния по шкале ECOG. Все больные подписывали информированное согласие, протокол клинических испытаний одобрен локальным этическим комитетом МРНЦ. Для проведения АИТ использовали моноклеарные клетки, выделенные из периферической крови больных на градиенте плотности Nystopaque-1077. Далее их активировали 7–14 дней в концентрации $1,5 \times 10^6$ кл/мл в культуральных флаконах в CO₂-инкубаторе в питательной среде на основе RPMI-1640, содержащей ИЛ-2 и ИЛ-15.

Ежедневно проводили микроскопический анализ культивируемых лимфоцитов. Каждые 2–3 дня культивирования при замене половины объема питательной среды проводили

подсчет клеток и определяли их жизнеспособность. Отобранные клетки вводили пациенту внутривенно паравентрально в несколько точек в количестве до 20×10^6 клеток, начиная с 3-й дня активации через каждые 48–72 часа, далее иммунотерапия проводилась в течение 1–3 месяцев 1–2 раза в неделю; больным проведено от 1 до 7 курсов иммунотерапии. Первый курс шел на фоне основного лечения, далее – в самостоятельном монорежиме. Оценку ответа на лечение проводили в соответствии с критериями irRC (Immune related Response Criteria) путем контрольных обследований УЗИ, КТ, определения субпопуляционного состава лимфоцитов и экспрессии маркеров их активации.

Результаты. После активации МНК процент NK-клеток в суспензии составлял от 30 до 40%, а общая доля цитотоксических лимфоцитов – более 70%. Оценена безопасность и переносимость проведенной иммунотерапии активированными цитотоксическими лимфоцитами у онкологических больных. Ни у одного пациента не было замечено ухудшения самочувствия, нежелательных явлений и побочных реакций, связанных с введением клеток. Отмечено снижение побочных эффектов химиотерапии и уменьшение миелотоксического действия химиотерапевтических препаратов, что выражалось в отсутствии лейкопении и лимфоцитопении у большинства больных, которым проводили сопроводительную АИТ на фоне химиотерапии, что позволило проводить последнюю без удлинения межкурсовых интервалов. В 30% случаев у больных наблюдались кожные реакции гиперемии и пигментации, что служило показателем наличия иммунного ответа у данных больных на введение активированных лимфоцитов.

Статус больных меланомой и ОЖКТ по шкале ECOG до АИТ соответствовал ECOG-0 у 5 пациентов, ECOG-1 – у 38 пациентов, ECOG-2 – у 20 пациентов и ECOG-3 – у 1 пациента; в среднем составил 1,34 балла. После проведения АИТ статус больных соответствовал ECOG-0 – у 29 пациентов, ECOG-1 – у 33 пациентов, ECOG-2 – у 2 пациентов и ECOG-3 не было установлено ни у одного пациента, в среднем составил 0,58 балла. Таким образом, тяжесть статуса больных снизилась более чем в 2 раза ($p < 0,05$). Показана клиническая эффективность применения АИТ в монорежиме с использованием активированных аутологичных лимфоцитов. Частичный ответ на терапию зафиксирован у 6 (11,8%) из 51 больного меланомой кожи. У 31 (60,8%) больного – стабилизация болезни. Среди 37 больных с достигнутым ответом на лечение медиана длительности ответа составила 12 мес. (интервал от 6 до 33 мес.).

Медиана времени до достижения клинического ответа составила в среднем 3,3 мес. (интервал – 1–7 мес.). У 9 (42,9%) из 21 больного со злокачественными опухолями ЖКТ наблюдалась стабилизация процесса. Продолжительность эффекта варьировала от 2 до 21 мес. Максимальное время наблюдения пациентов составило 37 мес. У одной больной (4,8%) раком поджелудочной железы был зафиксирован частичный ответ при адъювантной АИТ. Показано, что проведение иммунотерапии в группе больных с минимальным объемом опухолевой массы и продолжительным непрерывным лечением (более 2 мес.) без длительных перерывов в курсах АИТ более эффективно, чем лечение больных с распространенными формами и нерегулярным применением АИТ. Для больных меланомой медиана времени до прогрессирования в первом случае была 6 мес., а во втором – 27 мес. Для больных ОЖКТ данный показатель составил 7,5 и 13,5 мес. соответственно.

Заключение. При проведении АИТ ни у одного из пациентов не отмечено ухудшения самочувствия, нежелательных

явлений и побочных реакций (лихорадки, регионарной лимфаденопатии, изъязвлений в месте инъекции, аллергических реакций, желудочно-кишечных расстройств, тошноты, рвоты), связанных с введением аутологических клеток. Результаты оценки функционального статуса онкологических больных по шкале ECOG у больных меланомой кожи и злокачественными ОЖКТ после проведения АИТ дают основание полагать, что АИТ активированными лимфоцитами может применяться для улучшения качества жизни онкологических больных. Можно заключить, что АИТ с помощью аутологических активированных цитотоксических лимфоцитов является безопасным методом лечения и хорошо переносится больными. Проведение АИТ онкологическим больным различных нозологических групп позволяет улучшить результаты комплексного лечения, уменьшая количество побочных эффектов ХТ и улучшая показатели качества жизни больных.

Активность симпатoadренальной системы у гипертензивных больных раком почки при модуляции анестезии терлепрессинном

И. А. Абоян¹, Р. А. Осокин^{1,2}, Е. Ф. Комарова³

Место работы: ¹МБУЗ КДЦ «Здоровье», Ростов-на-Дону;

²ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, Ростов-на-Дону;

³ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России, Москва

e-mail: katitako@gmail.com

Цель. выявить особенности состояния симпатoadренальной системы (САС) больных раком почки и артериальной гипертензией и оценить влияние дополнения анестезии терлепрессинном.

Материалы и методы. Проведено исследование плазменного уровня норадреналина (НА), адреналина (АД) и дофамина (ДА) у больных локализованным раком почки T1N0M0 (РП) исходно и в 1-е/7-е сутки послеоперационного периода при робот ассистированной резекции почки. 1-я группа (n=40) – РП артериальная гипертензия I–II степени (АГ) применение ИАПФ; 2-я группа (n=40) – РП АГ нелеченные; 3-я группа (n=30) – РП нормотензивные; 4-я группа (n=35) – нормотензивные добровольцы без сердечно-сосудистой патологии. Больные 1–3-й групп разделены на 2 части в зависимости от анестезии: включение терлепрессина до индукции севофлюраном и анестезия севофлюраном без дополнения.

Результаты. В 1-й группе исходный уровень КА был повышен в ряду НА-АД-ДА в 2,4-2,0-1,3 раза относительно нормы. Во 2-й группе содержание КА до операции было также повышено по сравнению со здоровыми в 3,5; 2,9 и 1,9 раза для НА, АД и ДА соответственно. Наличие рака почки у больных с нормальным давлением крови связано с увеличенным уровнем НА и АД (в 1,5 и 1,3 раза) на фоне нормального уровня ДА. У больных раком почки без гипертензии при дополнении анестезии в 1-е сутки отмечено увеличение уровня НА в 1,3 раза, АД и ДА – в 1,2 раза и восстановление до исходного уровня – к 7-м суткам. Включение терлепрессина в анестезиологическое пособие обеспечивает незначительный, в среднем в 1,7 раза, подъем уровня КА в 1-е сутки и снижение до исходных значений уже к 7-м суткам. Динамика уровня КА у нелеченных больных в группе без дополнения анестезии характеризуется резким в 2,5 раза подъемом в 1-е сутки и сохранением повышенных значений (в 1,7 раза) к 7-м суткам. У больных при использовании ИАПФ без дополнения анестезии при незначительном, 1,4 раза, всех

КА в 1-е сутки выявлено снижение уровня АД до нормального уровня к 7-м суткам.

Заключение. Наибольшая активность САС показана при сочетании рака почки и артериальной гипертензии. У нормотензивных больных раком почки дополнение анестезии терлепрессинном существенно не влияет на состояние САС. У больных раком почки и артериальной гипертензией на фоне дополнения анестезии терлепрессинном происходит быстрое восстановление САС в исходное состояние. Предполагается возможность опосредованной коррекции симпатических нарушений в периоперационный период у гипертензивных больных раком почки при дополнении анестезии терлепрессинном.

Первый опыт применения масляной химиоэмболизации печеночных артерий в лечении метастатического рака печени

Е. Д. Печерица, Я. А. Гнатюк, Д. Г. Сощенко, Г. И. Братникова, М. И. Воронин

Место работы: ГБУЗ «Челябинский областной центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск

e-mail: egorpecheritsa@mail.ru

Цель. Оценить влияние рентгенэндоваскулярных методов лечения на качество и продолжительность жизни у пациентов с метастатическим поражением печени.

Материалы и методы. За период 2011–2014 гг. рентгенэндоваскулярные вмешательства выполнены у 11 пациентов: 6 мужчин и 5 женщин с метастатическим поражением печени в возрасте от 45 до 70 лет, находящихся на стационарном лечении в ГБУЗ «ЧОКЦОИЯМ». Преобладали пациенты с первичной опухолью сигмовидной кишки (7 человек), два пациента – с периферическим раком легкого и раком желчного пузыря, с раком молочной железы – 2 пациентки. Все пациенты на момент исследования получали химиотерапевтическое лечение. Критерии выбора пациентов: морфологическая верификация метастазов печени (пункционная биопсия), наличие множественных нерезектабельных метастазов (не менее 4) в обеих долях, отсутствие противопоказаний к рентгенэндоваскулярным вмешательствам в виде внепеченочного распространения опухоли, объема поражения более 50% печени, тромбоза воротной вены.

Масляная химиоэмболизация печеночной артерии (МХЭПА) выполнена 11 пациентам. МХЭПА выполняли следующим образом. Выбирали дозу доксорубицина от 30 до 50 мг в зависимости от объема поражения и степени нарушения функции печени, добавляли 10 мл масляного контрастного препарата (липиодол) и под контролем рентгеноскопии вводили в печеночную артерию. Осложнений, связанных с техническим выполнением процедур, а также выраженных проявлений системной токсичности не было. Первичный эффект оценивали по субъективным (уменьшение или исчезновение клинических проявлений заболевания) и объективным критериям (показатели клинических и биохимических показателей крови, результаты компьютерной томографии).

Результаты. Полных ответов на лечение не наблюдалось. У всех пациентов нормализовались показатели биохимического анализа крови, улучшилось общее самочувствие за счет уменьшения болевого синдрома. Прогрессирование метастазов в печени наблюдалось у всех пациентов. Период прогрессии составил от 3 до 6 месяцев. Все пациенты

умерли от печеночной недостаточности и метастазов в другие органы. Продолжительность жизни 11 умерших больных составила от 6 до 17 месяцев. Медиана выживаемости составила 13 месяцев.

Заключение. Рентгенэндоваскулярные методы лечения метастатического поражения печени по нашим данным повысили качество жизни пациентов: уменьшились болевые ощущения, нормализовались показатели крови. Показатели выживаемости в большей степени зависят от объема метастатического поражения, раннее прогрессирование связано с «пограничным» состоянием пациента. Целесообразно применять повторные рентгенэндоваскулярные вмешательства и мультимодальный подход с целью улучшения выживаемости.

Результаты применения Афлиберцепта в комбинации со схемой FOLFIRI при лечении метастатического колоректального рака в «БУЗ ВО ВОКОД»

И.П. Мошуров, Н.А. Знаткова, К.Г. Пузаков, С.С. Сивова, В.О. Елькова, С.И. Яровая, Н.А. Мельникова

Место работы: ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж; БУЗ Воронежской области «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж

e-mail: potapov@vokod.vrn.ru

Цель. Оценить эффективность лечения препаратом афлиберцепт в комбинации со схемой FOLFIRI у больных с метастатическим колоректальным раком, резистентным к оксалиплатинсодержащей химиотерапии или прогрессирующим после ее применения.

Материалы и методы. В исследование было включено 7 пациентов с колоректальным раком. По стадиям опухолевого процесса пациенты распределились следующим образом: у 3 (42,8%) – II стадия заболевания, у 1 (14,4%) – III стадия и у 3 (42,8%) – IV стадия заболевания. Всем пациентам было проведено комбинированное лечение с включением хирургического этапа с последующей химиотерапией по схеме FOLFOX-4/FOLFOX-6. При прогрессировании заболевания назначалась 2-я линия химиотерапии по схеме афлиберцепт FOLFIRI в дозе 4 мг/кг в/в капельно в 1 день, каждые 14 дней, с последующей оценкой эффекта после проведения 2–4 курсов в объеме: КТ органов брюшной полости и КТ органов грудной клетки, онкомаркеры РЭА, СА 19-9.

Результаты. При анализе результатов химиотерапевтического лечения больных с метастатическим колоректальным раком по схеме FOLFIRI с афлиберцептом получены следующие данные: после 5 курсов химиотерапии наблюдалось уменьшение размеров метастатических очагов, снижение уровня онкомаркеров – у 5 пациентов (71,5%), двое из них (28,5%) получают терапию афлиберцепт FOLFIRI по настоящее время. Прогрессирование заболевания после 6-го курса – у трех пациентов (42,8%). Осложнения лечения наблюдались у двух пациентов уже после проведения 2 курсов: у одного – неконтролируемая гипертензия, у второго – кишечное кровотечение. Из-за данных осложнений терапию препаратом афлиберцепт пришлось прервать.

Заключение. Применение препарата афлиберцепт во 2-й линии химиотерапии совместно со схемой FOLFIRI еще одна достойная опция для лечения больных с метастатическим колоректальным раком.

Селективная внутриартериальная химиотерапия в паллиативном лечении рецидивов плоскоклеточного рака головы и шеи

И.П. Мошуров, М.С. Ольшанский, Н.А. Знаткова, А.Н. Редькин, Т.М. Золотых, А.Ю. Шкляров, М.С. Фонштейн, В.Б. Здобников, О.А. Лобова, Е.Н. Сухочев

Место работы: ГБОУ ВПО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России, Воронеж; БЦЗ Воронежской области «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж

e-mail: msolshansky2010@yandex.ru

Цель. Провести анализ результатов применения паллиативной селективной внутриартериальной химиотерапии (СВАХТ) у пациентов с рецидивами плоскоклеточного рака головы и шеи после ранее проведенного химиолучевого лечения.

Материалы и методы. СВАХТ с паллиативной целью была проведена 40 пациентам с гистологически подтвержденными рецидивами плоскоклеточного рака. Исходно имелись неоперабельные в связи с распространенностью опухоли Т1–4 N0–2 M0, по локализации: 12 (30%) – ротоглотка, 12 (30%) – гортань, 5 (12,5%) – слизистая полости рта, 5 (12,5%) – язык, 6 (15%) – других локализаций. Во всех случаях была проведена химиолучевая терапия до СОД 62–68 Гр с двумя курсами внутривенного введения Цисплатина 100 мг/м². В среднем рецидивы возникли спустя 10 месяцев после завершения химиолучевого лечения. Во всех случаях проводили СВАХТ по оригинальной методике с использованием схемы RF.

Результаты. У всех пациентов технически возможно было выполнить СВАХТ. Каждый пациент получил от 4 до 18 курсов СВАХТ. Осложнений во время катетеризации и манипуляциях на ветвях наружных сонных артерий не было отмечено ни в одном случае. Токсические эффекты при использовании СВАХТ были умеренно выражены и проходили в течение 1–3 суток. У 36 (90%) пациентов после первого этапа СВАХТ уменьшился болевой синдром и улучшилось качество жизни. В среднем с момента подтверждения рецидива пациенты прожили 14 месяцев. У 8 (20%) пациентов, получивших от 6 до 18 курсов СВАХТ, срок дожития составил от 12 до 36 месяцев.

Заключение. Оригинальная методика СВАХТ позволяет добиться приемлемых результатов с минимальным числом побочных эффектов. Данная методика хорошо переносится пациентами и может применяться многократно без возрастания рисков повторных вмешательств. Применение СВАХТ с паллиативной целью является актуальным вопросом, требующим дальнейшего изучения, вместе с тем, практическая значимость данного варианта паллиативной помощи несомненна.

Возможности ультразвуковой диагностики в раннем выявлении первично-множественных опухолей

И.В. Глушкова, Г.Н. Косякова, О.Н. Старостина, М.И. Амброс

Место работы: ГБУЗ «Клинический Онкологический Диспансер №1» МЗ Краснодарского Края, Краснодар

e-mail: kminastena@gmail.com

Цель. Оценить возможность раннего выявления первично-множественных опухолей методом ультразвуковой диагностики при проведении комплексного ультразвукового исследования (УЗИ) органов брюшной полости и забрюшинного пространства.

Материалы и методы. За 12 месяцев 2017 г. в КОД №1 г. Краснодара на аппарате Aloka-3500 конвексным абдоминальным датчиком частотой 3,5 МГц обследовано 12 560 человек, получающих специализированное лечение по поводу имеющихся опухолей. Оценивалось наличие других злокачественных опухолей, расположенных в брюшной полости и забрюшинном пространстве на исследуемом уровне. Предварительная подготовка перед проведением УЗИ не проводилась.

Результаты. В ходе комплексного ультразвукового исследования у 46 пациентов были выявлены злокачественные опухоли, которые ранее не были диагностированы клинически и инструментально. «Случайные находки» – опухоли обнаружены в толстом кишечнике в 14 случаях, тонком кишечнике – в 1, желудке – в 5, поджелудочной железе – в 1, желчном пузыре – в 2, селезенке – в 1, почках – в 3, надпочечниках – в 1, мочевом пузыре – в 4, простате – в 1, забрюшинном пространстве – в 1, яичниках – в 6, матке – в 6. Размеры выявляемых опухолей варьировали от 18 до 49 мм, что соответствовало 1-й и 2-й стадиям рака.

Полученные данные УЗИ были подтверждены методами компьютерной, магнитнорезонансной томографии, рентгеноконтрастными, эндоскопическими исследованиями, интраоперационно и оценены цитологически и гистологически. Целенаправленный поиск возможных новообразований занимал дополнительное время от 5 до 10 минут, что несопоставимо с затратами физического и психического здоровья больного, материальными вложениями на дорогостоящее лечение и реабилитацию при более запущенных стадиях рака, диагностируемых при клинически активно проявляющих себя опухолях. Выявление опухолей ранних стадий напрямую зависит от стажа и опыта врача ультразвуковой диагностики, особенностей подготовленности пациента к УЗИ, возможностей ультразвукового сканера, а также ультразвуковой морфологической структуры опухоли.

Заключение. Комплексное УЗИ органов брюшной полости позволяет выявлять злокачественные опухоли на ранней асимптомной или малосимптомной стадии, что имеет большое значение в их своевременной диагностике и лечении, а также прогнозе жизни пациента.

Ранняя диагностика кардиотоксичности противоопухолевой химиотерапии у больных со злокачественными новообразованиями с использованием радионуклидных методов исследования

Т.Л. Кравчук, В.И. Чернов, В.Е. Гольдберг, Н.О. Попова, Ю.В. Белевич, В.В. Высоцкая, Е.И. Симолина

Место работы: Научно-исследовательский институт онкологии ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр российской академии наук», Томск
e-mail: Belevich-Yuliya@mail.ru

Цель. Сравнение диагностической эффективности равновесной радионуклидной вентрикулографии (РРВГ) и синхронизированной с электрокардиограммой (ЭКГ) перфузионной томосцинтиграфии миокарда (ЭКГ-ПСМ) в оценке и прогнозе кардиотоксичности цитостатической химиотерапии у больных злокачественными новообразованиями.

Материалы и методы. Изучены результаты у 40 больных РРВГ и 40 больных ЭКГ-ПСМ миокарда, получавших доксорубин-содержащую химиотерапию по поводу рака молочной

железы или агрессивных лимфом. Исследование проводилось трижды: до начала химиотерапии, непосредственно после введения первой дозы доксорубина в дозе 50 мг/м² и после достижения суммарной дозы доксорубина 200 мг/м².

Результаты. При анализе результатов исследования оказалось, что выявляемое на РРВГ снижение ФВЛЖ на 10% и более в ответ на первое введение доксорубина позволяет с чувствительностью 43% и специфичностью 85% прогнозировать развитие кумулятивной кардиотоксичности, а при использовании такого метода, как ЭКГ-синхронизированная перфузионная томосцинтиграфия миокарда, снижение ФВЛЖ на 10% и более в ответ на первое введение доксорубина позволяет с чувствительностью 50% и специфичностью 92% прогнозировать развитие кумулятивной кардиотоксичности.

Заключение. Несмотря на различия механизмов развития острой и кумулятивной кардиотоксичности, удалось показать, что выявляемые изменения с использованием радионуклидных методов исследования уже после первого введения доксорубина могут быть предсказывающим фактором развития хронической кардиотоксичности. Нами установлено, что применение Мельдония приводит к незначительному снижению процентного числа больных с явлениями острой кардиотоксичности – с 40 до 31%.

Новые аспекты лечения ювенильного респираторного папилломатоза

Э.О. Вязьменов, С.И. Сидоренко, Е.Н. Котова

Место работы: ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва; ОСП РДКБ ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва
e-mails: hnoductor@gmail.com

Цель. Оценка эффективности эндоларингеального подслизистого введения Цидофовира (Вистид) у детей с рецидивирующим респираторным папилломатозом.

Материалы и методы. Подслизистое введение данного препарата по данным зарубежных исследователей наиболее эффективно проводить в область роста папиллом после их удаления в дозе 0,1–0,2 мл (7 мг/мл). Кратность введения – 6 инъекций с интервалом в 1,5 месяца, что обеспечивает постоянное поддержание концентрации препарата. Введение препарата производится эндоскопической микроиглой во время прямой микроларингоскопии под контролем эндоскопа. В настоящее время полный курс прошли 15 детей. Критерии включения в исследование: 1) дети, страдающие ЮРП; 2) наличие распространенной формы рецидивирующего папилломатоза гортани (патологический процесс затрагивает два и более отдела гортани) с рецидивами более 5 раз в год; 3) дети старше 3 лет, родители которых подписали информированное согласие; 4) отсутствие клинического эффекта от противорецидивных препаратов стандартной схемы (рекомбинантные α-интерфероны) – межрецидивный промежуток менее 3 месяцев; 5) наличие антител к α-интерферону при исследовании интерферонового статуса. Критерии преждевременного прекращения исследования: 1. Развитие осложнений на Цидофосиф (Вистид), требующих его отмены: гематурия, протеинурия; повышение уровня печеночных ферментов, билирубина в биохимическом анализе крови; нейтропения; отек гортани с явлениями стеноза 2–3 ст.; 2. При получении новой информации, свидетельствующей о высоком риске для пациента; 3. На основании отзыва информированного согласия. После манипуляции проводилось наблюдение ребенка в условиях стационара в течение

5 суток с проведением общего анализа крови, общего анализа мочи, биохимического анализа крови.

Результаты. Результаты лечения оценивались по следующим критериям эффективности: 1. Увеличение межрецидивного промежутка в 1,5 и более раза от среднего за время предыдущего наблюдения, регистрируемое на фоне введения Цидофовира. 2. Уменьшение степени дыхательной недостаточности (3 степени по классификации ВОЗ) по окончании межрецидивного промежутка. 3. Уменьшение распространенности процесса, контролируемое видеоларингоскопией до начала лечения, через 1,5 месяца от начала лечения, во время каждой последующей госпитализации для введения препарата и через 1,5 месяца после 6 инъекций. На фоне применения препарата Цидофовир отмечено увеличение периодов ремиссии; уменьшение/отсутствие роста папиллом. Побочных эффектов не отмечалось.

Заключение. Предварительные данные позволяют рекомендовать данный вид лечения для детей с тяжелыми распространенными формами ЮРП.

Клетки аденокарциномы MCF-7 поглощают рекомбинантный альфа-фетопротеин и транспортируют его в ядро

Г. М. Соболева, И. В. Дудич, Л. Н. Семенкова, Е. И. Дудич

Место работы: ОАО «Институт инженерной иммунологии», Москва

e-mail: promateam@mail.ru

Цель. Повышение эффективности и снижение токсичности химиотерапии продолжает оставаться ведущей проблемой в онкологии. Одним из подходов является поиск специфических транспортных систем, доставляющих химиопрепарат к клеткам-мишеням. Альфа-фетопротеин (АФП) – это онкофетальный белок, являющийся маркером опухолей печени и репродуктивной системы. Рецепторы к АФП экспрессируются клетками многих видов злокачественных опухолей.

Изучение механизмов взаимодействия АФП со злокачественными клетками позволит принять решение о возможности использования его для специфической транспортировки химиопрепаратов. В данной работе изучается взаимодействие рекомбинантного АФП, меченного флуоресцентной меткой, с клетками аденокарциномы MCF-7, культивируемыми *in vitro*.

Материалы и методы. Рекомбинантный АФП и АФП, меченный флуоресцентной меткой флуоресцеина-изотиоцианатом FITC был получен, как описано Dudich et al. (Protein Expr Purif. 2012). Клетки аденокарциномы MCF-7 были приобретены в Российской Коллекции Культур Клеток (РККК) и культивировались *in vitro* в соответствии с рекомендациями производителя.

В эксперименте клетки MCF-7 инкубировались в присутствии АФП, меченного FITC (10 и 100 мкг/мл) в течение 30 мин. при 37 °C, 5% CO₂. Контрольные клетки инкубировались в присутствии FITC (5 мкг/мл) или без добавок. Результаты документировались с помощью флуоресцентного микроскопа Axiomager D1 (Zeiss, USA), с характеристиками фильтра: excitation 485 nm, emission 511 nm.

Результаты. На микрофотографиях клеток MCF-7, инкубированных в присутствии АФП, меченного FITC (10 и 100 мкг/мл), заметна флуоресцирующая цитоплазма и ярко флуоресцирующие ядра, причем этот эффект более заметен при большей концентрации АФП. В контрольных клетках такого эффекта не наблюдается.

Заключение. На основе полученных данных можно сделать вывод о том, что рекомбинантный АФП поглощается злокачественными клетками MCF-7 и транспортируется в ядра. Требуется дополнительные исследования для того, чтобы сделать вывод о возможности использования рекомбинантного АФП в качестве специфического носителя для химиопрепаратов, имеющих биохимические мишени с внутриядерной локализацией.

ТЕЗИСЫ ПОСТЕРНЫХ ДОКЛАДОВ И ПРИНЯТЫЕ К ПУБЛИКАЦИИ

СОДЕРЖАНИЕ

МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ	235
РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ	237
ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА	240
ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ	245
ОНКОУРОЛОГИЯ.....	249
ОНКОХИРУРГИЯ.....	253
НЕЙРООНКОЛОГИЯ	253
ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ	257
САРКОМЫ.....	259
ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ	259
ОНКОГЕНЕТИКА	263
СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОНКОПСИХОЛОГИЯ	267
МОРФОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ	269
ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ.....	270
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ	271
ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ ..	276
ДРУГОЕ	281

МЕЛАНОМА И ОПУХОЛИ КОЖИ**Молекулярное исследование и клинко-морфологические особенности у больных подногтевой меланомой в России***М. Ю. Мяснянкин***Место работы:** НИЦ «Эко-безопасность», Санкт-Петербург
e-mail: oncologmisha@gmail.com

Цель. Выявление мутаций, клинических и морфологических особенностей у больных подногтевой меланомой (ПМ), позволяющих оптимизировать диагностику, лечение и прогнозирование заболевания.

Материалы и методы. В исследование включены данные патологоанатомического архива НИИ онкологии им. Петрова (Санкт-Петербург) за период 1991–2017 гг. Выявлено 44 случая с диагнозом ПМ. Для исследования были рассмотрены только случаи с сохраненными клиническими данными (n=40). Выделение ДНК было успешной для 33 из этих 40 образцов. С помощью биологических микрочипов была установлена частота соматических мутаций в генах BRAF, NRAS, KIT, GNAQ и GNA11. Образцы с мутацией анализировали на наличие амплификации измененного аллеля путем оценки отношения мутантного/нормального сигнала секвенированием в электрофореграммах. Отдаленные результаты лечения изучены с помощью метода Kaplan – Meier. Для определения независимых факторов, использованы методы однофакторного (Log-rank test) и многофакторного анализа с использованием регрессионной модели пропорциональных интенсивностей Кокса (Cox).
Результаты. Наиболее важными клинко-морфологическими особенностями, характеризующими ПМ являются значительная длительность анамнеза, распространение на ногтевой валик (32,5%), локализация новообразования на пальцах нижних конечностей (75,5%), преимущественное поражение ногтевой фаланги больших пальцев (72,5%), преобладание акрально-лентигинозного типа (67,5%), IV уровень инвазии по Кларку (57,5%) и средняя толщина опухоли по Бреслоу 5,5 мм. Образцы с мутацией BRAF существенно не отличались от мутационных негативных опухолей по отношению к пролиферативному индексу Ki-67 или иммуногистохимическому признаку для экспрессии BRAF. Частота мутаций в гене NRAS достоверно не отличается, однако при ПМ выше доля в соматических мутаций во 2-й экзоне, а при 3М – в 3-й экзоне (p=0,04). Показатель 5-летней общей выживаемости после хирургического лечения больных ПМ составил 47%, (безрецидивной выживаемости – 40 %).

Заключение. 1. Факторами прогноза заболевания являются возраст пациентов, уровень инвазии по Кларку, изъязвление эпителия, поражение опухолью кости фаланги. 2. У больных ПМ имеет место худший прогноз заболевания по сравнению с больными меланомой кожи верхних и нижних конечностей (p=0,0001). 3. По сравнению с меланомой других локализацией в целом, при ПМ мутации в гене BRAF встречаются реже (p<0,0001). 4. Это исследование добавляет доказательства того, что значительная часть ПМ несут терапевтически значимую мутацию в онкогене BRAF.

Комбинация ПУВА-терапии с интерфероном-α у больных грибовидным микозом: семилетнее ретроспективное исследование*О. Ю. Олисова¹, К. В. Смирнов¹, Л. Г. Горенкова², Е. В. Грекова¹***Место работы:** ¹Кафедра кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И. М. Сече-*нова Минздрава России, Москва; ²ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России, Москва***e-mail:** grekova_kate@mail.ru

Целью настоящего исследования явилось изучение эффективности и переносимости ПУВА-терапии в сочетании с ИФНа у больных ГМ.

Материалы и методы. Под нашим наблюдением в клинике кожных и венерических болезней им. В. А. Рахманова и ФГБУ НМИЦ гематологии Минздрава России находилось 16 больных с диагнозом ГМ, верифицированным клиническим, гистологическим, иммуногистохимическим и молекулярно-генетическим методами. Ответ на лечение определяли по индексу модифицированной шкалы оценки тяжести кожных поражений (mSWAT), также оценивали безопасность и переносимость ИФНа и ПУВА-терапии. Все пациенты были рефрактерны к терапии первой линии: ПУВА топические стероиды.

Результаты. По стадиям заболевания больных распределили следующим образом: IB – 1 (6%), IIA – 3 (19%), IIB – 6 (38%), IIIA – 2 (12,5%), IIIB – 1 (6%), IVA – 2 (12,5%), IVB – 1 (6%). Пациентам проводили ПУВА-терапию по методике четырехразового облучения в неделю с начальной дозы УФА 0,5–1 Дж/см². Курс состоял из 81 (42–95 процедур). Суммарная доза составила 177 (127–204 Дж/см²). Одновременно с ПУВА-терапией больные получали ИФНа (3 млн МЕ 3 раза в неделю). Суммарная доза составила 275 (171–576 млн МЕ). Период наблюдения составил 54 (20–88 мес.).

В результате проведенной терапии у 12 (75%) больных IB – IIIA стадиями отмечена редукция индекса mSWAT на 90–100%, что соответствовало полной клинической ремиссии в виде исчезновения кожных проявлений и субъективных ощущений. У 3 (19%) больных IIIB – IVA стадиями индекс mSWAT снижался от 50 до 75%, т. е. отмечалась частичная ремиссия в виде уменьшения площади поражения и яркости высыпаний, уменьшения шелушения, зуда, у 1 (6%) больного IVB стадией ГМ эффекта от проводимой терапии не наблюдалось. Двух- и пятилетняя выживаемость до прогрессирования (PFS; progression free survival) составила 90 и 43% соответственно. У пациентов с ранними стадиями ГМ двухлетняя выживаемость до прогрессирования составила 100%, с поздними – 82% (p<0,001). Двух- и пятилетняя безрецидивная выживаемость (RFS, Relapse free survival) 11 пациентов составила 91 и 46% соответственно, средний показатель – 53 мес. Двух- и пятилетняя выживаемость, обусловленная основным заболеванием (CSS, Cause specific survival), составила 100 и 87% соответственно. Также наблюдались два смертельных исхода у пациентов с поздними стадиями ГМ (IVB, IVA). У наблюдаемых 73,3% пациентов были отмечены побочные эффекты умеренной степени выраженности (WHO Grade II): гриппоподобные симптомы (лихорадка, головная боль, миалгия, слабость) наблюдались у 73,3%, гранулоцитопения – у 20% пациентов.

Заключение. ПУВА-терапия в сочетании с ИФНа является одним из эффективных и безопасных методов лечения ГМ на современном этапе, вызывает продолжительную ремиссию заболевания и может с успехом применяться у больных ГМ независимо от стадии заболевания, рефрактерным к терапии первой линии, однако более выраженный положительный эффект отмечен у больных ГМ IB–IIB стадии.

Дифференциальная неинвазивная диагностика новообразований кожи*С. В. Козлов¹, В. П. Захаров², А. Е. Орлов³ О. И. Каганов¹, А. А. Морятов¹, И. А. Братченко², Д. Н. Артемьев², Д. А. Кассиров³*

Место работы: ¹ФГБОУ ВО СамГМУ Минздрава России, Самара; ²ФГОУ ВПО Самара; ³ГБУЗ СОКОД, Самара
e-mail: ama78@mail.ru

Цель – снизить смертность от меланомы кожи за счет повышения показателя ранней диагностики и новых подходов уточняющей диагностики.

Материалы и методы. После изучения существующих методов диагностики было решено изучить диагностические возможности гиперспектрального анализа изображения (ГВ) и спектроскопии комбинационного рассеяния (СКР). Для разработки собственной методики был проведен экспериментальный этап – анализ образцов тканей опухолей человека, полученных после хирургического лечения, далее исследование новообразований у пациентов непосредственно перед хирургическим лечением.

Работу выполняли путем регистрации отраженного от изучаемой поверхности кожи пучка мало интенсивно лазерного излучения видимого диапазона (СКР) и регистрации изображения камерой ГВ. Анализ изображения проходит автоматически по заранее разработанному алгоритму. Таким образом, был разработан и предложен новый способ неинвазивной дифференциальной диагностики новообразований кожи.

Результаты. После анализа результатов исследования, в котором приняли участие 212 пациентов с различными опухолями (меланома и рак кожи, доброкачественные новообразования), получены показатели чувствительности и специфичности метода СКР до 95 и 92%; ГВ с компьютерным анализом изображения также показала потенциальные возможности в активной и дифференциальной диагностики в том числе пигментных новообразований.

Заключение. Предложенные методы диагностики отличаются безопасностью, не требуют инвазивных вмешательств, лишены субъективных критериев и показывают высокие решающие способности.

НКТ-клетки как маркер раннего прогрессирования при вакцинотерапии пациентов с меланомой кожи

А.А. Борунова, Г.З. Чкадуа, З.Г. Кадагидзе, О.В. Короткова, А.И. Черткова, Е.Г. Славина, Д.В. Табаков, Э.К. Шоуа, И.Н. Михайлова, Н.Н. Петенко, Л.В. Демидов, Т.Н. Заботина

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
e-mail: borunova-a@yandex.ru

Цель. Состояние иммунной системы до начала иммунотерапии аутологичными дендритными клетками (ДК) является основой эффективности проводимого лечения. В структуре линейных популяций (Т-, В- и НК) лимфоцитов НКТ-клетки занимают особое место, экспрессируя на своей поверхности одновременно антигены и НК-клеток и Т-лимфоцитов.

Функционально они могут проявлять как цитотоксическую, так и регуляторную активность. Целью данного исследования было определить значение популяции НКТ-клеток как фактора прогноза для пациентов, не имеющих клинических признаков заболевания, после радикального хирургического вмешательства, получавших вакцинотерапию в профилактическом режиме.

Материалы и методы. В исследование включены 44 пациента с метастатической меланомой кожи после радикального хирургического вмешательства, в возрасте от 24 до 75 лет (в среднем 52 года), мужчины/женщины = 23/21. Вакцинотерапия ДК, нагруженными опухолевым лизатом, проводилась

амбулаторно и включала в себя вводную фазу – 4 вакцинации с интервалом 2 нед., и поддерживающую – введение каждые 4 нед.

Терапия продолжалась до объективного прогрессирования. Максимальный период наблюдения составил 10 лет. Иммунологический мониторинг осуществлялся каждые 4 нед. в течение 6 мес., затем 1 раз в 3 мес. и для пациентов получавших вакцинотерапию более 3 лет – 1–2 раза в год. Иммунологическое исследование представляло собой многоцветное фенотипирование лимфоцитов периферической крови (характеристика линейных популяций, активационного статуса, функциональной активности эффекторного звена иммунитета, минорные субпопуляции) методом проточной цитометрии.

Результаты. Анализ популяции НКТ клеток до начала терапии показал, что у 40% больных (18/44) их количество превышало показатели нормы (0–10%) и составило в среднем 17,8% (95% ДИ 14,8–20,6%). В процессе терапии у всех больных с высоким исходным значением НКТ отмечалось прогрессирование заболевания в период до 1 года. У больных с безрецидивным течением заболевания в процессе вакцинотерапии до начала лечения количество НКТ-лимфоцитов не превышало показатели нормы.

В группе больных с прогрессированием на фоне терапии только у 6 из 24 (25%) количество НКТ было в пределах нормальных показателей, а у большинства больных 18/24 (75%) эта субпопуляция клеток превышала 10%-й уровень. Медиана времени до прогрессирования у пациентов с высоким уровнем НКТ клеток до начала терапии была в 7,8 раза меньше чем у пациентов с нормальным уровнем (5,4% (95% ДИ 4,2–6,6%)), и составила 8,2 мес. (95% ДИ 2,5–13,8) vs 62,5 мес. (95% ДИ 40,0–84,0) соответственно.

Заключение. Увеличение количества НКТ клеток до начала вакцинотерапии является неблагоприятным фактором и может быть применимо как маркер раннего прогрессирования для пациентов с метастатической меланомой кожи после радикального хирургического вмешательства.

Отдаленные результаты неoadъювантной фотодинамической терапии и хирургического лечения больных меланомой кожи

М.Ю. Мяснянкин

Место работы: НИЦ «Эко-безопасность», Санкт-Петербург

e-mail: oncologmisha@gmail.com

Цель. Изучение лечебного патоморфоза и клинической эффективности комбинированной с хирургическим лечением неoadъювантной фотодинамической терапии (неоФДТ) у больных меланомой кожи.

Материалы и методы. Проанализированы данные о 460 больных меланомой кожи (пациенты I–III стадии). В основную группу включено 55 пациентов, у которых до хирургического лечения проведена неоФДТ (лазер «Латус» с длиной волны 662 нм, мощность на выходе 1,25 Вт, плотность мощности излучения на поверхности опухоли 0,15 Вт/см², доза фотосенсибилизатора («радахлорин») 50,0 мг, общая поглощенная световая доза 300 Дж/см²); в контрольную – 405 больных, которым выполнено только оперативное лечение. Достоверных различий между группами по полу, возрасту, клинко-морфологическим характеристикам, стадии заболевания не было. Оценка иммунокомпетентных клеток в крови проводилась до лечения, через 7 дней после операции на проточном цитофлуориметре BD FACSCalibur (tm) (BD Biosciense).

Проведено ИГХ исследование с SOX10, маркеров локального Т-клеточного иммунного звена (Т-хелперов CD4, Т-киллеров CD8), апоптотической гибели (bcl2, p53), деструкции сосудов (CD31). Отдаленные результаты лечения изучены с помощью метода Kaplan – Meier.

Результаты. Показатели 3- и 5-летней общей выживаемости у пациентов основной группы составили 96 и 76%, тогда как у контрольной группы пациентов – 72 и 62% соответственно ($p=0,02$). При анализе иммунного статуса в 1-й, в отличие от группы сравнения, выявлено статистически значимое повышение содержания иммунокомпетентных клеток: CD3 CD19- ($p=0,019$), CD3 CD8 ($p=0,026$), CD3 CD4 HLADR ($p=0,05$), CD3-CD16 CD56 ($p=0,002$), CD19 CD3- ($p=0,021$). На срезах, иммуноокрашенных на CD31, отчетливо определялась выраженная неоднородность распределения в перитуморальной области кровеносных сосудов. Положительный результат окрашивания p53 выявлен в 23% случаях, bcl2 – в 75%. Среднее содержание в перитуморальной области опухоль-инфильтрирующих лимфоцитов (TILs) CD4 и CD8, 357 и 423.

Заключение. Фотодинамическое действие обусловлено разрушением сосудистого русла, быстрым ингибированием пролиферативной активности и девитализацией опухолевых клеток путем апоптоза и некроза, локальной иммуномодуляцией, способствует активации Т- и В-клеточного звена иммунной системы. Применение неоФДТ с последующим хирургическим лечением у больных меланомой кожи улучшает 5-летний прогноз заболевания.

Опыт лечения anti-PD-1: от мировых стандартов к индивидуализации лечения в реальной клинической практике

Н.В. Жукова¹, Р.В. Орлова^{1,2}, Н.Ю. Антимоник¹, С.И. Кутукова^{1,3}, Н.П. Беляк¹, Н.В. Попова¹, С.П. Эрднеев¹, Е.Ю. Зорина¹

Место работы: ¹Городской клинический онкологический диспансер, Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет, Санкт-Петербург; ³Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Санкт-Петербург

e-mail: natalia-zhukova@yandex.ru

Цель. Заболеваемость и смертность меланомой кожи в мире и в России ежегодно растет. Остается высокой и доля пациентов с меланомой кожи поздних стадий, что определяет неблагоприятный прогноз течения заболевания. К сожалению, стандартная химиотерапия в лечении метастатической меланомы, как известно, имеет минимальную эффективность. Возможность использования современных препаратов в реальной клинической практике для лечения этой когорты пациентов остается актуальным вопросом современной клинической онкологии.

Материалы и методы. Под наблюдением находились 12 пациентов с диагнозом диссеминированной меланомы кожи, получавшие лечение в СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер» с 2002 г. по настоящее время. В рамках терапии диссеминированного процесса пациенты получили от 1 до 4 линий лечения цитостатиками и таргетными препаратами (дакарбазин, паклитаксел, карбоплатин, комбинация iBRAF и iMEK, интерферон, ипилимумаб). Причем следует особенно отметить, что 9 пациентов из 12 (75,0%) в рамках предшествовавшего лечения получали ипилимумаб.

Время от момента регистрации IV стадии заболевания до начала терапии ниволумабом варьировалось от 4 до 31 мес. Медиана времени до начала анти-PD-1-терапии составила 14,5 мес. (95% ДИ – 5,69–23,00). На этапе исходной оценки (на момент начала терапии ниволумабом) всем пациентам выполнены стандартные клинико-диагностические процедуры с определением уровня ЛДГ в сыворотке крови, а также был произведен расчет нейтрофильно-лимфоцитарного (НЛИ) и тромбоцитарно-лимфоцитарного (ТЛИ) индексов для оценки изначального иммунологического статуса и возможной корреляции с ответом опухоли на проводимое лечение.

Результаты. К настоящему моменту времени (июнь 2018) только у 3 (25%) пациентов из 12 зарегистрировано прогрессирование процесса. Время наблюдения за пациентами от начала лечения ниволумабом составило от 15 до 37 мес. Медиана времени без прогрессирования еще не достигнута. Среднее время без прогрессирования на этапе данного анализа составляет $25,75 \pm 3,13$ мес. (95% ДИ – 19,61–31,89). Медиана общей выживаемости также еще не достигнута: живы 10 (83,33%) из 12 пациентов. Причем следует отметить, что однолетняя общая выживаемость также составила 83,33%: 10 пациентов, получавших ниволумаб, живут более 12 мес.

В связи с малым числом пациентов и событий корреляционный анализ влияния уровня ЛДГ, НЛИ, ТЛИ в настоящий момент не демонстрирует значимых зависимостей. В последующем планируется обосновать их предиктивную значимость. Представляется клинический случай лечения пациента с метастатической меланомой, у которого достигнут эффект (частичный регресс) на фоне прогрессирования заболевания после 4 линий терапии, включая ипилимумаб. Через 2 года от начала терапии ниволумабом на фоне стабилизации метастатического процесса в легких, выявлено появление нового очага – метастатическое поражение левого надпочечника, подтвержденное морфологически с помощью тонкоигольной биопсии при эндосонографии (чреспищеводном ультразвуковом исследовании). Учитывая продолженный рост в динамике мтс-очага в надпочечнике с 27×25 мм до 57×51 мм на фоне стабильной КТ-картины очагов в легких, 11.12.2017 выполнено циторедуктивное хирургическое лечение – лапароскопическая адреналэктомия слева. На данный момент (июнь 2018) больной получил 70 введений ниволумаба. Пациент продолжает получать anti-PD1-терапию, проводится контрольное обследование метастатических очагов в динамике по данным КТ.

Заключение. Проведенный нами анализ подтверждает, что лечение метастатической меланомы с применением современных методов лечения и индивидуального подхода к пациенту является актуальной задачей клинической онкологии.

РАК МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Диагностическое значение вакуумно-аспирационной биопсии для выявления рака молочной железы в 3-й и 4-й категориях по шкале BI-RADS

С.С. Скурихин, О.Л. Чагунава, Ю.В. Суворова

Место работы: ФГБУЗ Санкт-Петербургская клиническая больница РАН, Санкт-Петербург

e-mail: mollimed@yandex.ru

Цель. Оценка диагностической значимости проведения вакуумно-аспирационных биопсий с целью выявления рака молочной железы у пациенток с очаговыми образованиями 3-1 и 4-1 категории по шкале BI-RADS.

Материалы и методы. В период с августа по декабрь 2016 г. в СПб больнице РАН проведено 50 вакуумно-аспирационных резекций у пациенток с очаговыми дисплазиями молочных желез 3-й и 4-й категорий по шкале BI-RADS. По результатам ультразвуковой диагностики и маммографии выявленные образования распределились следующим образом: 38 из 50 (76%) отнесены к категории В3. В категорию В4а попали 7 случаев (14%), а в категорию В4b-5 – 5 (10%). У 21 пациентки (42%) выявленные образования являлись непальпируемыми. Средний возраст женщин составил от 22 до 51 года ($35,1 \pm 2,6$ лет). Размер удаленных образований составил от 4 до 30 мм ($13,1 \pm 1,87$ мм).

Результаты. В ходе проведения процедуры осложнений не зафиксировано. Ни одна из пациенток не отметила развития болевого синдрома как во время вмешательства, так и через 30 мин. после его окончания. По данным УЗ-контроля, через 30 мин. в 100% случаев произошло местное развитие гематомы соответствующее объему удаленной ткани, при этом ткань образований удалена полностью. При контрольном осмотре через 24 часа у 4 пациенток произошло развитие разлитой, ненапряженной гематомы, занимающей до 2/3 поверхности молочной железы. По результатам гистологических исследований в 94% ($n=47$) случаев атипии не выявлено и данная процедура явилась лечебно-диагностической, что позволило пациенткам избежать открытого хирургического вмешательства. В 6% ($n=3$) диагностирован инвазивный протоковый рак молочной железы. Все случаи выявлены в 3-й категории по шкале BI-RADS.

Заключение. Метод вакуумно-аспирационной биопсии повышает качество диагностики за счет объема удаленной ткани. Выявление рака в категориях с низкими рисками по шкале BI-RADS доказывает необходимость проведения этой процедуры у данной категории пациенток.

Навигационная система DeclipseSPECT для интраоперационной визуализации «сигнальных» лимфоузлов при злокачественных опухолях различных локализаций, личный опыт применения

А. О. Гладышев, В. А. Кондратович

Место работы: УЗ «МГКОД», Республиканский центр опухолей щитовидной железы, Минск, Республика Беларусь

e-mail: gladyshv1972@mail.ru

Цель. Оценить эффективность применения навигационной системы DeclipseSPECT для интраоперационной визуализации сигнальных лимфоузлов при опухолях различных локализаций.

Материалы и методы. В исследование включены 26 пациентов, оперированных в Минском городском клиническом онкологическом диспансере (МГКОД). Из них по поводу рака молочной железы – 16, меланомы кожи – 4, рака тела матки – 2, рака вульвы – 1, рака щитовидной железы – 3. Средний возраст составил $51,4 \pm 3,2$ года. При дооперационном обследовании данных за метастатическое поражение регионарных лимфоузлов не получено. Для проведения исследования использовался изотоп технеция ^{99m}Tc -СЕНТИ-СЦИНТ, который вводили за 2 часа до операции в зону первичной опухоли. С помощью системы DeclipseSPECT

интраоперационно выполнялась детекция сигнальных лимфатических узлов, после чего производилась их эксцизионная биопсия. Сигнальные лимфатические узлы были подвергнуты срочному цитоморфологическому исследованию.

Результаты. Визуализировать сигнальный лимфоузел удалось в 100% случаев, что было подтверждено сканированием удаленного лимфатического узла *in vitro*. Ложнонегативные результаты при раке молочной железы были получены в 3 случаях из 16. Ложноположительных результатов не было. При меланоме кожи, раке тела матки и вульвы данные срочного и окончательного исследования сигнального лимфоузла совпали в 100% случаев. Неинформативным метод оказался для определения метастазов рака щитовидной железы в сигнальных лимфоузлах.

Заключение. Навигационная система DeclipseSPECT, основанная на изотоп-ассоциированном методе детекции, позволяет точно определить локализацию всех сигнальных лимфоузлов в формате 3-D и добиться максимальной точности при их эксцизии при раке молочной железы, раке вульвы и тела матки, а также при меланоме кожи. Неудовлетворительные результаты, полученные при использовании системы у пациентов с раком щитовидной железы, объясняются наличием нескольких сигнальных лимфоузлов для этой опухоли в связи с большим числом лимфоколлекторов в области шеи.

Особенности иммунофенотипа костного мозга при ДОК-положительном статусе у пациентов с люминальным раком молочной железы

Д. А. Рябчиков, И. А. Дудина, И. К. Воронников, О. А. Безнос, Д. А. Денчик, С. В. Чулкова, Н. Н. Туныцын

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: miss.rowe@yandex.ru

Цель. Определить частоту выявления диссеминированных опухолевых клеток (ДОК) в костном мозге (КМ) у пациентов с люминальным раком молочной железы (РМЖ), а также их связь с некоторыми клиническими (размер, стадия, подтип, Ki-67) и иммунофенотипическими (субпопуляции Т-лимфоцитов, В-лимфоцитов, NK-клеток; HLA-1, HLA-DR, CD71) параметрами первичной опухоли и КМ.

Материалы и методы. Материалом исследования являлись образцы КМ 65 пациентов, которые были получены при стеральной пункции во время плановой операции. ДОК-положительный статус имели 26 пациентов, ДОК-отрицательный статус – 39 пациентов. Для определения иммунологических характеристик КМ и наличия в нем ДОК использовались как стандартные цитологические методы, так и иммунофлюоресцентный анализ с применением моноклональных антител (МКА) к цитокератинам CAM 5.2 (Becton Dickinson, США) и KL-1 (Immunotech, Франция). Впервые в РФ при использовании акустического фокусирующего цитометра Attune была повышена чувствительность метода обнаружения ДОК до уровня 1×10^{-7} миелокариоцитов.

Результаты. В КМ ДОК были обнаружены у 40% пациентов, причем полученный результат не коррелировал ни со стадией опухолевого процесса, ни со степенью злокачественности. CD8-клетки были единственной субпопуляцией лимфоцитов КМ, статистически значимо связанной с ДОК. Уровень CD8-лимфоцитов у пациентов с ДОК был достоверно ниже и составил 39,2 против 48,1% у пациентов, не имеющих ДОК ($p=0,011$). Также было выявлено статистически значимое снижение уровня миелокариоцитов (или показателя кле-

точности) в исследуемой группе: их число при наличии ДОК в КМ было в 1,6 раз ниже и составило 57 против 94 тыс/мкл при ДОК-негативном статусе ($p=0,007$). Другие параметры миелограммы не имели статистически значимых различий, не было обнаружено существенных корреляций между наличием ДОК и иммунофенотипом РМЖ (HLA-I: $p=0,74$, HLA-DR: $p=0,93$, CD71: $p=0,46$).

Заключение. Наличие ДОК более взаимосвязано с показателями миелограммы и субпопуляцией лимфоцитов КМ, чем с клиническими характеристиками опухоли, что указывает на более глубокие, молекулярно-генетические и иммунологические взаимоотношения между ДОК, иммунной системой организма и первичной опухолью. Баланс между CD8 лимфоцитами и ДОК – один из возможных механизмов персистенции ДОК.

Результатом этого взаимодействия может быть как появление отдаленных метастазов и прогрессирование заболевания (преобладание эффектов ДОК), так и, наоборот, полный контроль и ремиссия (преобладание эффектов CD8 лимфоцитов). Конечно, по результатам нашего исследования мы не можем судить о том, что ДОК «притесняют» популяции гемопоэтических стволовых клеток. Но совершенно точно, что костномозговые ниши, занимаемые ДОК, как минимум перекрываются с нишами гемопоэтических стволовых клеток. Анализ ДОК, их микроокружения, особенностей первичной опухоли может стать ключом к пониманию феноменов опухолевого покоя и персистенции ДОК, а терапия, направленная на уничтожение ДОК и активацию CD8 лимфоцитов в КМ, – стратегия будущего в лечении и профилактике РМЖ.

Значение экспрессии генов сомато-стволового перехода в прогрессии рака молочной железы

М.К. Ибрагимова^{1,2}, М.М. Цыганов^{1,2}, И.В. Дерюшева¹, Е.М. Слонимская^{1,3}, Н.В. Литвяков^{1,2}

Место работы: ¹НИИ онкологии Томский НИМЦ, Томск; ²НИ Томский государственный университет, Томск; ³ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск

e-mail: imk185@yandex.ru

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности НХТ и безметастатической выживаемости больных РМЖ на основе изучения наличия амплификационных клонов в первичной опухоли больных и оценке экспрессии генов сомато-стволового перехода.

Материалы и методы. В исследование включены 62 больных с морфологически верифицированным диагнозом РМЖ IIA–IIIB (T1–4N0–3M0), возраст 26–68 лет (средний возраст 47,43±0,78 лет). Материалом для исследования служили парные образцы биопсийного материала до лечения для каждого из пациентов. Была выделена ДНК и РНК из исследуемого материала при помощи наборов QIAamp DNA mini Kit (Qiagen, Germany) и RNeasy mini kit plus (Qiagen, Germany) соответственно. Наличие амплификаций определялось в вышеуказанных регионах с использованием микроматрицы CytoScan HD Array (Affymetrix, USA). Экспрессию генов сомато-стволового перехода оценивали при помощи метода обратнo-транскрип-тазной ПЦР в режиме реального времени (qPCR) с оригинальными праймерами и зондами по технологии TaqMan.

Результаты. Была показана гиперэкспрессия в резидуальной опухоли после НХТ генов сомато-стволового перехода (TERT; OCT3; SMO; MYC; SNAI2; MOB3B; TGFBR1; KLF4; BMI1; VIM; FLT3; LAT; SMAD2; LMNB2; KLF1; TGFb) у больных с развившимися впоследствии метастазами. Установлено, что у боль-

ных без метастазов до лечения гиперэкспрессированы 5 генов: OCT3; BMI1; LMNB2; TGFb1 и FLT3; у больных с метастазами до лечения гиперэкспрессированы 7 генов: OCT3; BMI1; LMNB2; TGFb1; TERT; SNAI2; TGFBR1. После проведения НХТ в остаточной резидуальной опухоли больных без гематогенных метастазов частота гиперэкспрессированных генов не меняется. У больных с метастазами после НХТ в остаточной резидуальной опухоли гиперэкспрессированы 14 из 16 изученных генов, кроме KLF1 и SMAD2. При этом было показано, что при гиперэкспрессии в остаточной резидуальной опухоли трех генов OCT3, LAT и LMNB2 у 69% больных (11/16) зарегистрировано возникновение гематогенных метастазов. При гипокспрессии хотя бы одного из этих генов 5-летняя безметастатическая выживаемость составляет 94% (34/36). В докладе будут также представлены данные об экспрессии изученных генов сомато-стволового перехода в первичной культуре опухолевых клеток.

Заключение. Получена модель прогнозирования возникновения гематогенного метастазирования на основе анализа экспрессии 16 генов сомато-стволового перехода. Чувствительность прогноза метастазирования составляет 69%, специфичность – 94%, диагностическая точность – 82%. Работа поддержана грантом РНФ 17-15-01203.

Железодефицитные синдромы у онкологических больных раком молочной железы до лечения

В.Н. Блиндарь, Г.Н. Зубрихина, М.М. Добровольская, И.И. Матвеева, Т.Ю. Харитиди, Н.В. Любимова, Н.Е. Кушинский, И.Б. Кононенко, А.В. Снеговой, А.А. Бобрышев

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: bld51@list.ru

Цель. Ранняя диагностика АС у больных РМЖ до лечения на основе современных методов исследования метаболизма железа.

Материалы и методы. Исследование проведено у 124 пациенток с РМЖ, поступивших на лечение в клинику НМИЦ с 2009 по 2017 г. Средний возраст 52,1±1,8 года. Контрольная группа – 25 практически здоровых женщин соответствующего возраста. Расширенный клинический анализ крови, в том числе среднее содержание гемоглобина в ретикулоците (RET-HE), выполнялся на гематологическом анализаторе Sysmex XE-2100. Ферритин (ФР), растворимые рецепторы трансферрина (рТФ), эритропоэтин (ЭПО), интерлейкин-6 (ИЛ-6), гепсидин-25 (ГП25) и прогепсидин (ПРОП) определяли методом ИФА. Всем пациенткам выполнялась прямая проба Кумбса (гелевый тест). Определение железа (Ж) проводилось колориметрическим методом при помощи набора реактивов «Iron Gen. 2», уровень трансферрина (ТФР) был получен комплексонометрическим методом с латексным усилением на основе специфических антисывороток при использовании тест-систем «Tina-quant Transferrin ver. 2» на автоматическом анализаторе Cobas c501 (Roche).

Результаты. Концентрация HGB в контрольной группе составила в среднем 137±12,9 г/л, RET-HE=28,7±2,1 пг, Ж=15,6±1,7 мкмоль/л, ТФР=246,3±11,6 мг/дл, рТФР=0,9±0,08 мкг/мл, ФР=79,3±6,9 нг/мл, ГП25=4,3±0,7 нг/мл, ПРОП=99,8±9,3 нг/мл, ЭПО=15,4±3,7 мЕ/мл, ИЛ-6=2,2±0,3 пг/мл. При анализе показателей клинического анализа крови было выделено две группы пациенток РМЖ. Первая – с нормальными показателями красной крови (98 человек 79,1%), вторая – с АС (26 человек, 20,9%). В первой группе в большинстве случаев показатели были в пределах нормы.

У части пациенток РМЖ концентрация ФР, ГП25 была ниже границы нормы, а рТФР, ТФР – на верхней, что не исключало латентной стадии ЖДА. У единичных пациенток показатели ФР, ГП25 значительно превышали верхнюю границу нормы, что свидетельствовало об избытке Ж, а возможно, о функциональном дефиците Ж. Во второй группе с АС уровень HGB колебался от 69 до 115 г/л, в среднем по группе составил $92,4 \pm 5$, г/л, преобладали больные первой и второй степени тяжести АС. АС был расценен как истинная ЖДА, о чем свидетельствовали низкие концентрации RET-HE ($22,4 \pm 2,7$ пг), Ж ($5,2 \pm 0,7$ мкмоль/л), ФР ($13,1 \pm 2,7$ нг/мл), ГП25 ($0,9 \pm 0,05$ нг/мл), ПРОГП ($5,1 \pm 1,9$ нг/мл) и высокие ТФР ($346,3 \pm 9,5$ мг/дл), рТФР ($3,1 \pm 0,3$ мкг/мл) по сравнению с контролем и показателями первой группы без АС. При ЖДА уровень ИЛ-6 колебался от 0 до 4,1 пг/мл ($0,8 \pm 0,4$ пг/мл), что достоверно ниже, чем в контрольной группе. Однако встречались единичные случаи высокой экспрессии ИЛ-6 как у пациентов с ЖДА, так и в группе без АС. Анализ показателей ЭПО у пациентов с АС выявил повышение более 100 МЕ/мл у 11 (42,3%) человек с колебаниями от 107 до 327 МЕ/мл. У 15 (57,7%) больных ЭПО колебался от 3,2 до 43,0 МЕ/мл ($18,1 \pm 3,8$ МЕ/мл), медиана – 10,5 МЕ/мл, т.е. был неадекватным степени тяжести анемии.

Заключение. Показана высокая значимость методов объективной оценки запасов железа в организме и адекватного гормонального ответа на степень анемии у пациентов РМЖ. Планируются дальнейшие исследования ГП25, ИЛ-6 с целью определения их роли в терапевтической тактике при коррекции анемии.

ОПУХОЛИ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

Высококкачественные нейроэндокринные опухоли поджелудочной железы (G3): возможности хирургического метода

Ю.И. Патютко, О.Н. Соловьева, В.В. Делекторская, Д.В. Подлужный

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
e-mail: Olesya.soloveva.1983@inbox.ru

Цель. Оценить результаты хирургического лечения больных нейроэндокринными неоплазиями поджелудочной железы (ПЖ) высокой степени злокачественности.

Материалы и методы. Хирургическое лечение по поводу нейроэндокринных опухолей ПЖ в нашей клинике проведено 130 пациентам, из них у 20 (15%) индекс пролиферации Ki-67 в опухолевых клетках был более 20%. У 16 больных диагностированы высокодифференцированные опухоли высокой степени злокачественности с индексом пролиферации Ki-67 от 20 до 5% в соответствии с новой редакцией классификации (ВОЗ 2017 г.). У 6 нейроэндокринные неоплазии с индексом пролиферации Ki-67 свыше 55% – нейроэндокринный рак. Выполнялись следующие варианты операций: дистальная резекция ПЖ – 15 (75%) пациентов; гастропанкреатодуоденальная резекция (ГПДР) – 3 (15%) пациента; панкреатэктомию с резекцией магистральных сосудов – 2 (10%) пациента. Комбинированные операции с резекцией магистральных сосудов, левого надпочечника, ободочной кишки, гастрэктомией, овариэктомией, нефрэктомией, включая 7 симультанных резекций печени по поводу синхронных метастазов в печени, выполнены 15 (75%) больным.

Результаты. Послеоперационные осложнения развились у 9 (45%) больных. Летальных исходов нет. Показатели общей выживаемости в объединенной группе неоплазий высокой степени злокачественности категории G3 обусловило 5-летнюю выживаемость 50%, безрецидивную – 14%. При этом в группе НЭО ПЖ G3 достигнута 5-летняя выживаемость 39%, в группе НЭР средняя продолжительность жизни составила 11,6 мес.

Заключение. Для пациентов нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы хирургическое лечение является основным и единственным методом, который обеспечивает существенное увеличение продолжительности жизни. Больные нейроэндокринными опухолями поджелудочной железы высокой степени злокачественности (G3), включая нейроэндокринный рак, представляют отдельную группу. Хирургическое лечение пациентов НЭО ПЖ категории G3 в составе комбинированной терапии обеспечило удовлетворительные показатели выживаемости, оперативное лечение пациентов НЭР ПЖ целесообразно только в отсутствие нерезектабельных отдаленных метастазов, при условии выполнения микроскопической радикальной операции и аналогично тактике при протоковой аденокарциноме.

Отдаленные результаты как важнейший показатель эффективности экстренных резекционных вмешательств при осложненном раке правой и левой половины ободочной кишки

С.Н. Щаева

Место работы: ФГБОУ ВО «Смоленский государственный медицинский университет» Минздрава России, Смоленск
e-mail: shaeva30@mail.ru

Цель. Оценить показатели пятилетней общей и безрецидивной выживаемости у больных с осложненным раком правой и левой половины ободочной кишки, перенесших экстренные резекционные вмешательства.

Материалы и методы. В исследование включены данные о больных с urgentными осложнениями рака правой и левой половины ободочной кишки, перенесших экстренные резекционные вмешательства в период с января 2001 по декабрь 2013 г. в трех общехирургических отделениях, колопроктологическом и отделении абдоминальной онкологии г. Смоленска, являющихся клиническими базами Смоленского государственного медицинского университета. Типы резекции: правосторонняя гемиколэктомия, левосторонняя гемиколэктомия, резекция сигмовидной кишки, сегментарная резекция, операция по типу Гартмана, операция Лахей. Количество удаленных лимфатических узлов и резекционный статус были использованы в качестве показателей адекватности онкологической резекции. Исследовалась 5-летняя ОВ и БРВ.

Результаты. Резекционных вмешательств выполнено в количестве 501. Статистически значимые различия выявлены и по резекционному статусу: статус R1 наблюдался чаще при экстренных резекционных вмешательствах у больных с правосторонней локализацией рака ободочной кишки – 20,8% по сравнению с левосторонней – 6,9% ($p < 0,05$). Среднее количество исследованных лимфатических узлов при правосторонней локализации составило – $4,6 \pm 2$, левосторонней – $5,3 \pm 3$ ($p = 0,18$). При левосторонней локализации опухоли больше выполнено операций с удалением опухоли на втором этапе – в 32% случаев по сравнению с правосторонней локализацией – 13% наблюдений, и выполнялись они чаще в специализированных стационарах. Различий между

группами по количеству больных получивших адъювантное лечение не наблюдалось ($p=0,11$). В сравниваемых группах для больных с осложненным раком ободочной кишки со II, IIIB, IIIC стадиями заболевания статистически значимые различия выявлены по ОВ ($p=0,007$, $p=0,0002$, $p=0,0001$ соответственно) и БРВ ($p=0,005$, $p=0,0003$, $p=0,0002$ соответственно) в связи с более высоким показателям при левосторонней локализации опухоли.

Заключение. Значимая разница, полученная в исследовании, связана с тем, что большая часть экстренных резекционных вмешательств при правосторонней локализации были одноэтапными и выполнялись в общехирургических стационарах, а не специализированных. Хотя тема выполнения двухэтапных экстренных хирургических вмешательств постоянно обсуждается, однако двухэтапные хирургические вмешательства при осложненном раке правой и левой половины ободочной кишки, по-прежнему считаются наиболее оптимальным вариантом.

Лечение больных с осложненным раком ободочной кишки должно быть последовательным, этапным, патогенетически обоснованным, и оперировать таких пациентов должны только в специализированных учреждениях, а стратегия лечения должна выстраиваться консилиумом специалистов разных специальностей

Изучение роли опухоль-ассоциированных фибробластов в развитии эпителиально-мезенхимального перехода в опухолевых клетках

Н.И. Игнатова, И.Н. Дружкова, М.М. Лукина, М.В. Ширманова, Е.В. Загайнова

Место работы: ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород

e-mail: n.i.evteeva@gmail.com

Цель. Изучение ряда функциональных характеристик опухоль-ассоциированных фибробластов для установления их влияния на опухолевые клетки.

Материалы и методы. Исследование выполнено *in vitro* в моделях ко-культур фибробластов и опухолевых клеток и соответствующих монокультур. В работе задействованы библиотечные линии колоректального рака человека, фибробласты, выделенные из кожи человека, временные культуры колоректального рака и CAFs, выделенные из образцов опухолей пациентов. В культурах колоректального рака оценивали миграционную активность («заживление монослоя»), выраженность ЭМП по экспрессии двух ключевых маркеров – E-кадгерина и виментина. Также оценивалась способность фибробластов структурировать коллаген. Для изучения функциональных параметров использовали спектр методов: двухфотонная флуоресцентная микроскопия с генерацией второй гармоники, иммуноцитохимический анализ маркеров ЭМП и активированности фибробластов.

Результаты. В ходе исследования проведена оптимизация методов выделения и культивирования двух субпопуляций клеток из колоректальных опухолей пациентов: опухолевых клеток и опухоль-ассоциированных фибробластов. Охарактеризованы временные и библиотечные линии колоректального рака по экспрессии маркеров ЭМП. Исследован в динамике процесс структурирования коллагена и его оптические свойства под влиянием опухолевых клеток и фибробластов в процессе их взаимодействия в модели клеточных ко-культур на гидрогелях коллагена. Выполнено сравнение способности к структурированию коллагена у нормальных

фибробластов и CAFs в присутствии опухолевых клеток и без них.

Заключение. Показана активация нормальных фибробластов под влиянием опухолевых клеток и изменения их фенотипического и функционального статуса. Полученные данные подтверждают вовлеченность исследованных параметров в опухоль-стромальную коэволюцию и регуляцию опухолевой инвазии. Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ, грант № 17-00-00193.

Клинико-молекулярные параллели при колоректальном раке

У. Станоевич, В.К. Боженко, М. В. Захаренко, Т.В. Крашихина, В.А. Солодкий

Место работы: ФГБУ «Российский научный центр рентгенодиагностики» МЗ РФ, Москва
e-mail: 8158791@gmail.com

Цель. Поиск клинико-молекулярных связей при колоректальном раке (КРР).

Материалы и методы. Методом ПЦР в реальном времени проанализирован уровень экспрессии 64 генов: MGB1, CTSL2, BCL2, MYC, BIRC5, CCND1, NDRG1, CD68, Ki-67, TERT, HER2, PTEN, BAG1, PGR, CCNB1, ESR1, GRB7, MMP11, STK15, MYBL2, P16, SCUBE2, MMP9, GSTM1, GNL1, P14, IGF1, COX-2, IGF2, CYP19A, GREM1, MMP2, PAPP, MMP7, IL-2, MMP8, IL-2Ra, IL-6, IL-12a, IL-7, IL-15, IL-8, IL-1β, IL-10, TPA, IFN-γ, CD45, TNF-α, CD56, TGF-β, CD69, VEGFA121, BAX, VEGFA165, TLR2, VEGFA189, TLR4, HLA-G1, TLR7, HLA-G5, GATA3, LGALS1, LIF, LIFR), ответственных за ключевые процессы участвующие в патогенезе колоректального рака в 132 образцах первичной опухоли (ОП), и 129 образцах морфологически неизменной слизистой оболочки толстой кишки (МНТ), полученных на расстоянии 15 см от опухоли у больного КРР.

Проводился поиск корреляционных связей между уровнем экспрессии изучаемых генов и различными клиническими параметрами заболевания и морфологическими характеристиками опухоли. Статистический анализ проводили с помощью программного пакета StatSoft Statistica 10.

Результаты. Статистически значимых корреляционных связей между уровнем экспрессии изученных генов в исследованных группах образцов тканей больных КРР и такими параметрами, как возраст, пол, антропометрические особенности, первичная множественность и мультицентричность опухолевого роста, локализация опухоли и степень злокачественности, нами не выявлено. В то же время при исследовании ряда других параметров, таких как уровень инвазии опухоли, наличие регионарных и отдаленных метастазов, прогрессирование заболевания, выявлены существенные отличия в экспрессии большого количества изученных генов, причем как в ткани первичной опухоли, так и в морфологически неизменной ткани окружающей опухоль.

Заключение. Полученные корреляционные связи между уровнем экспрессии ряда генов и основными параметрами опухолевого роста в перспективе позволят в большей степени перейти к персонализированному подходу в диагностике, лечении и профилактике у пациентов КРР. Кроме того, с учетом выявленных изменений не только в ОП, но и в МНТ важнейшим прикладным направлением является дальнейшее изучение не только ткани опухоли, но и окружающих опухоль тканей, а также состояние макроорганизма в целом.

Профилактика массивной интраоперационной кровопотери при обширных резекциях печени по поводу метастазов колоректального рака

С.Л. Хайс, К.Г. Мамонтов, Е.В. Варнавский, А.К. Мамонтов
Место работы: Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Барнаул
e-mail: khayss@mail.ru

Цель. Изучить возможность снижения интраоперационной кровопотери при использовании ультразвукового диссектора. **Материалы и методы.** Проведен анализ результатов обширных резекций печени у 210 пациентов. Больные были распределены на группы в зависимости от метода диссекции паренхимы печени: с использованием ультразвукового диссектора (n=81) и традиционным методом на зажимах (n=129). Пациентам из группы сравнения проводилась предоперационная внутриартериальная химиотерапии по схеме FOLFIRI, FOLFOX6 или FOLFOX6 бевацизумаб. Пациентам из основной группы дооперационная химиотерапия не проводилась.

Операции по поводу солитарных и единичных метастазов выполнены у 120 (57%), множественные – у 90 (43%) больных. Чаще отмечалось поражение правой доли печени – у 92 (44%), левой – у 23 (11%) пациентов. Билобарное поражение – у 95 (45%) больных. Синхронные метастазы диагностированы у 86 (41%) пациентов, метастазы – у 124 (59%). В 23 (11%) случаях наряду с метастазами в печени имелись внепеченочные метастазы, которые были удалены. Метастатические узлы размерами более 5 см наблюдались у 118 (56%) пациентов, менее 5 см – у 92 (44%) больных. Количество курсов периоперационной регионарной химиотерапии в сравниваемых группах достоверно не различалось.

Всем больным выполнены обширные резекции печени исключительно воротным способом. Объем выполненных однотипных операций в группах статистически не различался (p=0,25). Правосторонние гемигепатэктомии преобладали над левосторонними. При билобарном поражении выполнялась гемигепатэктомия в стандартном или расширенном варианте на стороне большего поражения с резекцией контрлатеральной доли или части печени. Подобные операции во всех группах выполнены у 43 (20%) пациентов. Расширенные гемигепатэктомии, включая перенесших расширенную гемигепатэктомию с резекцией оставшейся части печени, – у 58 (28%) пациентов.

Результаты. Выполнение транссекции паренхимы печени с использованием ультразвукового диссектора не привело к достоверному снижению интраоперационной кровопотери (p=0,35).

Заключение. Медиана интраоперационной кровопотери в сравниваемых группах была 1065 и 1180 мл соответственно. Объем интраоперационной кровопотери достоверно возрастает от стандартной гемигепатэктомии к расширенной (p=0,0007). Резекция контрлатеральной доли не приводит к достоверному увеличению интраоперационной кровопотери по сравнению со стандартной операцией (p=0,005).

Комбинированный способ дифференциальной диагностики кистозных неоплазий поджелудочной железы

А.П. Кошель¹, Е.С. Дроздов², Т.В. Дибина³

Место работы: ¹ОГАУЗ «Городская клиническая больница №3 им. Б.И. Альперовича», Томск; ²ОГАУЗ «Томский област-

ной онкологический диспансер», Томск; ³ОГАУЗ «Медицинский центр им. Г.К. Жерлова», Северск, Томская область
e-mail: johnacro@list.ru

Цель. Разработка комбинированного метода дифференциальной диагностики кистозных неоплазий поджелудочной железы (КНПЖ), а также изучение роли нейтрофильно-лейкоцитарного индекса (НЛИ) как диагностического критерия злокачественных КНПЖ.

Материалы и методы. Произведен ретроспективный анализ лечения 82 пациентов с КНПЖ, в том числе 30 (36,6%) мужчин и 52 (63,4%) женщины в возрасте от 21 до 79 лет (средний возраст – 56,5 лет). Все пациенты, включенные в исследование, были прооперированы с последующим морфологическим исследованием удаленных препаратов.

По гистологической структуре у 14 (17,2%) пациентов обнаружена внутритротоковая папиллярно муцинозная неоплазия, у 34 (41,4%) пациентов – серозная цистаденома и в 34 (41,4%) случаях – муцинозная цистаденома. У 62 пациентов по результатам гистологии диагностирован доброкачественный процесс, в 20 случаях обнаружены злокачественные образования на фоне КНПЖ. Произведен анализ НЛИ, уровня СА 19–9 в плазме крови, а также наличия контрастных внутрикистозных образований по данным компьютерной томографии как предикторов злокачественных КНПЖ.

НЛИ рассчитывали по стандартной методике путем деления абсолютного количества нейтрофилов на абсолютное количество лейкоцитов. Оптимальное пороговое значения НЛИ в дифференциальной диагностике злокачественных КНПЖ и диагностическую эффективность данного показателя оценивали с помощью рабочей характеристической кривой (ROC анализ), а также определением площади под кривой.

Результаты. Оптимальное пороговое значения НЛИ в дифференциальной диагностике злокачественных КНПЖ, по данным ROC-анализа, составило 1,975 (AUROC=0,671). В соответствии с полученными данными пациенты были разделены на две группы: со значением НЛИ ≤1,975 и >1,975. На основании проведенных исследований, оценки отношения шансов доказано, что наличие у пациента контрастных внутрикистозных образований по данным компьютерной томографии, повышение уровня СА 19–9 более 39 Ед/мл в плазме крови, а также уровня НЛИ >1,975 являются независимыми предикторами злокачественных КНПЖ со статистической значимостью. При сочетании всех трех критериев кистозное образование расценивается как злокачественное. Чувствительность, специфичность и общая точность разработанного комбинированного способа составляет 68,9, 93,1 и 86,2% соответственно.

Заключение. Разработанный комбинированный способ дифференциальной диагностики злокачественных КНПЖ является простым в применении, обладает достаточно высокой точностью. Показана корреляция НЛИ со злокачественными КНПЖ.

Оптимизация методики фармакотерапии больных гастроинтестинальными стромальными опухолями

С.Т. Адлейба, Л.М. Когония, А.В. Сидоров

Место работы: ГБУЗ МО МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, Москва

e-mail: bruvs@mail.ru

Цель. Увеличение эффективности проводимой терапии иматинибом у пациентов с локализованными и генерализованными формами ГИСО путем индивидуализации режима

лекарственной терапии с учетом концентрации активных метаболитов иматиниба в плазме крови больных.

Материалы и методы. Терапия иматинибом проводилась пациентам с морфологически верифицированным диагнозом ГИСО в дозе 400 мг в сутки перорально ежедневно. Исследование концентрации активных метаболитов иматиниба в плазме крови больных проводилось методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией методом тандемной масс-спектрометрии.

Пациентам, в крови которых уровень концентрации активных метаболитов был ниже терапевтического, выполнялась эскалация суточной дозы иматиниба до 600 или 800 мг с последующей оценкой эффективности оптимизации методики лекарственной терапии.

Результаты. Данное исследование было проведено 71 пациенту. Медиана общей выживаемости у больных с локализованными формами заболевания составила 48 мес. при медиане прослеженности 13,0 мес. В этой группе больных средняя продолжительность жизни составила 19,5 мес. Медиана общей выживаемости у больных с генерализованными формами заболевания составила 83,3 мес., при медиане прослеженности – 30,7 мес. В этой группе больных средняя продолжительность жизни составила 43,6 мес.

Медиана безрецидивной выживаемости у больных с локализованными формами заболевания составила 42 мес., при медиане прослеженности 13 мес. В этой группе больных средний безрецидивный период – 15,4 мес. Медиана безрецидивной выживаемости больных с генерализованными формами заболевания составил 79,9 мес. при медиане прослеженности 24 мес. Такая разница показателей продолжительности жизни в этих группах пациентов может объясняться тем, что время наблюдения за пациентами с генерализованными формами ГИСО составляет 8 лет, а за пациентами с локализованными формами заболевания – 5 лет.

Заключение. Использование метода высокоэффективной жидкостной хроматографии с детекцией метода тандемной масс-спектрометрии для определения концентрации активных метаболитов иматиниба в плазме крови больных с ГИСО позволяет повысить эффективность терапии, тем самым увеличивая продолжительность жизни пациентов.

Этапное лечение, принципы преемственности и онкологического радикализма при колоректальном раке, осложненном обструкционной кишечной непроходимостью

А. В. Шабунин, З. А. Багатель, И. Ю. Коржева, С. С. Лебедев
Место работы: Кафедра хирургии Российской медицинской академии непрерывного последипломного образования Минздрава России, Москва; ГБУЗ «Городская клиническая больница им. С. П. Боткина ДЗМ», Москва
e-mail: bagateliaz@mail.ru

Цель. Подтвердить целесообразность двухэтапного лечения больных колоректальным раком (КРР), осложненным обструкционной кишечной непроходимостью (ООН).

Материалы и методы. Обследовано 572 больных КРР, осложненным ООН: 247 экстренно госпитализированы в 2011–2013 гг. (I группа); 325 – в 2014–2017 гг. (II). Все больные комплексно обследованы с использованием лабораторных методов, рентгенологического и ультразвукового исследования (УЗИ), мультиспиральной компьютерной томографии (МСКТ), фиброколоноскопии (ФКС).

У 46 больных ООН устранена консервативными методами, у 302 произведены резекционные вмешательства, у 141 сформированы стомы, у 83 установлены стенты. У 110 больных II группы через 0,5–6 мес. проведен 2-й этап лечения: плановая резекционная операция и химиотерапия или лучевая (ХТ/ЛТ). В I группе резекции чаще выполнялись экстренно (одноэтапное лечение), во II группе – в плановом порядке (на втором этапе). Проведен сравнительный анализ ближайших и отдаленных результатов лечения больных двух групп. Оценена трехлетняя выживаемость по Каплан – Мейеру.

Результаты. Послеоперационные осложнения отмечены у 46,69% (I группа) и 21% (II группа) больных. Общая послеоперационная летальность была выше в I группе, чем во II: 26,11 и 10,33% соответственно. Количество удаленных во время плановой резекции (II группа) лимфатических узлов было больше, чем при экстренной резекции (I группа): 16 ± 2 и 4 ± 1 ед. соответственно ($p < 0,5$).

Локорегионарное рецидивирование после плановых резекций (II группа) в течение первого года развилось у 2,9% больных, второго года – у 4%, третьего – у 5%. Среди экстренно оперированных (I) показатели были выше: 10, 17,9 и 22,5% соответственно при $p < 0,05$. Во II группе в течение первого года отдаленные метастазы выявлены у 9,7% больных, второго – у 14,1%, третьего – у 22,2%. В I группе частота возникновения метастазов была выше: 13,3, 28,6 и 37,3% соответственно при $p < 0,05$. Летальность пациентов I группы составила за 1-й год – 20%, за 2 года – 32,1%, за 3 года – 37,3%, что было выше, чем во II группе: 13,6; 18,2; 22,2% соответственно при $p < 0,05$. Трехлетняя выживаемость также была лучше во II группе, чем в I: 0,82 и 0,69 соответственно.

Заключение. Подтверждена целесообразность применения двухэтапного стандарта лечения больных КРР, осложненным ООН. Стентирование и стомирование на первом этапе («мост к хирургии») являются альтернативой резекционным операциям, так как позволяют снизить послеоперационную летальность и повысить трехлетнюю выживаемость больных КРР.

Современные инновационные методы исследования метаболизма железа – ключ к пониманию патогенеза анемического синдрома, ассоциированного со злокачественными новообразованиями

В. Н. Блиндарь, Г. Н. Зубрихина, И. И. Матвеева
Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва
e-mail: bld51@list.ru

Цель. Совершенствование диагностики анемического синдрома (АС) онкологических больных.

Материалы и методы. Исследование проведено у 87 больных колоректальным раком с анемией, до лечения. Средний возраст $69,2 \pm 2,3$ лет. Контрольная группа – 29 здоровых лиц. Ферритин (ФР), растворимые рецепторы трансферрина (рРТФ), эритропоэтин (ЭПО), интерлейкин-6 (ИЛ-6), гепсидин-25 (ГП25) и прогепсидин (ПРОГП) определяли методом ИФА.

Результаты. Больные с анемией имели одинаковые морфологические признаки эритроцитов и ретикулоцитов крови, а именно микроцитоз $MCV = 73,9 \pm 2,1$ фл и гипохромия $MCH = 22,7 \pm 1,3$ пг, среднее содержание гемоглобина в ретикулоците составило $22,6 \pm 0,8$ пг. На основании показателей ФР, рРТФ, ИЛ-6, ГП25, ПРОГП среди больных были выделены три группы: первая (32 чел.) – с истинной ЖДА, при которой отмечено снижение ФР ($12,7 \pm 1,4$ нг/мл), повы-

шение уровня рРТФ ($3,5 \pm 0,8$ мкг/мл), ИЛ-6 колебался от 0 до $4,1$ пг/мл ($2,4 \pm 0,4$ пг/мл). ГП25 ($2,7 \pm 0,4$ нг/мл) и ПРОГП ($12,3 \pm 0,4$ нг/мл) были значительно ниже нормы; вторая (27 чел.) – с железodefицитным эритропозом (ЖДЭ) отличалась от первой группы значительной концентрацией ФР ($219,1 \pm 36,1$ нг/мл); третья (28 чел.) – с функциональным дефицитом железа (ФДЖ), характеризовалась высокой концентрацией ФР ($359,4 \pm 99,3$ нг/мл) и рРТФ ($1,7 \pm 0,4$ мкг/мл). Показатели ГП25 ($45,0 \pm 7,1$ нг/мл), ПРОГП ($745,0 \pm 22,1$ нг/мл) и ИЛ-6 ($24,3 \pm 5,5$ пг/мл) были достоверно выше, чем у больных с ЖДА и ЖДЭ. Анализ показателей ЭПО выявил повышение более 100 МЕ/мл у 31 (35,6%) человек с колебаниями от 57 до 229 МЕ/мл. У 56 (64,4%) больных ЭПО колебался от 3,2 до 43,0 МЕ/мл ($18,1 \pm 3,8$ МЕ/мл), медиана – 10,7 МЕ/мл, т. е. был неадекватным степени тяжести анемии. Более низкая продукция ЭПО отмечалась у всех больных с ФДЖ, в меньшей степени – у пациентов с ЖДЭ и ЖДА.

Заключение. Показатели экспрессии ГП25, ПРОГП, ИЛ-6 позволяют выделить среди микроцитарных гипохромных анемий особый вариант АС с функциональным дефицитом железа. Это, в свою очередь, будет способствовать адекватному назначению препаратов железа, гЕРО, возможно, антагонистов ИЛ-6, ГП25 и, соответственно, оптимальной эффективности терапии.

Использование трансартериальной масляной химиоэмболизации при неэффективности системной химиотерапии у больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени

В. Б. Каушанский, А. Н. Иванов, Б. Н. Садилов, Р. М.-А. Ширлиев, Н. В. Доронин

Место работы: ГБУЗ «Клинический Онкологический Диспансер №1» МЗ Краснодарского Края, Краснодар
e-mail: kkvb61@nm.ru

Цель. Оценить эффективность применения метода трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) при неэффективности системной химиотерапии у больных колоректальным раком с метастатическим поражением печени.

Материалы и методы. В нашем лечебном учреждении за период с 2014 по 2017 г. выполнено 340 трансартериальных химиоэмболизаций (ТАХЭ). Из них – 163 пациентам с метастатическим поражением печени при колоректальной локализации опухолевого процесса. У большинства 112 (68,1%) из них метастатическое поражение печени носило множественный, чаще билобарный, характер с отрицательной динамикой после неоднократных курсов системной химиотерапии. Размеры узлов варьировали от 3–4 до 17 см. В зависимости от объема поражения, характера кровоснабжения опухолей и ответа на лечения больным выполнялось от 1 до 5 сеансов ТАХЭ: у 60 пациентов – одна ТАХЭ, у 44 – две, у 26 – три, у 9 – четыре и у 6 – пять ТАХЭ, курсы повторялись через 3–4 недели.

Эндоваскулярные вмешательства выполнялись в рентгеноперационной на рентген-установке «С-Дуга» PHILIPS BV-Pulsera. Через микрокатетер 2.8 F проводилась сегментарная или долевая дистальная эмболизация ветвей печеночной артерии. В качестве эмболизирующей составляющей использовались: липиодол 5–10 мл – в 124 случаях, различные микросферы (насыщаемые и не насыщаемые, от 100 до 500 мкр) – в 28 случаях, и в 8 ТАХЭ были использованы комбинации представленных эмболизирующих материалов.

В качестве химиопрепарата выступал в большинстве случаев доксорубин в дозировке 100 мг или иринотекан 100 мг.

Результаты. Все пациенты переносили курсы ТАХЭ печени относительно удовлетворительно. Длительность наблюдения за пациентами после проведения ТАХЭ была от 2 до 64 месяцев. Медиана наблюдения составила 12,8 месяцев. Проведенный анализ лечения показал: у 71 (43,5%) больных достигнут положительный эффект после курсов ТАХЭ – новообразование уменьшилось в размерах, у 59 (36,1%) – стабилизация процесса, у 33 (20,2%) проводимое лечение не привело к ожидаемому эффекту – отрицательная динамика.

Заключение. Использование ТАХЭ печени при метастатическом поражении печени у больных привело к объективному ответу или стабилизации процесса у 130 (79,7%) пациентов. Данный метод позволяет увеличить общую выживаемость больных и хорошо переносим.

Выявление генов, регулирующих чувствительность клеток рака поджелудочной железы к платиновым препаратам, с помощью технологии CRISPR/Cas9

В. С. Скрипова, И. А. Асцатуров, Р. Г. Киямова

Место работы: Казанский федеральный университет, Казань; Fox Chase Cancer Center, Филадельфия, США

e-mail: vsk190@gmail.com

Цель. В связи с актуальностью проблемы устойчивости опухолей поджелудочной железы к химиотерапии и выявления регулирующих ее механизмов целью работы было выявление генов, продукты которых потенциально могут изменять чувствительность клеток рака поджелудочной железы (РПЖ) к платиновым препаратам.

Материалы и методы. Была применена технология CRISPR/Cas9 в формате высокопроизводительного скрининга с использованием библиотек генов РНК (гРНК). В работе были использованы две лентивирусные библиотеки гРНК: 1) к генам ядерных белков и белков регуляции клеточного цикла (4716 генов, 50 тыс. гРНК); 2) полногеномная библиотека (18164 генов, 90 тыс. гРНК). Клетки рака поджелудочной железы MIA PaCa-2/Cas9, трансдуцированные лентивирусами, содержащими гРНК, культивировали в присутствии $1 \mu\text{g/ml}$ доксициклина для индукции экспрессии Cas9 и обрабатывали $1 \mu\text{M}$ оксалиплатина или $3 \mu\text{M}$ цисплатина в течение 9 клеточных делений (12 суток). В качестве контроля использовали клетки, не обработанные лекарством. Из образцов выделяли геномную ДНК для подготовки проб и проведения глубокого секвенирования нового поколения с целью получения информации об изменении распределения количества гРНК.

Результаты. Было выявлено 130 генов-кандидатов, нокаут которых влиял на чувствительность клеток MIA PaCa-2 к платиновым препаратам, из которых 16 генов кодируют известные маркеры чувствительности к платиновым препаратам, 11 генов, нокаут которых уменьшал чувствительность, и 119 генов, нокаут которых повышал чувствительность к исследуемым препаратам. Анализ распределения отобранных генов по функциям показал, что эти гены участвуют в регуляции клеточного цикла (46), репликации и репарации ДНК (43), клеточных дефектах (15), структурной организации и морфологии клетки (48). Анализ сети взаимодействий продуктов отобранных генов показал, что продукты 74 генов взаимодействуют между собой напрямую и участвуют в процессах регуляции клеточного цикла и репарации ДНК.

Заключение. Генетические CRISPR/Cas9 скрининги библиотек генов РНК в клетках рака поджелудочной железы MIAPaCa-2 в присутствии платиновых препаратов позволили выявить 130 генов-кандидатов, потенциально участвующих в регуляции ответа на платиновые препараты. Полученные данные планируется использовать для дальнейшей работы по выявлению механизмов регуляции чувствительности клеток РПЖ к препаратам платины.

Благодарность. Работа выполнена в рамках Программы повышения конкурентной способности Казанского (При-волжского) федерального университета.

Детекция мутаций в гене KRAS при аденокарциноме толстой кишки методом Digital Droplet PCR

Я.С. Енин, Ю.А. Геворкян, Л.Ю. Владимирова, О.И. Кит
Место работы: ФГБУ «Ростовский научно-исследовательский онкологический институт» Минздрава России, Ростов-на-Дону
e-mail: Dendro51@yandex.ru

Целью настоящего исследования была детекция соматических мутаций во втором экзоне гена KRAS методом Digital Droplet PCR в сравнении с RT-PCR. Скрининг мутаций в гене KRAS служит традиционным маркером эффективности проведения таргетной терапии колоректального рака. Мутации в 12 кодоне второго экзона гена KRAS присутствуют в 40% колоректальных опухолей, и мониторинг мутационного статуса вместе с уровнем мутантной ДНК представляет большой клинический интерес. Однако уровень чувствительности традиционно используемого метода полимеразной цепной реакции в реальном времени (RT-PCR) в некоторых случаях (например, жидкостная биопсия) оказывается не достаточным (Andersen et al., 2015).

Материалы и методы. В данное исследование были включены 134 пациента с аденокарциномой толстой кишки, получавших плановое лечение в ФГБУ «РНИОИ» МЗ РФ. Наличие или отсутствие семи активирующих мутаций во втором экзоне гена KRAS в образцах FFPE блоков детектировали методом RT-PCR с использованием набора реактивов «Real-time-PCR-KRAS-7M» (Биолинк, Новосибирск) и методом Digital Droplet PCR с использованием набора «KRAS Screening Multiplex kit» (Bio-Rad, USA). Исследование проведено с соблюдением принципов ICH GCP.

Результаты. Для всех 134 образцов, отобранных для исследования, был выявлен WT-статус гена KRAS методом RT-PCR. Технология Digital Droplet PCR предполагает определение прямого количества мутантных копий ДНК по каналу FAM и прямого количества копий ДНК дикого типа по каналу HEX (задано набором KRAS Screening Multiplex kit). По результатам проведения DD-PCR для 131 образца был получен положительный ответ амплификации с количеством событий более 200. Количество ампликонов на образец колебалось от 312 до 117917, медиана составила 2940 копий. Мутационные события, превышающие 5% от общего числа ампликонов, были обнаружены в 12, 9% случаев. В тоже время в остальной выборке только у пяти пациентов (3,8%) полностью отсутствовали мутантные копии. Таким образом, по нашему мнению, в исследованной выборке опухоли 17 пациентов имеют ген KRAS с активирующей мутацией во втором экзоне.

Заключение. Метод Digital Droplet PCR показал гораздо более высокую аналитическую чувствительность для обнаружения SNP мутаций в сравнении с Real-Time PCR, что может иметь критически важное значение при назначении препаратов таргетной терапии.

ОНКОГИНЕКОЛОГИЯ

Уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов альфа и бета в ткани рака яичников прогнозирует эффективность химиотерапии препаратами платины и таксанов

А.А. Башарина, Т.А. Богуш, О.М. Рябинина, Е.А. Богуш, А.С. Тюляндина, С.А. Тюляндин
Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
e-mail: basharinaa@inbox.ru

Цель. Поиск патогенетически обоснованных подходов к повышению эффективности противоопухолевых препаратов является одним из важных трендов развития лекарственной терапии опухолей, в том числе и рака яичников. Основанием для проведения настоящего исследования послужили две группы фактов. С одной стороны, в клинических исследованиях показано, что эффективность платиносодержащей химиотерапии рака яичников обратно коррелирует с пролиферативной активностью опухоли. С другой стороны, доказано участие эстрогеновых рецепторов разных типов – ER α и ER β , в регуляции пролиферации опухолевых клеток.

Цель исследования – количественная характеристика уровня экспрессии ER α и ER β в ткани рака яичников с последующей корреляцией полученных показателей с продолжительностью безрецидивного течения болезни после завершения первой линии адъювантной химиотерапии препаратами платины и таксанов.

Материалы и методы. Иммунофлуоресцентным методом, ассоциированным с проточной цитометрией, исследовано 74 хирургических образца первичного серозного рака яичников III стадии. В работе использованы первичные моноклональные, специфичные к ER α (SP1, ab16660) и к ER β (14C8, ab288) и вторичные – конъюгированные с DyLight650 (ab98510 и ab98729). Уровень экспрессии маркера – как доля (%) специфически флуоресцирующих клеток относительно контроля (после инкубации только с вторичными антителами). Оценка корреляции продолжительности безрецидивного периода после завершения первой линии стандартной химиотерапии препаратами платины и таксанов и количественными показателями уровня экспрессии ER α и/или ER β проведена с помощью кривых Каплана-Майера (log-rank test). Срок наблюдения – 43 мес. Уровень значимости $p \leq 0,05$.

Результаты. 1. Ткань рака яичников характеризуется коэкспрессией эстрогеновых рецепторов разных типов – ER α и ER β , с выраженными индивидуальными различиями в уровне экспрессии каждого из маркеров. В 80% исследованных опухолей (в 67 из 74 случаев) уровень экспрессии ER β значительно превышает показатель для ER α , по среднему значению – более чем в 1,5 раза (43,9 vs 26,8%, $p < 0,001$). Согласно принятым в клинических исследованиях правилам, деление на группы с высокой и низкой экспрессией ER α или ER β проведена по медиане уровня экспрессии маркера по всей группе исследованных образцов опухолей, которая для ER α составляет 25%, для ER β – 44%.

2. При построении кривых Каплана – Майера выявлено статистически значимое различие между продолжительностью безрецидивного течения рака яичников после завершения платиносодержащей химиотерапии у пациентов с высоким и низким уровнем экспрессии одного из маркеров – ER α или ER β , а также одновременно двух – ER α и ER β : медиана продолжительности безрецидивного периода в группе

пациентов с низким и высоким уровнем экспрессии в опухоли эстрогеновых рецепторов составила соответственно: для ER α – 9 vs 34 мес. ($p < 0,04$), для ER β – 8 vs 34 мес. ($p < 0,02$), для групп с одновременной высокой или низкой экспрессией и ER α , и ER β – 8 vs 34 мес. ($p < 0,001$). Риск развития рецидива заболевания (Hazard Ratio) при низком уровне экспрессии в опухоли ER α или ER β увеличен в два раза по сравнению с высоким показателем экспрессии маркера и в три раза – при низком уровне экспрессии и ER α , и ER β по сравнению с высоким уровнем экспрессии в опухоли обоих маркеров.

Заключение. Выявлена высокая гетерогенность ткани рака яичников по уровню экспрессии ER α и ER β при значительном превышении в большинстве случаев показателя для ER β . Показано, что низкий уровень экспрессии эстрогеновых рецепторов в ткани рака яичников (ER α < 25%, ER β < 44%) является неблагоприятным маркером эффективности первой линии химиотерапии препаратами платины и таксанов. Более того, установлено, что низкий уровень экспрессии обоих рецепторов в одной и той же опухоли точнее предсказывает риск возникновения рецидива, чем экспрессия только одного из маркеров. Суммируя, уровень ER α и ER β в ткани рака яичников является предиктивным показателем эффективности платиносодержащей химиотерапии; наибольшая информативность достигается при количественной оценке уровня экспрессии обоих маркеров – как ER α , так и ER β .

Комплексная диагностика заболеваний молочных желез и малого таза как вторичная профилактика рака

И.И. Черниченко, Я.Л. Геращенко

Место работы: Медицинское учреждение «Белая роза», Санкт-Петербург

e-mail: 9119736687@mail.ru

Цель. Представить альтернативные существующей государственной системе возможности организации обследования женщин с целью раннего РМЖ и РО в негосударственном некоммерческом учреждении – медицинском учреждении «Белая роза» (Санкт-Петербург), оценить эффективность его работы.

Материалы и методы. Ретроспективно проанализированы медицинские карты (МК) более 164000 женщин, обследованных в МУ «Белая роза», за период с 2012 по 2018 г. Все пациентки распределены на три возрастные группы: 18–40 лет, 41–60 лет и старше 60 лет. Регистрация данных в электронной МК и статистический анализ показателей проводились в «Системе Автоматизации Медико-Страхового Обслуживания Населения» КПС «Самсон», версия 2.5 (ООО «Самсон Групп»). Интервал обследования – 1 год. Статистические данные представлены в виде среднего арифметического $\pm$ стандартная ошибка среднего.

Методы обследования: анамнестический, осмотр, пальпация, кольпоскопия, забор цитологического материала (ЦМ) из цервикального канала, забор ЦМ отделяемого из сосков (по показаниям), ультразвуковое исследование МЖ и органов малого таза (ОМТ), рентгеновская маммография (ММГ) с двух сторон в двх проекциях (у женщин старше 40 лет) с 2017 г. выполняется согласно приказу № 572 МЗ РФ от 01.11.2012 (ММГ выполняется с 35 лет один раз в два года и с 50 лет – ежегодно). Критерии оценки наличия и отсутствия патологии МЖ и органов малого таза (ОМТ), основывался на стандартных рентгенологических, ультразвуковых (УЗ), пальпаторных

сведениях о толщине, плотности, размерах и соотношении органов и тканей для разных возрастных групп, классификации BI-RADS, лабораторным показателям.

Результаты. За период с 2012 по 2017 г. включительно обследованы более 164000 женщин (11931 – в 2012 г., 16866 – в 2013 г., 22416 – в 2014 г., 26101 – в 2015 г., 43526 – в 2016 г., 43487 – в 2017 г.) (27388 $\pm$ 4102 в год). Диагностировано 962 случая РМЖ: 210 (1,76%) – в 2012 г., 118 (0,69%) – в 2013 г., 241 (1,07%) – в 2014 г., 130 (0,49%) – в 2015 г., 136 (0,31%) – в 2016 г., 127 (0,29%) – в 2017 г. (160 $\pm$ 21 за год). 400 онкологических заболеваний РО: 82 (0,69%) – в 2012 г., 65 (0,38%) – в 2013 г., 49 (0,22%) – в 2014 г., 83 (0,32%) – в 2015 г., 54 (0,12%) – в 2016 г., 67 (0,15%) – в 2017 г. (66 $\pm$ 5 за год). Анализ заболеваемости раком РО за 2017 г.: ЗНО большой срамной губы – 1, ЗНО вульвы не уточненной части – 2, ЗНО внутренней части шейки матки (ШМ) – 8, ЗНО наружной части ШМ – 9, ЗНО ШМ неуточненной части – 16, ЗНО тела матки неуточненной локализации – 10, ЗНО яичника – 15, ЗНО других уточненных РО – 1, ЗНО РО неуточненной локализации – 5; всего – 67.

Анализ заболеваемости РМЖ за 2017 г.: ЗНО соска и ареолы МЖ – 2, ЗНО центральной части МЖ – 9, ЗНО верхне-внутреннего квадранта МЖ – 8, ЗНО нижне-внутреннего квадранта МЖ – 11, ЗНО верхне-наружного квадранта МЖ – 63, ЗНО нижне-наружного квадранта МЖ – 7, поражение МЖ, выходящее за пределы вышеуказанных локализаций, – 9, ЗНО МЖ неуточненной части – 18; всего – 127. По результатам комплексного обследования пациентки с образованиями, требующими верификации и подозрением на РМЖ и РО, направлены в специализированные центры.

Заключение. Использование опыта МУ «Белая роза» (Санкт-Петербург) по стандартизации обследования МЖ и маршрутизации пациенток может улучшить показатели раннего выявления заболеваемости РМЖ и РО, повлиять на качество и продолжительность жизни женщин, служить отправной точкой для планирования программ регионарного скрининга.

Взаимосвязь экспрессии BAF250a (ARID1a) и системы репарации неспаренных нуклеотидов (MMR) при эндометриоз-ассоциированных опухолях яичника

Н.Н. Байрамова¹, Г.А. Раскин^{1,2}, А.Э. Протасова¹, Е.Н. Имянитов^{1,3}

Место работы: ¹ФГБОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», Медицинский факультет, кафедра онкологии, Санкт-Петербург; ²ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий имени акад. А.М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург; ³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

e-mail: nurana.bayramova@yandex.ru

Цель. Оценить связь экспрессии BAF250a (ARID1a) и системы репарации неспаренных нуклеотидов ДНК (MMR) при ЭАОЯ.

Материалы и методы. В исследование включены 24 пациентки с диагнозом ЭРЯ после хирургического этапа лечения. ЭРЯ был диагностирован на основании гистологических критериев ВОЗ 2014 г. Иммуногистохимическое исследование (ИГХ) проводилось по стандартному протоколу с использованием панели моноклональных антител к BAF250a (ARID1a) (клон PSG3), MSH6 (клон EPR3945), PMS2 (клон MOR4G) на гистологических срезах с тканевых мультибло-

ков, выполненных по технологии Tissue Microarray. Экспрессия считалась утраченной в случае, если более 50% клеток демонстрировали негативную реакцию. Молекулярно-генетический анализ MSI проводился по стандартному протоколу. Позитивным считался образец, демонстрирующий изменение длины одной или нескольких микросателлитных последовательностей.

Результаты. При гистологическом исследовании во всех случаях ЭРЯ (24/24) присутствовал как минимум один из признаков эндометриоза. При проведении ИГХ потеря экспрессии BAF250a (ARID1a) выявлена в 17% (4/24) случаев ЭРЯ. Изменение характера экспрессии маркера в 2 опухолях обнаружено на стадии атипичического эндометриоза, в 2 наблюдениях – на стадии атипичической пролиферативной (пограничной) опухоли. Выпадение экспрессии белков MMR выявлено в 8% (2/24) случаев. Негативная реакция на MSH6 (1/24) и PMS2 (1/24) наблюдалось со стадии пограничной опухоли и только в тех случаях, в которых определялась потеря экспрессии BAF250a (ARID1a). MSI выявлена только в 1 исследуемом случае, в котором наблюдалась потеря экспрессии BAF250a (ARID1a) и MSH6. Стоит отметить, что тест оказался положительным как в образце эндометриоза, так и в карциноме.

Заключение. Таким образом, результаты исследования позволяют предположить, что потеря экспрессии BAF250a (ARID1a) и дефект системы MMR могут рассматриваться как начальные признаки злокачественной трансформации ЭАОЯ. Перспективным является изучение чувствительности данной группы карцином к иммунотерапии.

Оценка эффективности национальных стандартов диагностики и лечения злокачественных опухолей яичников по эпидемиологическим показателям

Т.М. Литвинова, А.Е. Океанов, И.А. Косенко, И.В. Смолякова
Место работы: БГМУ, РНПЦ ОМР им. Н.Н. Александрова, аг. Лесной, Минский район, Республика Беларусь
e-mail: doctor.litvinova@gmail.com

Цель. Рассчитать и сравнить наиболее значимые эпидемиологические показатели в двух группах больных, пролеченных по поводу ЗОЯ в 2011 и 2016 гг. в онкологических учреждениях Беларуси.

Материалы и методы. В исследование включены данные о 1983 пациентках, имеющих ЗОЯ, 1000 из которых лечились в 2011 г. (до использования последних национальных стандартов), а 983 – в 2016 г. По стандартным формулам были рассчитаны грубые интенсивные показатели заболеваемости (ГИПЗ) и смертности (ГИПС), одногодичная летальность (ОЛ) и 5-летняя скорректированная выживаемость (5СВ). Изучалось также распределение больных по стадиям, число женщин, получавших радикальное лечение, а также количество пролеченных пациентов, состоящих на диспансерном учете. Оценку данных проводили по всей стране и по отдельным ее регионам. Изучали также заболеваемость и смертность трудоспособных женщин, пролеченных по поводу злокачественных опухолей яичников.

Результаты. В 2011 г. ЗОЯ в структуре онкологической заболеваемости составили 4,5%, в 2016 г. – 4,0%. Этот процент у трудоспособных женщин был выше в 1,7 раза и соответственно равен 7,6 и 7,3%. В целом по стране число ЗОЯ III–IV стадии в 2011 и 2016 гг. не изменилось и составило 55,0 и 56,8% как во всей группе, так и у трудоспособных женщин (40,3 и 44,3%). В большинстве областей РБ, кроме

Гродненской, процент ЗОЯ III–IV стадии остался на прежнем уровне. В 2011 г. он варьировал от 45,0% в Минском регионе до 58,1% в Могилевском, в 2016 г. – от 46,0% в Брестской области до 58,5% в Витебской. На 17,7% выросло число ЗОЯ III–IV стадий в Гродненской области и составило 81,4%, что свидетельствует о низком уровне диагностики. ГИПЗ в РБ за изучаемый период существенно не изменился и был равен в 2011 г. – 19,7, в 2016 г. – 19,4 на 100 тыс. женского населения; а в группе трудоспособных женщин – 16,4 и 16,2 на 100 тыс. соответственно.

В селе заболеваемость ЗОЯ снизилась с 20,6 до 18,0 на 100 тыс.; в городе изменений со стороны этого показателя не отмечено. Рост ГИПЗ произошел в Витебской и Гродненской областях и в г. Минске. Он составил 21,1; 22,2 и 18,3 на 100 тыс. против 19,2; 17,9 и 16,3 на 100 тыс. соответственно. В остальных регионах страны этот показатель снизился, но незначительно. Число пациентов, получавших лечение по радикальной программе в 2011 и 2016 гг., было равно 66,6%. Эффективность проводимой терапии увеличилась в целом по группе с 48,8 до 56,4%, для I–II стадий – с 84,0 до 88,7%. Отмечен рост 5-летней выживаемости при ЗОЯ III (с 31,8 до 39,1%) и IV (с 10,0 до 12,7%) стадий, что весьма значимо.

В структуре смертности от злокачественных опухолей ЗОЯ занимали: в 2011 г. – 7 место (4,5%), в 2016 г. – 9 (4,0%), а у трудоспособных женщин – 7 (7,6%) и 7 (7,3%) соответственно. ОЛ незначительно уменьшилась и составила 16,7% в 2016 г. против 18,9% в 2011 г. ГИПС от ЗОЯ в 2011 г. был равен 8,8, в 2016 г. – 9,0 на 100 тыс.; у женщин трудоспособного возраста – 4,0 и 4,9 на 100 тыс. соответственно. Рост смертности от ЗОЯ отмечен в Минской (с 6,4 до 9,0 на 100 тыс.), Витебской (с 8,2 до 9,1 на 100 тыс.) областях и в г. Минске (с 6,1 до 7,4 на 100 тыс.). В остальных регионах имело место незначительное его снижение. Показатель отношения смертности к заболеваемости уменьшился с 55,3 до 46,4%, что свидетельствует о незначительном, но улучшении диагностических и лечебных мероприятий в стране. Увеличилось количество больных, стоящих на диспансерном учете в течение года, на 1211 женщин и в течение 5 лет – на 909.

Заключение. В результате использования национальных стандартов удалось повысить после лечения ЗОЯ 5-летнюю скорректированную выживаемость на 8,4%, в основном за счет увеличения этого показателя при III стадии на 7,3% и при IV стадии – на 4,7%. Однако ГИПС в целом по стране не уменьшилась и составила 9,0 на 100 тыс., но при этом снизилась одногодичная летальность на 2,3%. Эпидемиологические данные, полученные в результате анализа, свидетельствуют о необходимости дальнейшего усовершенствования национальных стандартов лечения ЗОЯ в Беларуси.

Полиморфизм D727E в рецепторе тиреотропного гормона как предиктивный фактор при раке яичника

И.В. Соболев¹, Р.И. Глушаков², Б.Н. Котюк², Н.И. Тапильская¹

Место работы: ¹ГБУЗ «СПб КНЦСВМП (онкологический)», Санкт-Петербург; ²Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург
e-mail: glushakovruslan@gmail.com

Цель. Изучить влияние тиреоидного статуса и полиморфизма D727E рецептора ТТГ на продолжительность безрецидивного

периода у пациенток со злокачественными новообразованиями яичника эпителиальной природы.

Материалы и методы. В исследование включена 101 больная раком яичника (РЯ) IIIС (ТЗСНХМ0) стадии заболевания, получившие 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. Всем пациенткам проводилось изучение полиморфизма D727E рецептора ТТГ. У 28 пациенток РЯ в момент начала первичного лечения диагностирована недостаточность щитовидной железы (уровень тиреотропного гормона (ТТГ) $>4,0$ мЕД/л).

Остальные пациентки ($n=73$) – с лабораторно верифицированным эутиреозом ($0,1 < \text{ТТГ} < 4,0$ мЕД/л) были распределены (квартильное ранжирование) на 4 подгруппы в зависимости от уровня ТТГ: 1-я подгруппа ($0,1 < \text{ТТГ} < 1,0$ мЕД/л) составила 18 человек, 2-я подгруппа ($1,0 \leq \text{ТТГ} < 2,0$ мЕД/л) – 20, 3-я подгруппа ($2,0 \leq \text{ТТГ} < 3,0$ мЕД/л) – 16, 4-я подгруппа ($3,0 \leq \text{ТТГ} < 4,0$ мЕД/л) – 19 человек. Уровень антител к тиреоглобулину (ТГ) и тиреопероксидазе (ТПО) выше референсных значений определялся у 26 (92,6%) и 25 (89,3%) пациенток с гипотиреозом и у 17 (23,3%) и 19 (26,1%) пациенток с эутиреозом.

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

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

Наличие полиморфизма D727E рецептора ТТГ имела место у 12 больных РЯ, при этом наличие данного полиморфизма значительно увеличивало риск продолжительности МБП менее 12 мес. ($OR=5,2$; 95% ДИ 2,76–8–9,16). При сравнении медианы БРВ у пациенток с ($n=12$) и без ($n=89$) полиморфизма рецептора ТТГ составила 12,0 мес., у пациенток с гипотиреозом – 15,7 мес. ($p=0,046$).

Заключение. Медиана безрецидивного периода в группе пациенток с гипотиреозом достоверно превосходит медиану безрецидивного периода в эутиреоидной группе, также БРВ больных раком яичника при эутиреозе зависит от уровня ТТГ. Таким образом, тиреоидный статус, может быть одним из прогностически значимых факторов течения рака яичника. Наличие полиморфизма D727E рецептора ТТГ является неблагоприятным прогностическим фактором раннего рецидива заболевания.

Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения пациенток IIIС–IV стадий рака яичников

Л.Г. Саркисян, И.И. Ушаков, М.В. Лысенко, И.А. Барашкина
Место работы: ФГБУ «ГВКГ им. Н.Н. Бурденко», Москва
e-mail: lgsarkisian@mail.ru

Цель. Оценить частоту побочных эффектов хирургического лечения пациенток IIIС–IV стадиями РЯ, направленного на достижение максимальной циторедукции.

Материалы и методы. С мая 2006 по октябрь 2015 г. в отделении гинекологии ГВКГ им. Н.Н. Бурденко по поводу IIIС–IV стадий РЯ оперированы 99 пациенток, из них 79 (80%) оперированы в объеме оптимальной (ОЦР), в том числе полной (ПЦР – 37 (46,8%) пациенток), циторедукции. В 29% случаев диагностирована IV стадия РЯ. Неоадьювантная химиотерапия (НАХТ) проведена у 37 (46,8%) пациенток. Сведения о выживаемости доступны по 69 пациенткам. Вся когорта пациенток была разделена на две группы в соответствии с уровнем выполнения циторедукции: I группа – пациентки, которым выполнена ПЦР, и II группа – ОЦР. Комбинированные операции выполнены у 16 пациенток (43%) I группы и у 23 (55,7%) – во II группе. При этом операции на кишечнике в I группе выполнены в 23,3%, во II – 42,8% (не учтены аппендэктомии).

В 2006 г. концепция хирургического лечения пациенток IIIС–IV стадий РЯ в нашем отделении была полностью пересмотрена: в качестве цели операции принята необходимость достижения оптимальной циторедукции с резидуальными очагами не более 10 мм, операции на первичном очаге (матка, придатки) были расширены до гистерэктомии II типа с придатками с одновременным иссечением париетальной брюшины таза, при распространении опухоли на переднюю стенку прямой кишки выбранным объемом операции стала задняя эвисцерация с сохранением мышц тазового дна, также с иссечением париетальной брюшины таза. Одновременно была принята тактика удаления регионарных лимфатических узлов, к 2009 г. – иссечение брюшины боковых каналов и брюшины куполов диафрагмы.

Кроме того, с целью радикализации удаления опухолевых масс в области большого сальника и желудочно-ободочной связки в отделении выполняются экстирпация большого сальника без сохранения правых и левых желудочно-сальниковых сосудов, так и с сохранением перечисленных сосудов с целью максимального сохранения эвакуаторной функции желудка. Выполненные операции анализировались по таким характеристикам, как: длительность операции, объем интраоперационной кровопотери, сроки госпитального периода. Структура и степень выраженности побочных эффектов, развившихся вовремя или в течение ближайших 30 суток после операции, оценены в соответствии с требованиями 4-й версии «Терминологии и критериев побочных эффектов» (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0 (U.S. Department of Health and Human Services)). Статистическая обработка результатов проводилась не параметрическими методами с расчетом относительных величин, точного двустороннего критерия Фишера. Различия в выживаемости оценивали по критерию log-rank test с построением кривых Каплана – Майера.

Результаты. Средняя продолжительность операций в I группе составила около 6 часов, во II – 5,5 часов. Объем интраоперационной кровопотери в обеих группах не имел значимых отличий, вместе с тем интраоперационная кровопотеря более 1 000 мл зарегистрирована у 5 (13,5%) пациенток I группы

и у 8 (18,6%) – во II. Средняя продолжительность госпитального периода достоверно не отличалась. Среди интраоперационных осложнений в исследовании были учтены те, которые хорошо поддаются объективизации. Существенная часть других интраоперационных событий (повреждение серозно-мышечной оболочки полых органов, повреждение капсулы печени и/или селезенки, повреждение мышечной оболочки мочевого пузыря и пр.) встречались заметно чаще, но не в каждом случае регистрировались.

Кроме того, подобные события корректировались во время операции и не сказались в послеоперационном периоде. Так, в I группе, интраоперационные побочные эффекты (ИПЭ) 3–4–5 степени развились в 18,9% случаев, во II – в 28,6%. ИПЭ 5 степени (массивная ТЭЛА) развился у одной пациентки из I группы (1,2% для обеих групп), во II – ИПЭ 5 степени не было. Несмотря на то, что в специальной литературе послеоперационные побочные эффекты (ПОПЭ) наиболее часто представляются по правилу «одна пациентка – одно, наиболее значимое, осложнение», мы представили данные по всем развившемся осложнениям. Так, ПОПЭ 1–2 степени развились в 35,1% случаев в I группе и в 14,30% во II, а – ПОПЭ 3–5 степени – в 35,1 и 38% случаев соответственно.

И если оценивать ПОПЭ по правилу «одна пациентка – одно, наиболее значимое, осложнение», то в I группе они развились в 40,5%, а во II – в 33,3%. Общее число клинически значимых (3–5 ст.) ПОПЭ в I и II группах составило 16,2 и 19%. Общая послеоперационная летальность составила 5,0%. У 10 (37%) пациенток I группы до настоящего времени рецидив не развился, во II группе – у 3 (9%). В обеих группах превалировали поздние рецидивы. Медиана выживаемости 69 оперированных пациенток составила 56,8 мес., оперированных в объеме ПЦР – 89,9 мес., а в объеме ОЦР – 38,3 мес. ($p=0,02$).

Заключение. На наш взгляд, высокий уровень побочных эффектов приходится игнорировать, если таким числом осложнений достигается полная и оптимальная циторедукция, которые существенно увеличивают показатели выживаемости пациенток III–IV стадий РЯ. Однако необходимо кропотливо работать в направлении минимизации осложнений.

ОНКОУРОЛОГИЯ

Адьювантная внутрипузырная химиотерапия с Тизолом у больных немышечно-инвазивным раком мочевого пузыря высокого риска

А.В. Замятин, В.О. Магер, А.С. Орлов, К.А. Ильин

Место работы: ГБУЗ СО «Свердловский областной онкологический диспансер», Екатеринбург

e-mail: zamyatin.av@gmail.com

Цель. Оценить результаты адьювантной ВПХТ с оригинальным пенетрантом – гелем Тизоль в сравнении со стандартной методикой инстилляций химиопрепаратов у больных НМИ РМП группы высокого риска.

Материалы и методы. В проспективное клиническое исследование включено 110 больных. Всем больным перед курсом адьювантной ВПХТ выполнялась трансуретральная или открытая резекция мочевого пузыря. Основную группу ($n=55$) составили больные НМИ РМП высокого риска, получившие ВПХТ с Тизолом. Группу исторического контроля ($n=55$) составили больные НМИ РМП высокого (60%) и промежуточного (40%) риска, получившие адьювантную ВПХТ

по стандартной методике инстилляций – с физиологическим раствором NaCl 0,9%. Курс инстилляций проводили в режиме: 1 раз в неделю в течение 6 недель. Разовая доза химиопрепарата на 1 инстилляцию: 50 мг доксорубицина или 40 мг митомицина. Экспозиция химиопрепарата в мочевом пузыре – 1 час. Сравнение эффективности различных методик адьювантной ВПХТ проводили по безрецидивной выживаемости и частоте прогрессии заболевания. Оценку побочных эффектов ВПХТ проводили только в процессе курсового лечения в соответствии с критериями токсичности, разработанными и рекомендованными для использования Национальным институтом рака, США (NCI – CTC). Достоверность различий устанавливалась при уровне значимости $p<0,05$.

Результаты. Медиана времени наблюдения за больными в основной группе больных составила 58 мес., в контрольной – 50 мес. ($p>0,05$). Показатель 5-летней безрецидивной выживаемости в основной группе больных был на 17% выше по сравнению с контрольной группой (64% против 49,9%, $p=0,079$). Несмотря на отсутствие достоверных различий в безрецидивной выживаемости в сравниваемых группах, после 12 мес. наблюдения отмечается отчетливый тренд к повышению безрецидивной выживаемости в группе больных, получавших адьювантную ВПХТ с Тизолом. Прогрессия заболевания установлена у 1 (1,8%) и 3 (5,4%) больных в основной и контрольной группе, соответственно ($p>0,05$). Все побочные эффекты, отмеченные в ходе лечения при использовании различных методик инстилляций, относились к I–II степени токсичности: 18,2 и 23,6% случаев в основной и контрольной группе соответственно ($p>0,05$).

Заключение. Использование в качестве адьювантной ВПХТ композиций химиопрепаратов с Тизолом позволило улучшить результаты лечения НМИ РМП у больных высокой группы риска по сравнению со стандартной методикой инстилляций химиопрепаратов. Побочные эффекты у больных после адьювантной ВПХТ с Тизолом в большинстве случаев носили легкий или умеренный характер. Серьезных побочных эффектов у больных не зарегистрировано.

Позитронная эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ/КТ), в диагностике рецидивов рака предстательной железы

Н.А. Мещерякова, М.Б. Долгушин, А.И. Михайлов, А.И. Пронин, В.Б. Матвеев, А.А. Оджарова

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: mndadya@gmail.com

Цель. Демонстрация возможностей ПЭТ/КТ с ^{18}F -ПСМА в диагностике рецидивов рака предстательной железы.

Материалы и методы. В настоящее проспективное исследование, выполненное в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» МЗ РФ в 2018 г., включены результаты радионуклидной диагностики рецидивов рака предстательной железы у 50 пациентов. Дополнительно проведен сравнительный анализ возможностей двух исследований с ^{18}F -ПСМА и ^{18}F -холином в выявлении прогрессирования процесса, при различных уровнях ПСА – от 0,2 до 130 нг/мл.

Результаты. По результатам проведенного исследования в 32% наблюдений был выявлен местный рецидив, в 52% – метастазы в костях, в 32% – метастазы в лимфатических узлах малого таза, в 18% – метастазы в забрюшинных лим-

фатических узлах. При сравнительном анализе двух исследований в 40% наблюдений отмечается совпадение результатов двух исследований, в 60% наблюдений по результатам исследования с 18F-ПСМА дополнительно выявлены патологические изменения в костях.

Заключение. Раннее и точное выявление причины биохимического рецидива позволяет своевременно корректировать тактику ведения больных раком предстательной железы и подбирать оптимальный алгоритм терапии с учетом олиго- или множественного метастатического поражения. 18F-ПСМА является наиболее современным и перспективным радиофармацевтическим препаратом в диагностике рака предстательной железы. По результатам сравнительного анализа возможностей исследований с 18F-холином и 18F-ПСМА можно отметить, что основным преимуществом исследования с 18F-ПСМА является высокая чувствительность, в том числе при очагах поражения малых размеров, а также низких уровнях ПСА сыворотки крови (<1 нг/мл).

Гетерогенность онкоцитом почек (иммуногистохимическое исследование)

И.А. Букаева, Н.Т. Райхлин, С.Д. Бежанова, Е.А. Смирнова, Н.А. Козлов, М.А. Шабанов

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: box9939@mail.ru

Цель. Изучение экспрессии ядрышкового белка нуклеофозмина (NPM) и выявление особенностей его ядерно-цитоплазматического транспорта в клетках онкоцитом почек.

Материалы и методы. Материалом для исследования послужили 13 наблюдений онкоцитом почек. Диагноз устанавливался на основании морфологических и иммуногистохимических исследований. Иммуногистохимическое исследование NPM проводили с применением моноклональных антител (фирма «EPITOMICS», клон EPI1848Y).

Результаты. Среди исследованных онкоцитом на основании особенностей экспрессии и локализации NPM были выделены две группы. В I группу вошли 7 случаев онкоцитом, в клетках которых отмечалась умеренная экспрессия NPM, при этом белок был локализован в ядрышках и в нуклеоплазме.

Преимущественная локализация NPM ядрышке и в нуклеоплазме свидетельствует о том, что рецептор экспорта ядерных белков CRM1 не является эффективным в клетках онкоцитомы этой группы и в этих клетках импорт белка значительно преобладает над его экспортом в цитоплазму. В клетках онкоцитом II группы наблюдалась выраженная aberrантная цитоплазматическая локализация NPM. Aberrантная цитоплазматическая локализация NPM может быть как следствие повышенной экспрессии рецептора экспорта CRM1, так и следствием внутри- и межмолекулярного демаскирования сигналов ядерного экспорта (NES) либо следствием сочетанного действия этих процессов.

Локализованный в цитоплазме NPM проявляет трансформирующее и онкогенное действие, подавляя опухоль- супрессирующий путь p53-Mdm2-Arf, повышая выживаемость клеток, усиливая миграцию и инвазию клеток.

Заключение. Полученные данные о разном статусе ядерно-цитоплазматического транспорта белка NPM могут рассматриваться как факторы, определяющие гетерогенность онкоцитом почек и позволяют выделить онкоцитомы с aberrантной цитоплазматической локализацией NPM в отдельную группу.

Данные о гетерогенности онкоцитом почек согласуются с результатами других авторов, выделивших среди онкоцитом почек два типа: 1-й тип – диплоидные новообразования с перестройкой гена CCND1 и 2-ой тип – анеуплоидные опухоли с потерей хромосом 1, X или Y и хромосом 14 и 21. При этом особенностью опухолей 2-го типа является их способность трансформироваться в эозинофильный хромофобный рак, характеризующийся агрессивным клиническим течением и высоким риском образования метастазов.

Неoadъювантная химио-гормонотерапия у больных с наличием метастазов в лимфатических узлах при раке предстательной железы высокого риска прогрессирования. Собственный опыт

Т.В. Устинова^{1,2}, К.М. Ньюшко¹, Л.В. Болотина¹, Н.В. Харченко², А.А. Пайчадзе¹, Б.Я. Алексеев¹

Место работы: ¹МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МР, Москва; ²Российский Университет Дружбы Народов (РУДН), Москва

e-mail: t.v.rafeyenko@gmail.com

Цель. Оценка переносимости и эффективности химио-гормонотерапии (ХГТ) у больных раком предстательной железы (РПЖ) высокого риска прогрессирования заболевания.

Материалы и методы. За период с июля 2016 г. по настоящее время в исследование включено 29 больных РПЖ высокого риска прогрессирования Т3в-4N M0 (с наличием метастазов в тазовых, забрюшинных л/у по данным инструментального обследования). По данным гистологического исследования у всех больных верифицированы опухоли с суммой Глисона 8–10 баллов.

Средний возраст составил 61±6,4 год (43–69). На старте всем больным выполнялись КТ органов грудной и брюшной полостей, МРТ малого таза, остеосцинтиграфия, определялся уровень ПСА. Неoadъювантная ХГТ проводилась каждые 3 недели в режиме: доцетаксел 75 мг/м² в/в в 1-й день 21-дневного цикла на фоне перорального приема преднизолона 10 мг/сутки. Гормональная терапия включала АЛПРГ. Длительность лечения составила 6 мес. с контрольным обследованием после 3 и 6 циклов.

Результаты. Всего проведено 163 курса ХГТ. Двадцати пяти пациентам выполнена радикальная простатэктомия с расширенной тазовой и парааортальной лимфаденэктомией. По данным патоморфологического исследования, у 22 (88%) пациентов отмечен патоморфоз 1–2 степени, у 3 (12%) пациентов – 3–4 степени. На момент наблюдения у четырех (14%) больных зарегистрировано прогрессирование заболевания. Основными проявлениями токсичности явились: гематологическая – у 11 (38%) и гастроинтестинальная – у 4 (14%) (диарея (n=4), стоматит (n=3)) пациентов, однако они не превышали степень I–II.

Гематологическая токсичность III степени была зарегистрирована у 4 (14%) пациентов. С целью профилактики развития клинически значимых проявлений 2/3 больных получали КСФ уже с 3-го дня лечебного цикла. У одного (3%) пациента была отмечена фебрильная нейтропения, потребовавшая редукции дозы цитостатика на 20%. Относительно удовлетворительная переносимость и приемлемый уровень качества жизни позволили подавляющему числу больных проводить лечение в амбулаторных условиях.

Заключение. Предварительные результаты свидетельствуют о низкой токсичности комбинированного лечения у больных при проведении химио-гормонотерапии, а также демонстрируют эффективность данного режима у отобранного контингента больных.

Эффективность применения схемы «Ленватиниб – Эверолимус» у больных метастатическим почечноклеточным раком (мПКР) в третьей и последующих линиях лечения. Первый опыт применения в Северо-Западном федеральном округе

П.С. Борисов¹, Р.В. Орлова², Г.М. Манихас¹, В.М. Моисеенко³, Р.В. Леоненков³, Р.В. Смирнов⁴, Е.М. Чернякова⁵, Д.Х. Латипова⁶

Место работы: ¹СПбГБУЗ «Городской клинический онкологический диспансер», Санкт-Петербург; ²Санкт-Петербургский Государственный Университет, медицинский факультет, Санкт-Петербург; ³ГБУЗ «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический)», Санкт-Петербург; ⁴БУЗ ВО «Вологодский областной онкологический диспансер», Вологда; ⁵ГБУЗ «Республиканский онкологический диспансер», Петрозаводск; ⁶НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург
e-mail: dr.borisov@inbox.ru

Цель. В течение последних 10 лет тенденции в лечении мПКР претерпели значительные изменения. Использование препаратов таргетной терапии (ТТ) позволило увеличить медиану общей выживаемости (МОВ) до 25–30 мес. В мировой литературе имеются данные о длительном ответе на проводимую ТТ в первых двух линиях. Эффективность применения ТТ в третьей и последующих линиях значительно снижается. Так, медиана времени до прогрессирования (МВДП) не превышает 5,5 мес., а достигнутый лечебный ответ на проведенное лечение – стабилизация. Частота положительных лечебных ответов в третьей и последующих линиях не превышает 50%. Многократное повышение МВДП во 2-й линии при ТТ по схеме «Ленватиниб – Эверолимус» (ЛенЭв) до 14 мес. послужило толчком для исследования данной схемы в третьей и последующих линиях лечения мПКР. Цель – оценить эффективность применения схемы ЛенЭв в третьей и последующих линиях лечения больных мПКР в сравнении с другими, получившими другие препараты таргетной терапии.

Материалы и методы. В исследование включено 17 больных. Из них 7 получили схему ЛенЭв (группа исследования), остальные (n=10) – другие препараты ТТ (контрольная группа): Сорафениб (n=4), Эверолимус (n=3), Акситиниб (n=2), Пазопаниб (n=1). В исследуемой группе схема ЛенЭв применялась в третьей линии у 5 больных, в четвертой – у двух. Средний возраст в группе ЛенЭв – 55 (46–63) лет, в контрольной – 62 (44–73) года. Распределение по полу, стороне поражения первичной опухоли в группах не отличались.

Всем больным до начала лечения мПКР было выполнено хирургическое лечение по удалению первичной опухоли почки. Перед началом лечения процесс был диссеминированным и поражал 3 и более органов. Первичной контрольной точкой была оценка частоты лечебных ответов (полный, частичный ответ и стабилизация) на проведенное лечение в третьей и последующих линиях лечения.

Результаты. Частота лечебных ответов (стабилизация или частичный регресс) в группе ЛенЭв составила 57,1%. В трех (42,8%) случаях был получен объективный ответ в виде

частичного регресса контрольных очагов, в одном (15,1%) – стабилизация. В трех случаях (42,8%) лечебного ответа получено не было, прогрессирование наступило в течение первых трех месяцев. Из 7 человек трое продолжают лечение по данной схеме в течение уже более 6 мес. (42,8%). В контрольной группе частота лечебных ответов достигла 40%. Во всех случаях лечебным ответом была стабилизация процесса. Шесть из 10 больных (60%) прогрессировали в течение 10 мес. Только два пациента в контрольной группе получали ТТ в течение более 6 мес., достигнув максимальной длительности ответа в 11 мес. у одного пациента.

Заключение. Применение схемы ЛенЭв в третьей и последующих линиях терапии мПКР показывает лучшие результаты в сравнении с другими препаратами ТТ. Возможность достижения.

Использование HDR-брахитерапии рака предстательной железы промежуточного и высокого риска прогрессирования в плане сочетанного лучевого лечения

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

Место работы: ¹Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко, кафедра онкологии и специализированных хирургических дисциплин ИДПО, Воронеж; ²БУЗ ВО «Воронежский областной клинический онкологический диспансер», Воронеж
e-mail: kamenev_dmitrii@mail.ru

Цель. РПЖ является чрезвычайно актуальной проблемой и занимает 2-е место по частоте среди онкологических болезней у мужчин в мире. В РФ в 2015 г. выявлено 35 540 новых случаев РПЖ, из них локализованные формы составили 55,2%, распространенные – 43,3%. В Воронежской области заболеваемость раком предстательной железы выше, чем по РФ, и составила в 2014 г. 65,12 на 100 тыс. населения (РФ 54,94). Смертность от данного заболевания в России занимает 5-е место и составила в 2014 г. 11,86 на 100 тыс. населения. Высокие показатели заболеваемости и смертности РПЖ ставят задачи, для решения которых требуется применение высокоточных и эффективных методов лечения. На сегодняшний день лучшие результаты лечения РПЖ показывают современные методики лучевой терапии (брахитерапия в сочетании с конформной лучевой терапией). Показать эффективность сочетанного лучевого лечения пациентов РПЖ на примере Воронежской области.

Материалы и методы. В Воронежском областном клиническом диспансере с февраля 2013 по январь 2017 г. пролечено 234 пациента с локализованной и местно-распространенной формой РПЖ. Из них 55,5% имели промежуточный риск прогрессирования, 44,5% – высокий. Морфологическая структура опухоли – ацинарная аденокарцинома с индексом по шкале Глисон менее или равно 8, максимальный поток мочеиспускания – менее или равно 15 мл/с, V железы не превышал 500 см³, ПСА – менее 50 нг/мл. Средний возраст пациентов составил 62,4 года. Все пациенты получали сочетанное лучевое лечение состоящее из двух фракций HDR-брахитерапии в суммарной дозе 20 Гр Ir192 и 3D конформной лучевой терапией в дозе 46 Гр.

Результаты. При лечении пациентов с применением технологий сочетанной лучевой терапии лучевых осложнений III–IV стадии по шкале EORTC/RTOG (1995) не отмечалось. У 82% пациентов в раннем послеоперационном периоде

отмечалась гематурия, купированная консервативной гемостатической терапией. У 8 (3,67%) больных развилась острая задержка мочи, купированная в 5 случаях консервативно путем длительной катетеризации мочевого пузыря и консервативной терапией. В трех случаях наложена эпицистостома на срок от 3 до 5 мес. Постлучевой ректит II стадии по шкале EORTC/RTOG (1995) развился у 1 (0,46%) пациента. Лучевых циститов отмечено не было. Ближайшие результаты оценивались каждые 3 месяца после лечения: уровень ПСА снизился и сохранялся на уровне 0–1,5 нг/мл. За данный период наблюдений канцерспецифическая выживаемость составила 97,6%. Безрецидивная выживаемость в группе сочетанного лучевого лечения составила для пациентов с умеренным риском 92,4%, с высоким – 90,9%.

Заключение. Сочетанное лучевое лечение является высокоэффективным методом лечения РПЖ промежуточного и высокого риска прогрессирования. Данный метод позволяет концентрировать максимальные дозы облучения непосредственно на опухолевый очаг при минимизации воздействия на критические органы и ткани. Возможность повышения суммарной дозы облучения приводит к снижению частоты рецидивов опухоли.

Роль иммуногистохимического анализа экспрессии белков ERG и PBOV1 в оценке прогноза гематогенной диссеминации у больных карциномой предстательной железы

Н. В. Безгодова^{1,2}, С. В. Вторушин¹, В. Р. Латыпов¹, Н. В. Крахмаль¹

Место работы: ¹ФГБУ ВО «Сибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Томск; ²ОГАУЗ «Томский областной онкологический диспансер», Томск

e-mail: wtorushin@gmail.com

Цель. Изучить связь иммуногистохимической экспрессии белков ERG и PBOV1 в опухолевых клетках и сопоставить с прогнозом заболевания у пациентов с раком предстательной железы.

Материалы и методы. Ретроспективно был изучен операционный материал, полученный от 85 пациентов с локализованным и местнораспространенным раком предстательной железы (II–III стадии заболевания, T1–3N1–2M0) после проведенного оперативного лечения. Всем пациентам выполнено оперативное лечение в объеме радикальной простатэктомии без противоопухолевого предоперационного лечения. Гистологическое исследование было проведено стандартным методом. Проводилась оценка морфологических характеристик опухоли, удаленных регионарных лимфатических узлов, семенных пузырьков. Иммуногистохимическое исследование выполнено с использованием автоматического иммуногисто-стейнера Bond-maX (Leica Biosystems, Германия).

При исследовании применяли антитела ERG (Clone, EP 111), PBOV1 (Polyclonal) и Ki67 (Clone, SP6). Результат иммунного окрашивания к антителам в опухолевых клетках учитывали методом «Histo-score». Оценивался процент опухолевых клеток с позитивной экспрессией (в 10 полях зрения на 1 000 клеток при увеличении $\times 400$). В послеоперационном периоде срок наблюдения за больными составил не менее трех лет. Статистическая обработка полученных данных выполнялась с использованием программы «Statistica 10.0». При анализе применялись дисперсионный анализ, критерий χ^2 , обсуждались результаты с достоверностью различий при $p < 0,05$.

Результаты. Проведенный анализ показал, что частота гематогенной диссеминации у больных была сопряжена со степенью дифференцировки новообразования по шкале Глисона ($p=0,02$) и наличием экстракапсулярного распространения (pT3c) в виде инвазии опухолевой ткани в семенные пузырьки ($p=0,004$). В группе пациентов с наличием метастазов (M1), независимо от локализации метастатических очагов, процент экспрессии белка PBOV1 был значимо выше, чем при отсутствии признаков прогрессии болезни (M0) ($94,5 \pm 8,8\%$ и $67,4 \pm 12,1\%$ соответственно; $p=0,005$). Аналогичного данные были получены и в отношении опухолевого белка ERG – при наличии отдаленного метастатического поражения органов и скелета процент экспрессии маркера оказался существенно выше, чем в группе пациентов с без метастазов ($83,5 \pm 2,7$ и $58,3 \pm 16,6$ соответственно; $p=0,0053$).

Заключение. Результаты проведенного нами исследования отчетливо демонстрируют значимость исследования белков ERG и PBOV1 в качестве дополнительных прогностических факторов у больных с РПЖ и могут быть рекомендованы для оценки прогноза заболевания при проведении иммуно-морфологического исследования опухоли.

Прогностические маркеры биохимического рецидива рака предстательной железы

Е. А. Черногубова^{1,2}, М. И. Коган², М. Б. Чибичян²

Место работы: ¹ФГБУН «Федеральный исследовательский центр Южный научный центр Российской академии наук», Ростов-на-Дону; ²ФГБОУ ВО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: eachernogubova@mail.ru

Цель. Разработка новых подходов к мониторингу неопластических процессов в простате на основе выявления информативных предикторов и маркеров РПЖ – ключевая задача современной онкоурологии. Цель – идентифицировать маркеры для прогнозирования развития рецидива рака предстательной железы.

Материалы и методы. В исследование включено 110 пациентов с РПЖ: 59 больным в клинике РостГМУ выполнена радикальная простатэктомия (РПЭ), 51 пациент получал гормонолуцевую терапию (ГЛТ). По результатам 18-месячного ПСА-мониторинга ретроспективно стратифицировали группы пациентов: с развитием биохимического рецидива и клиническими признаками рецидива; с безрецидивным течением. Для идентификации ассоциированных с прогрессией РПЖ показателей определяли активность ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) (КФ 3.4.15.1) в сыворотке крови и экспрессию рецепторов ангиотензина II второго типа (Angiotensin II Type 2 Receptor (AT2-R) в ткани простаты.

Результаты. Установлено, что прогрессия РПЖ, независимо от стадии заболевания и стратегии лечения РПЖ, ассоциирована с увеличением активности АПФ, которая начинает расти раньше, чем отмечается развитие биохимического рецидива. Построена прогностическая «модель», позволяющая предсказать вероятность развития рецидива заболевания у конкретного пациента через месяц после начала лечения. Анализ активности АПФ и содержания ПСА в сыворотке крови позволил выделить группу пациентов с высоким риском развития рецидива после радикальной простатэктомии с чувствительностью и специфичностью 72,7% ($p < 0,001$), 91, 2% ($p < 0,001$) соответственно; после гормонолуцевой терапии – с чувствительностью и специфичностью 78,6% ($p < 0,001$), 94,6% ($p < 0,001$) соответственно.

Увеличение активности АПФ у пациентов с прогрессией РПЖ свидетельствует о накоплении ангиотензина II – пептидного регулятора канцерогенеза. Действие ангиотензина II осуществляется через два типа рецепторов: AT1-R и AT2-R. Исследован также материал пункционных биопсий простаты 20 мужчин с РПЖ, которым проводилась ГЛТ. Снижение экспрессии рецепторов ангиотензина II второго типа в ткани простаты ассоциировано с прогрессированием заболевания после ГЛТ. И напротив, увеличение экспрессии AT2-R свидетельствует о благоприятном прогнозе терапии. При использовании модели предсказания биохимической прогрессии после ГЛТ в зависимости от значения AT2-R в ткани простаты чувствительность и специфичность теста составляют 87,5% ($p < 0,01$) и 85,71% ($p < 0,01$) соответственно.

Заключение. Анализ прогностических маркеров рецидива РПЖ – активности АПФ и экспрессии рецепторов ангиотензина II в ткани предстательной железы при РПЖ позволяет на ранних этапах терапии выделить группу пациентов с высоким риском развития рецидива заболевания и выбрать в отношении их оптимальную терапевтическую стратегию.

ОНКОХИРУРГИЯ

Несостоятельность швов колоректального анастомоза и формирование хронического пресакрального синуса как исход тотальной мезоректумэктомии

Ф.Ш. Ахметзянов, В.И. Егоров, О.В. Лютикова

Место работы: ФГБОУ «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань; ГАУЗ Республиканский клинический онкологический диспансер МЗ РТ, Казань

e-mail: drvasiliy21@gmail.com

Цель. Улучшить результаты хирургического лечения пациентов с раком прямой кишки после тотальной мезоректумэктомии.

Материалы и методы. Проведен анализ данных 499 пациентов с раком прямой кишки, которым с 2011 по 2017 г. проведено хирургическое лечение. У 324 пациентов выполнена тотальная мезоректумэктомия с формированием низких, ультранизких анастомозов колоректальных анастомозов и колоанальных анастомозов. С целью профилактики гнойно-септических осложнений со стороны малого таза и формирования пресакрального синуса применялась оригинальная методика аспирационного дренирования полости малого таза. Для лечения несостоятельности швов колоректального анастомоза применялась оригинальная методика консервативного лечения данной патологии. Изучена эффективность применения EndoVac, фибринового клея, хирургических иссечений при формировании хронического пресакрального синуса. Проводилось изучение факторов развития несостоятельности швов анастомозов.

Результаты. Из 499 пациентов у 56 (11,2%) развилась несостоятельность швов колоректального анастомоза. После тотальной мезоректумэктомии несостоятельность швов колоректального анастомоза выявлена у 46 (14,2%) пациентов. У 38 (82,6%) пациентов несостоятельность швов анастомоза удалось разрешить консервативно при применении оригинальной методики аспирационного дренирования полости малого таза. Семи (15,2%) пациентам потребовалось форми-

рование разгрузочных колостом и у одного (2,2%) пациента выполнено разведение анастомоза. Установлены следующие факторы, которые статистически достоверно влияют на развитие несостоятельности швов анастомоза: высота расположения опухоли, высота расположения анастомоза, проведение тотальной мезоректумэктомии, индекс массы тела. Среднее время лечения хронического пресакрального синуса после применения различных методик лечения составило 8 мес.

Заключение. Тотальная мезоректумэктомия является статистически достоверным фактором развития несостоятельности швов колоректального анастомоза и формирования хронического пресакрального синуса. Применение оригинальной методики аспирационного дренирования достаточно высокой эффективностью позволяет предупреждать развитие абсцессов и флегмон малого таза и препятствовать формированию хронического пресакрального синуса. Различные тканевые герметики и система EndoVac являются эффективными средствами в случае развития хронического пресакрального синуса.

НЕЙРООНКОЛОГИЯ

Флуоресцентн+В86: В97о-контролируемая резекция глиальных опухолей головного мозга

А.Ю. Рында, Д.М. Ростовцев, В.Е. Олюшин

Место работы: ФГБУ «РНХИ им. проф. А.Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В.А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

e-mail: artemii.rynda@mail.ru

Цель. Улучшить результаты радикальности хирургической резекции глиальных опухолей головного мозга.

Материалы и методы. 31 пациенту с глиальными опухолями разной степени злокачественности выполнена флуоресцентно-контролируемая резекция с использованием препарата «Фотодитазин». Оценивалась эффективность, чувствительность и специфичность метода, степень радикальности резекции применительно к хирургии глиом. С целью индукции видимой флуоресценции использован отечественный препарат группы хлоринов Е62 поколения «Фотодитазин». Оценка опухолей производилась согласно классификации Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) от 2016 г.

Во время нахождения больного на операционном столе, после вводного наркоза, за 1,5–2 часа до предполагаемого удаления опухолевой ткани, больному внутривенно вводят препарат отечественного производства «Фотодитазин» (ООО «Вета-Гранд» Россия) с действующим веществом – хлорин Е6, разведенный на 200 мл физиологического раствора из расчета 1 мг препарата на 1 кг массы тела больного. «Фотодитазин» избирательно накапливается в ткани опухоли, при этом его концентрация в нормальной мозговой ткани остается минимальной, что позволяет по характерной для хлоринов красной флуоресценции идентифицировать опухолевые участки мозга. **Результаты.** Для хирургии глиом Grade I–II чувствительность метода составила 68,3%, специфичность – 60,1%. Для хирургии глиом Grade III–IV чувствительность метода 85,4%, специфичность – 76,2%. Степень достижения GTR (gross total resection) в хирургии глиом Grade I–II – 79,3%, для хирургии глиом Grade III–IV – 95,6%.

Заключение. Интраоперационная флуоресцентная диагностика с использованием «Фотодитазина» в хирургии глиаль-

ных опухолей различной гистологической структуры является высокоэффективным, высокочувствительным и высокоспецифичным методом, что позволяет повысить радикальность хирургического удаления глиальных опухолей.

Изменения основных показателей гемодинамики при применении дексмедетомидина в анестезиологическом пособии у нейроонкологических больных

М. В. Румянцева, Р. В. Назаров, А. Н. Кондратьев

Место работы: ФГБУ «РНХИ им. проф. А. Л. Поленова» – филиал ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России, Санкт-Петербург

e-mail: Rumyantseva-MV@yandex.ru

Цель. Оценить изменения основных показателей гемодинамики и частоту использования вазопрессоров при анестезиологическом пособии, включающем дексмедетомидин, при удалении опухолей головного мозга.

Материалы и методы. В исследование включены 92 пациента (средний возраст 51 ± 12 лет (Mean $\pm$ Std)), подвергшихся плановому оперативному лечению в РНХИ им. проф. А. Л. Поленова по поводу объемных образований головного мозга (супратенториальной локализации – 28% и субтенториальной – 72%). У всех больных вводный наркоз включал: миорелаксанты (пипекуроний 0,1 мг/кг или рокуроний 0,6 мг/кг), гипнотик (пропофол 2 мг/кг), опиоидный анальгетик (фентанил $4,7 \pm 0,6$ мкг/кг) альфа2-адреноагонист (дексмедетомидин). Поддержание анестезии: гипнотик (пропофол $4,4 \pm 0,9$ мг/кг/ч), опиоидный анальгетик (фентанил $1,3 \pm 0,4$ мкг/кг/ч) альфа2-адреноагонист (дексмедетомидин). Все больные были разделены на две группы в зависимости от дозировки дексмедетомидина: В I группе (58 пациентов) вводный наркоз: дексмедетомидин $1,5 \pm 0,4$ мкг/кг; поддержание анестезии: дексмедетомидин $0,4 \pm 0,2$ мкг/кг/ч. Во II группе (34 пациента) вводный наркоз: дексмедетомидин $0,7 \pm 0,1$ мкг/кг; поддержание анестезии: дексмедетомидин $0,2 \pm 0,1$ мкг/кг/ч. Обе группы были сопоставимы по полу, возрасту, исходному АД и ЧСС, положению на операционном столе и локализации объемного образования головного мозга.

Результаты. В I группе исходное значение среднего АД 101 ± 13 мм. рт. ст., ЧСС 73 ± 10 ударов в минуту. После вводного наркоза среднее АД 110 ± 19 мм. рт. ст., ЧСС 45 ± 10 уд. в мин. Через 20 мин. после вводного наркоза среднее АД 93 ± 15 мм. рт. ст., ЧСС 52 ± 8 уд. в мин. К моменту полного ушивания операционной раны среднее АД 88 ± 14 мм. рт. ст., ЧСС 55 ± 9 уд. в мин. В I группе только у 1 пациента (1,7%) отмечалась артериальная гипотензия. Артериальная гипотензия отмечалась после усадки на операционном столе (операция в положении сидя), необходимость в применении вазопрессора была кратковременной. Во II группе исходное значение среднего АД 103 ± 13 мм. рт. ст., ЧСС 76 ± 14 уд. в мин. После вводного наркоза среднее АД 107 ± 19 мм. рт. ст., ЧСС 44 ± 7 уд. в мин. Через 20 мин. после вводного наркоза среднее АД 86 ± 17 мм. рт. ст., ЧСС 54 ± 7 уд. в мин. К моменту полного ушивания операционной раны среднее АД 85 ± 13 мм. рт. ст., ЧСС 53 ± 8 уд. в мин. Во II группе у 3 пациентов (9%) отмечалась артериальная гипотензия. Во всех трех случаях вазопрессоры применялись после усадки на операционном столе. В двух из трех случаев необходимость сохранялась до момента удаления опухоли. В одном из трех случаев применение было кратковременным.

Заключение. В обеих группах после вводного наркоза преобладал периферический сосудосуживающий эффект, вызывающий повышение системного сосудистого сопротивления и АД с дальнейшим снижением ЧСС. Такие изменения показателей гемодинамики наблюдались непродолжительный промежуток времени и в дальнейшем в течение операции преобладал центральный симпатолитический эффект (снижение ЧСС и АД). Сочетанное использование опиоидного анальгетика и альфа2-адреноагониста взаимно уменьшает частоту побочных действий и при этом создает оптимальные условия для выполнения нейрохирургических операций. При использовании дексмедетомидина артериальная гипотензия встречается редко и как правило кратковременно.

Интраоперационное применение кросс-поляризационной оптической когерентной томографии в хирургии глиальных опухолей головного мозга: результаты пилотного исследования

К. С. Яшин, Е. Б. Киселева, Л. Я. Кравец, Н. Д. Гладкова, И. А. Медяник, А. Ю. Ермолаев, А. В. Морев

Место работы: ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

e-mail: jashinmed@gmail.com

Цель. Оценить возможности интраоперационного применения метода кросс-поляризационной оптической когерентной томографии (КП ОКТ) в хирургии глиальных опухолей головного мозга.

Материалы и методы. В исследование были включены 17 пациентов (10 мужчин, 7 женщин) с опухолями головного мозга различной степени злокачественности: астроцитомы Grade I, II – 5, Grade III – 9, Grade IV – 2 пациента, 1 пациент – с одиночным метастазом рака молочной железы. Интраоперационное сканирование проводили на оптическом когерентном томоскопе «ОКТ 1300-Е» (ООО «Биомедтех», Россия, регистрационное удостоверение на медицинское изделие №ФСР 2012/13479 от 30 мая 2012 г.).

КП ОКТ формирует два вида изображений структуры ткани: 1) изображения в исходной поляризации (получение которых возможно в большинстве существующих систем для интраоперационной диагностики); 2) изображения в кросс-поляризации (ортогональной поляризации), на которых возможно дифференцировать элементы ткани, слабо визуализируемые или не визуализируемые на ОКТ изображениях в исходной поляризации. В процессе удаления опухолей в областях, где возникали сложности в определении типа ткани под микроскопом, производилась дифференцировка с использованием выявленных ранее критериев в ходе исследования на материале операционных биопсий. Всего было проанализировано 181 изображение и установлен соответствующий тип ткани: кора – в 27 случаях, белое вещество – в 90 случаях, опухоль – в 66 случаях.

Результаты. Кора на интраоперационных КП ОКТ-изображениях в исходной поляризации характеризуются неоднородным медленно затухающим сигналом с вертикальной исчерченностью. Такой характер сигнала можно считать специфическим для коры головного мозга в норме. В ортогональной поляризации можно отметить наличие низкоинтенсивного быстро затухающего сигнала. В случае

изменения микроструктуры коры (например, глиозные изменения от предшествующего оперативного вмешательства) ОКТ-сигнал от нее меняется: в исходной поляризации становится неоднородным с появлением участков более высокой интенсивности, исчезают «сосудистые тени», а в ортогональной – неоднородным с появлением участков более интенсивного сигнала.

Опухоль вне зависимости от степени злокачественности на КП ОКТ-изображениях характеризуется низкой интенсивностью и медленной скоростью затухания в исходной поляризации, в ортогональной поляризации – практически полным отсутствием сигнала. Белое вещество на КП ОКТ-изображениях в исходной и ортогональной поляризациях представлено полосой интенсивного сигнала с быстрым затуханием. При этом обращает на себя внимание интенсивный однородный ОКТ-сигнал в ортогональной поляризации по сравнению с корой и опухолью. Для уточнения границ опухолевого поражения коры ОКТ было использовано у 9 пациентов (53%). В случае видимого прорастания коры опухолью ОКТ сканирование проводилось от опухоли в сторону визуально неизменной коры до появления характерного для нормальной коры ОКТ-сигнала.

В случае отсутствия видимых нарушений структуры коры ОКТ исследование проводилось от области прорастания опухолью коры по данным предоперационного МРТ и соответствующих данных навигационной станции. Во всех случаях было выявлено распространение процесса за видимые в белом свете микроскопа границы опухоли. Для дифференцировки опухоли и белого вещества ОКТ было использовано у всех пациентов. Учитывая возможную вариабельность получаемых изображений в зависимости от ряда причин (например, степени выраженности отека мозговой ткани) предпочтительно выбиралась методика ОКТ-исследования со сканированием белого вещества в контрольной области (не вызывающей сомнения) с сохранением изображения для последующего сравнения с ним других получаемых изображений.

В настоящем исследовании контрольное ОКТ изображение до начала удаления опухоли было получено при наличии участка белого вещества между корой и опухолевым узлом у 9 пациентов (53%). Если на начальном этапе операции получение изображения в контрольной области не возможно ввиду прорастания опухолью коры или большой распространенности опухолевого процесса, для сравнения применялись выявленные критерии и типичные изображения белого вещества. После удаления части опухоли у 7 пациентов (41%) удалось получить контрольное ОКТ-изображение по границе резекции, которое применялось далее. При наличии на границе опухолевой резекции КП ОКТ-сигнала отличного от референтного и отсутствии функционально-значимых трактов в сканируемой области по данным нейрофизиологического мониторинга принималось решение о дальнейшей резекции. При наличии функционально значимых трактов белого вещества по данным субкортикальной стимуляции получаемый характерный для белого вещества ОКТ сигнал позволял остановить дальнейшую резекцию.

Заключение. Кросс-поляризационная оптическая когерентная томографии имеет высокий потенциал для интраоперационного использования в ходе хирургических вмешательств по поводу глиом для уточнения границ опухолевого роста. Использование визуальных КП ОКТ критериев позволяет уточнить границы опухолевого процесса как на поверхности коры, так и в белом веществе. Совместный анализ данных ОКТ, навигационной станции и нейрофизиологического

мониторинга позволяет принять решение об объеме резекции в конкретной области.

Стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипофракционирования крупных метастазов в головной мозг. Результаты рандомизированного исследования

Е.Р. Ветлова, С.М. Банов, А.В. Голанов, Н.А. Антипина, Е.Н. Игошина

Место работы: ФГАУ «НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко», Минздрава России, Москва

e-mail: vetlova@inbox.ru

Цель. Определить различия в локальном контроле и токсичности стереотаксической лучевой терапии крупных метастазов в головной мозг в зависимости от режима гипофракционирования, как самостоятельного метода лечения.

Материалы и методы. В отделении радиотерапии и радиохирургии НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко с учетом радиобиологической ЛК-модели и адаптированной формулы Пака и Энтонна были рассчитаны следующие дозо-эквивалентные режимы фракционирования: 3 фракции по 8 Гр до СОД = 24 Гр (1-я группа исследования); 5 фракций по 6 Гр до СОД = 30 Гр (2-я группа исследования); 7 фракций по 5 Гр до СОД = 35 Гр (3-я группа исследования), и проводится одноцентровое рандомизированное исследование оценки эффективности и токсичности стереотаксической лучевой терапии крупных метастазов в головной мозг. В исследование включаются пациенты с вторичным поражением головного мозга раком и меланомой (исключая мелкоклоточный рак легкого), которым ранее не проводилась лучевая терапия/радиохирургия по поводу новообразований головного мозга, с очагами от 20 до 40 мм в максимальном диаметре.

В случае наличия или появления других метастазов в головном мозге диаметром до 20 мм, пациентам проводится дополнительно стереотаксическая лучевая терапия в режиме радиохирургии. С марта 2013 г. по настоящее время в исследование включены 100 человек с 109 метастазами в головной мозг с максимальным диаметром от 20 до 40 мм (Me=28 мм) и всего 272 очага. Из них – 65 женщин и 35 мужчин, средний возраст – 52 года (29–72). По принадлежности к первичному очагу пациенты имели следующее соотношение: 39 – рак молочной железы, 22 – немелкоклеточный рак легкого, 17 – колоректальный рак, 12 – меланома; 5 – рак почки; 5 – другие. Состояние экстракраниальной болезни оценивалось как отсутствие проявлений болезни, лекарственная стабилизация, прогрессия (с возможностью смены линии химиотерапии) у 28, 36 и 34 пациентов соответственно. Индекс Карновского при поступлении оценивался у всех больных и составил у 29 – 90 баллов, у 63 – 80 баллов, а у 8 – 70 баллов соответственно. Медиана объема облучаемых очагов составила 8,36 см³ (3,8–46,29 см³), в 1-й группе – 7,58 см³; во 2-й группе – 8,83 см³, в 3-й группе – 9,41 см³, различий по группам не выявлено, p=0,25.

Результаты. Пациенты наблюдались от 1 до 58 мес. (Me=8,8 мес.), рандомизация в группы исследования проводилась без стратификации, медиана время наблюдения в 1-й, 2-й и 3-й группах составили 2,5, 9,13 и 10,97 мес. соответственно. Медиана общей выживаемости для всех групп – 12,3 мес. (95% ДИ: 9,05–22,2). 12-месячная общая выживаемость составила 51%, 24-месячная – 36%. В 1-й, 2-й и 3-й группах исследования медиана общей выживаемости была 5,3 мес. (95% ДИ: 7,6–22,2), 15,5 мес. (95% ДИ:

9,05–22,2) и 23,3 мес. (95% ДИ: 10,3–42,5) соответственно, $p=0,01$. Локальный контроль (ЛК) оценивался по данным МРТ с контрастным усилением и СКТ-перфузии. Выживаемость без локального рецидива на сроке 12 и 24 мес. во всей группе наблюдения составила 66,4 и 43%. На сроке 12 мес. в 1-й, 2-й и 3-й группах исследования – 90,9, 50,3 и 74,3%, $p=0,07$. Лучевые повреждения в виде симптоматического лучевого некроза зарегистрированы в 20,6% наблюдений, которые сопровождались нейротоксичностью 2–3 степени. В 1-й, 2-й и 3-й группах исследования 12-месячная выживаемость без лучевого некроза составила 60,3, 73,2 и 87,4% соответственно, $p=0,029$. **Заключение.** Стереотаксическая лучевая терапия в режиме гипотракционирования крупных метастазов в головном мозге является предпочтительным самостоятельным методом лечения в случае инопробельных локализаций метастазов. По предварительной оценке, более короткие режимы подведения СОД (3 фракции) являются более токсичными в сравнении с протрагированным режимом (7 фракций). Оценить различия в эффективности лечения (ЛК) затруднительно в связи с недостаточным временем наблюдения в 1-й группе исследования (с учетом погрешности в наборе пациентов при рандомизации).

Молекулярные эффекты адьювантной химиотерапии глиобластомы в отношении нормальной ткани головного мозга экспериментальных животных *in vivo*

Э.В. Григорьева

Место работы: Институт молекулярной биологии и биофизики ФИЦ ФТМ, Новосибирск
e-mail: elv_grig@mail.ru

Цель. Глиобластома является одной из самых агрессивных злокачественных опухолей мозга, эффективность лечения которой до сих пор остается невысокой, а прогноз течения заболевания неблагоприятным. Одним из ключевых компонентов стандартной схемы лечения глиобластомы является адьювантная радио-химиотерапия с применением алкилирующего агента темозоломида в качестве основного химиотерапевтического препарата, часто дополняемая дексаметазоном для предотвращения отека мозга. Основной целью проводимой химиотерапии является уничтожение остаточных опухолевых клеток и предотвращение рецидива заболевания, однако наряду с этим побочный эффект используемых препаратов заключается в негативном влиянии на нормальную ткань головного мозга, окружающую место резекции опухоли.

При этом значительному воздействию подвергаются как клетки мозга, так и внеклеточный матрикс (ВКМ), который составляет около 20% ткани головного мозга и во многом определяет (и ограничивает) способность клеток глиобластомы к активной инвазии в окружающую нормальную ткань. Особенностью ВКМ мозга является то, что он практически лишен таких молекулярных компонентов как фибронектин, коллаген, эластин и в основном состоит из гиалуроновой кислоты и сложных белково-углеводных молекул, называемых протеогликанами (ПГ). Изменение экспрессии и состава протеогликанов под действием длительной химиотерапии может приводить к значительным нарушениям нормальной структуры ВКМ ткани головного мозга, ускоренной инвазии остаточных опухолевых клеток и развитию рецидива заболевания. Целью данного исследования было изучить влияние темозоломида и дексаметазона на экспрессию основных протеогликанов и структуру ткани головного мозга крыс Wistar и оценить

функциональную роль этих изменений в экспериментальной системе *in vivo*.

Материалы и методы. В исследовании была использована ткань головного мозга крыс Wistar до и после обработки животных различными препаратами на основе темозоломида, дексаметазоном и их комбинацией в течение 5 дней. Уровень экспрессии основных протеогликанов (синдекан-1, глипикан-1, перлекан, декорин, бигликан, версикан, нейрокан, бревикан, аггрекан, ХСПГ4/NG2, CD44, люмикан) был определен методами ОТ-ПЦР анализа в реальном времени и иммуногистохимического окрашивания (ИГХ) на белковую часть сложной молекулы протеогликана. Содержание и состав углеводных цепей гликозаминогликанов (ГАГ) и структуры ВКМ мозга изучали методом ИГХ с использованием антител на углеводные эпитопы гепарансульфата (ГС) и хондроитинсульфата (ХС).

Результаты. Было показано, что внутрибрюшинное введение дексаметазона в дозах 0,1–5 мг/кг веса животного приводило к изменению уровней экспрессии коровых белков большинства их исследованных протеогликанов (синдекан-1, глипикан-1, декорин, бигликан, версикан, бревикан, ХСПГ4/NG2, люмикан) в гиппокампе и коре головного мозга в дозо-зависимой манере. При этом наиболее выраженный эффект на транскрипционную активность соответствующих генов наблюдался при однократном применении высокой дозы дексаметазона (5 мг/кг), в то время как многократное применение низких доз дексаметазона приводило к менее выраженным изменениям экспрессии коровых белков. При этом все использованные дозировки дексаметазона значительно изменяли содержание углеводных цепей ГАГ в мозге обработанных животных.

Химиопрепараты на основе темозоломида (Темодал, Темозоломид-Тева, Темцитал, Темозоломид-Рус) (30 мг/кг веса животного) проявляли различные эффекты по отношению к экспрессии коровых белков протеогликанов в ткани головного мозга крыс – от полного отсутствия до заметного влияния на экспрессию соответствующих генов. Однако аналогично дексаметазону, все из них изменяли содержание углеводных цепей ГАГ. Комбинированная обработка животных дексаметазоном (2,5 мг/кг) и темозоломидом (30 мг/кг) приводила к наиболее значительным изменениям экспрессии коровых белков протеогликанов, содержания углеводных цепей ГАГ различных типов и очевидному нарушению структуры внеклеточного матрикса ткани головного мозга экспериментальных животных. Такие изменения носили про-канцерогенный характер, способствовали более активной пролиферации опухолевых клеток глиобластомы и их инвазии в окружающую нормальную ткань головного мозга, что может способствовать развитию рецидива заболевания.

Заключение. Согласно полученным данным, общепринятая схема химиотерапевтического лечения глиобластомы негативно влияет на экспрессию протеогликанов и структуру ВКМ нормальной ткани головного мозга в экспериментальной системе *in vivo*. Наиболее значительным изменениям подвергается состав и содержание углеводных цепей гликозаминогликанов, которые могут рассматриваться как потенциальные биомаркеры степени токсического воздействия применяемых химиопрепаратов. Во время терапии темозоломидом, доза и режим введения дексаметазона имеет значение, и многократное применение низких доз выглядит более предпочтительным, чем однократное применение высокой дозы дексаметазона. Работа выполнена при финансовой поддержке гранта РНФ (№ 16-15-10243).

ДНК-аптамеры к EGFR как потенциальные блокаторы пролиферации клеток глиобластомы человека

О.М. Антипова^{1,2}, А.А. Новосельцева^{1,2}, С.Ф. Дрозд², А.В. Головин², 5, 6, Е.Г. Завьялова^{1,2}, Г.В. Павлова^{2,3,4}, А.М. Копылов^{1,2}

Место работы: ¹Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, химический факультет, Москва; ²ООО «Апто-Фарм», Москва; ³Институт биологии гена РАН, Москва; ⁴НМИЦ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко Минздрава России, Москва; ⁵Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова, факультет биоинженерии и биоинформатики, Москва; ⁶Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва
e-mail: antipovachem@gmail.com

Цель. Глиобlastома (ГБМ) – агрессивная опухоль мозга со средней медианой выживаемости менее года. Новые протоколы терапии ГБМ должны быть направлены на подавление пролиферации наиболее активной фракции гетерогенной клеточной популяции ГБМ, что достигается комбинацией традиционных неспецифических блокаторов пролиферации (например, темозоломид) со специфическими блокаторами клеток наиболее агрессивной фракции (например, имеющих специфический онкомаркер EGFR). Значимым подходом может стать использование аптамеров («химических анти-тел»). В работе рассматриваются начальные этапы изучения потенциала ДНК-аптамеров к EGFR для тераностики ГБМ.

Материалы и методы. Образцы тканей опухоли получены из Центра нейрохирургии им. Н.Н. Бурденко. Уровень экспрессии набора маркерных генов определяли методом RT-PCR. ДНК-аптамеры к EGFR собраны в базу данных и проанализированы на варианты вторичных структур с помощью mFold, KineFold. EGFR (R&D Systems) иммобилизован на GLM-чипе для ProteOn (Bio-Rad). ДНК-аптамеры (Евроген) (100 и 300 нМ в PBS) использовали в качестве аналита в поверхностном плазмонном резонансе (ППР). Положительный контроль для аптамеров – моноклональные антитела к EGFR: 225 и H11 (Invitrogen). Отрицательный контроль для иммобилизованного белка – бычий сывороточный альбумин (БСА).

Результаты. Из 19 образцов повышенную экспрессию гена EGFR (индекс 100 и выше) показали 8 образцов, еще 2 образца имели индекс в несколько десятков; таким образом, около половины образцов ГБМ были EGFR-положительными. Сравнить свойства известных ДНК-аптамеров по результатам аннотации не удастся, поскольку нет единообразия в тестах на активность. Поэтому проведен сравнительный анализ аффинности выбранных ДНК-аптамеров методом ППР. Проанализировано связывание 17 аптамеров к EGFR. При 100 нМ слабое связывание наблюдалось для всех аптамеров, наибольший сигнал был отмечен для аптамеров TuTu20 и U31. При 300 нМ связывались все аптамеры, сигнал от аптамера Gao55 был сильнее, чем от других. Антитела к EGFR 225 и H11 связывались при 12 и 25 нМ соответственно. Сигнал антитела H11 сильнее, чем для 225. Выбраны аптамеры-лидеры с наибольшей аффинностью к иммобилизованному EGFR: TuTu20, Gao55, ZH-U31.

Заключение. EGFR является значимым онкомаркером для тераностики ГБМ. Проведен сравнительный анализ ДНК-аптамеров к EGFR. Три аптамера можно транслировать как потенциальные агенты, а также как альтернативу/дополнение к моноклональным антителам.

Работа выполнена при финансовой поддержке Министерства образования и науки РФ (RFMEFI57617X0095).

ОПУХОЛИ ГОЛОВЫ И ШЕИ

Оценка непосредственной эффективности и переносимости режима индукционной химиотерапии (ИХТ) по схеме TPF в рамках комбинированного органо-сохранного лечения при местно-распространенном раке гортани, гортаноглотки и ротоглотки

Л.В. Болотина, А.Л. Корниенко, Е.Ю. Карпенко, А.А. Пайчадзе

Место работы: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» МЗ РФ, Москва
e-mail: karpenko.elena@inbox.ru

Цель. Оценка непосредственной эффективности и переносимости режима ИХТ по схеме TPF в рамках комбинированного лечения пациентов с местно-распространенным плоскоклеточным раком гортани, гортаноглотки и ротоглотки III–IVB стадий (T2-4N0-3M0).

Материалы и методы. Проанализированы результаты лечения 38 пациентов. Из них женщин – 3 (10,7%), мужчин – 35 (89,3%) в возрасте от 23 до 69 лет. Распределение по локализации: 13 пациентов (34,3%) – рак гортани, 17 (44,7%) – рак гортаноглотки, рак ротоглотки – 8 (21,0%).

Результаты. Весь запланированный объем лекарственного лечения завершили 35 (92,1%) пациентов. Стандартные 3 курса ИХТ получили 26 (74,3%) пациентов; 5 (14,3%) больных получили 4 курса; двум (5,7%) пациентам проведено 5 курсов; еще двум (5,7%) – 6 курсов лечения. Объективный ответ составил 80% (28 человек), из них у 50% – ПО. В 14,2% случаев (5 пациентов) – стабилизация процесса. Прогрессирование наблюдалось у 2 (5,7%), что потребовало выполнения органо-уносящего хирургического вмешательства. Всем пациентам, достигшим ОО на фоне ИХТ, во втором этапе комбинированного лечения реализована ХЛТ/ЛТ по радикальной программе. Токсические реакции отмечались у всех больных. Наиболее часто регистрировалась гематологическая токсичность I–III степени, несмотря на профилактическое введение КСФ. Кроме того, наблюдались признаки гастро-интестинальной и почечной токсичности (I–II степени). Все НЯ поддавались коррекции и не требовали прерывания лечения.

Заключение. ИХТ по схеме TPF с последующей ХЛТ может быть эффективной альтернативой хирургическому лечению для пациентов с вышеуказанной локализацией, преимущественно молодого возраста, соматически сохраненных, социально активных, и позволяет избежать калечащих операций без потери онкологического результата. Данный режим имеет прогнозируемый профиль токсичности и хорошо переносится вышеуказанной категорией пациентов. Кроме того, индукционная химиотерапия на первом этапе позволяет оценить чувствительность опухоли к платиносодержащей терапии, и, в зависимости от этого, планировать дальнейшее лечение.

Молекулярно-генетический анализ в диагностике злокачественных и доброкачественных узловых образований щитовидной железы

О.С. Сердюкова, Ю.А. Верякина, С.Е. Титов, Е.С. Малахина, О.Д. Рымар

Место работы: Научно-исследовательский институт терапии и профилактической медицины – филиал ФГБНУ

«Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения РАН», Новосибирск; ФГБУН «Институт молекулярной и клеточной биологии» Сибирского отделения РАН, Новосибирск
e-mail: olganov92@mail.ru

Цель. Разработка диагностической панели на основе микроРНК, позволяющей повысить точность и информативность цитологического заключения при диагностике злокачественных и доброкачественных узловых образований щитовидной железы.

Материалы и методы. Материал для исследования получен экстракцией с цитологических препаратов опухолей ЩЖ: коллоидный узел (КУ) (n=63), фолликулярная аденома (подозрение на фолликулярную карциному) ЩЖ (n=16), аутоиммунный тиреоидит (АИТ) (n=30). Анализ уровня экспрессии микроРНК проведен с использованием метода ОТ-ПЦР в реальном времени. Статистическая обработка данных проводилась с применением непараметрического коэффициента Манна – Уитни.

Результаты. Сравнительный анализ уровней экспрессии микроРНК-146b, -221, -375, -205, -187, -199b, -183, -551, -7 между подгруппами «фолликулярная аденома (подозрение на фолликулярную карциному) ЩЖ» и подгруппой «КУ ЩЖ» показал статистически достоверное увеличение уровня экспрессии микроРНК-146b в 8 раз ($p<0,05$), микроРНК-221 – в 3 раза ($p<0,05$), микроРНК-375 – в 4 раза ($p<0,05$), микроРНК-199b – в 3 раза ($p<0,05$), микроРНК-183 – в 4 раза ($p<0,05$) в подгруппе опухолей с диагнозом «фолликулярная аденома (подозрение на фолликулярную карциному) ЩЖ». Сравнительный анализ уровней экспрессии микроРНК-146b, -221, -375, -205, -187, -199b, -183, -551, -7 между подгруппами «фолликулярная аденома (подозрение на фолликулярную карциному) ЩЖ» и подгруппой «АИТ» показал статистически достоверное увеличение уровня экспрессии микроРНК-146b в 12 раз ($p<0,05$), микроРНК-205 – в 8 раз ($p<0,05$), микроРНК-199b – в 2 раза ($p<0,05$), микроРНК-183 – в 6 раз ($p<0,05$) в подгруппе опухолей с диагнозом «фолликулярная аденома (подозрение на фолликулярную карциному) ЩЖ».

Заключение. Анализ уровней экспрессии микроРНК-146b, -221, -375, -205, -199b, -183 позволяет повысить точность и информативность цитологического заключения, способствуя дифференциальной диагностике фолликулярной карциномы ЩЖ от доброкачественных новообразований ЩЖ, в том числе фолликулярной аденомы щитовидной железы.

Индукционная химиотерапия в комбинированном лечении больных злокачественными новообразованиями гортани и гортаноглотки

Ю.В. Белевич, Е.Л. Чойнзонов, В.Е. Гольдберг, С.Ю. Чижевская, Н.О. Попова, В.В. Высоцкая, Е.И. Симолина

Место работы: Научно-исследовательский институт онкологии ФГБУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Томск

e-mail: Belevich-Yuliya@mail.ru

Целью исследования является повышение эффективности комбинированного лечения больных раком гортани и гортаноглотки за счет использования индукционной химиотерапии и модифицированных вариантов лучевой терапии.

Материалы и методы. В исследование включено 116 больных раком гортани и гортаноглотки II–IV (T2–4N0–2M0) стадии опухолевого процесса. В группу исследования вошло 20 пациентов, из них мужчин – 17, женщин – 3, средний возраст – 55,9 лет. У всех пациентов морфологически верифи-

цированный плоскоклеточный рак гортани (85% пациентов) и гортаноглотки (15% пациентов). Пациентам I группы (n=20) проводилось 2 курса индукционной химиотерапии с интервалом 3–4 недели по схеме «доцетаксел 75 мг/м², цисплатин 75 мг/м²» с последующей лучевой терапией в режиме мультифракционирования дозы по 1,3 Гр два раза в день с интервалом в 4 часа, с оценкой эффекта на СОД = 40,0 изоГр.

Затем тем больным, эффект лечения которых был достигнут как полная регрессия, продолжалась лучевая терапия до радикальной СОД = 65,0 изоГр. Пациентам с эффектом лечения «частичная регрессия и стабилизация процесса» следующим этапом комбинированного лечения выполнялось оперативное лечение. Пациентам II группы (n=96) проводилось два курса индукционной химиотерапии с интервалом 3–4 недели по схеме: паклитаксел 175 мг/м² карбоплатин АUC – 6 с последующей лучевой терапией в режиме мультифракционирования дозы по 1,3 Гр два раза в день с интервалом в 4 часа, с оценкой эффекта на СОД = 40,0 изоГр.

Эффект лечения оценивался по аналогичным критериям, как и в I группе. Всем пациентам проводилась морфологическая верификация опухолевого процесса с определением гистотипа, степени дифференцировки, лечебного патоморфоза. Для оценки эффекта лечения (до лечения, после двух курсов индукционной химиотерапии, после лучевой терапии в режиме мультифракционирования дозы на СОД = 40 изоГр) проводились: видеоларингоскопия, ультразвуковое исследование, спиральная компьютерная томография с болюсным контрастированием, однофотонная эмиссионная компьютерная томография с ^{99m}Tc-Технетрилом.

Непосредственные результаты в виде объективного ответа опухоли на проведение индукционной химиотерапии и лучевой терапии оценивались с помощью шкалы RECIST 1.1. Токсичность противоопухолевой химиотерапии оценивалась на основании учета частоты и выраженности побочных реакций и осложнений в соответствии с критериями Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4. Степень местных лучевых повреждений нормальных тканей и критических органов определялась согласно шкале лучевых повреждений RTOG/EORTC. На основании комплекса клинических данных, инструментальных исследований, а также лабораторных показателей проведен анализ особенностей течения послеоперационного периода. При комбинированном лечении учитывалась частота послеоперационных осложнений. Статистическая обработка материала проводилась с помощью компьютерной программы «Statistica 8.0».

Результаты. У пациентов I группы после проведенного первого этапа комбинированного лечения полная регрессия наблюдалась у 11 больных (49,4±4,0%), что подтверждалось данными видеоларингоскопии с морфологическим контролем (зарегистрирован лечебный патоморфоз IV степени). Во II группе полная регрессия опухоли отмечалась у 33 (34,4±4,8%) пациентов. Больным I группы, эффект лечения которых оценен как частичная регрессия (40,9±5,2%) и стабилизация процесса (9,7±3,2%), было выполнено хирургическое вмешательство, в том числе в 39,1±4,3% случаев – органосохранные операции, в 60,9±3,6% случаев – радикальные операции (ларингэктомию или комбинированная ларингэктомию с или без лимфодиссекции).

Больным II группы, эффект лечения которых оценен как частичная регрессия (46,9±5,1%) и стабилизация процесса (18,7±3,9%), также проводилось хирургическое лечение, в том числе в 31,7±5,8% случаев – органосохранные операции, в 68,3±5,8% случаев – радикальные операции. Практически все пациенты I группы удовлетворительно пере-

носили лечение. Основными осложнениями, развившимися после проведения химиотерапии, были аллопеция – в 100% случаев, тошнота I–II ст. – у 9 (46,6±3,7%) пациентов, лейкопения I ст. – у 2 (10,3±4,3%) пациентов, что связано с фармакологическими особенностями применяемых цитостатиков. Во II группе основными осложнениями были тошнота I–II ст. – у 7 (7,3±2,7%) пациентов, артралгия/миалгия – у 15 (15,6±3,7%) больных, аллергические реакции – у 3 (3,1±1,7%) пациентов, аллопеция так же наблюдалась в 100% случаев.

Все осложнения были купированы в короткие сроки. Полученные результаты свидетельствуют о том, что проведенные курсы химиотерапии в сравниваемых режимах переносятся больными удовлетворительно. После проведения курса лучевой терапии в режиме мультифракционирования дозы у 5 (25,4±3,6%) пациентов I группы и 31 (32,3±4,8%) пациента II группы было зарегистрировано появление на коже полей облучения эритемы (I степень лучевых реакций по RTOG/EORTC), что не требовало специального лечения и прерывания курса облучения.

У 11 пациентов (55,3±4,3%) в I группе и 21 (21,9±4,2%) больного во II группе на коже отмечался сухой эпидермит, а на слизистой – эпителит, что соответствовало II степени выраженности лучевых реакций по RTOG/EORTC, купированных магнитолазерной терапией. Частота и выраженность лучевых реакций в обеих группах статистически значимо не отличались.

Заключение. Полученные результаты позволяют предположить, что применение режима индукционной химиотерапии по схеме «доцетаксел, цисплатин» и модифицированного режима лучевой терапии в 49,4±4,0% случаев позволяет избежать операции за счет полной регрессии опухоли, а в 39,1±4,3% случаев выполнить органосохранные и функционально щадящие операции, что способствует улучшению качества жизни пациентов.

САРКОМЫ

Реконструктивно-пластические операции при десмоидных фибромах туловища и конечностей

А.В. Ядрин, В.Ю. Карпенко, О. В. Новикова, А.В. Бухаров, В.А. Державин

Место работы: МНИОИ им. П. А. Герцена – филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва

e-mail: anna_16.06@mail.ru

Цель. Оценить результаты хирургического лечения ДФ туловища и конечностей с использованием реконструктивно-пластических операций (РПО).

Материалы и методы. В исследование включено 79 пациентов с диагнозом ДФ, которым в период с 2005 по 2016 г. выполнены РПО. Среди них 30 (38%) мужчин и 49 (62%) женщин в возрасте от 10 до 66 лет (медиана – 32 года). По локализации преобладали опухоли туловища – 49%, далее по частоте следовали ДФ плечевого пояса – 29%, ягодичной области и нижней конечности – 17%, мультифокальные ДФ – 4%. Среди 79 пациентов 34 (43%) обратились впервые и 45 (57%) – по поводу рецидивов ДФ. В 58% хирургических вмешательств выполнена пластика местными тканями, в 22% – композитной сеткой, в 19% использовали локальные

ротационные лоскуты на осевом кровоснабжении, одному пациенту установлен эндопротез. В послеоперационном периоде системное лекарственное лечение проводилось 29 пациентам, из них 19 – гормональная терапия, 9 – химиотерапия и одному пациенту комбинированное лечение – лучевая терапия в сочетании с гормонотерапией.

Результаты. Осложнения возникли в 6 случаях (7%): гематома – 1 человек, инфекционные осложнения – 1, краевой некроз лоскута – 2, неврит лучевого нерва с парезом разгибателей кисти – 1. При плановом морфологическом исследовании у 50 (63%) больных операции выполнены в объеме R0 и у 28 (35%) – R1. Период наблюдения составил от 3 до 118 мес. (медиана – 42 мес). Рецидивы ДФ возникли у 27 (34%) пациентов.

Заключение. Использование реконструктивно-пластических операций в лечении ДФ туловища и конечностей позволяет добиться хороших функциональных и анатомических результатов при относительно невысокой частоте рецидивов. Положительный край резекции не всегда сопровождается развитием рецидива, что обуславливает возможность планирования хирургического лечения с учетом последующего качества жизни больных.

ОНКОГЕМАТОЛОГИЯ

Регуляторные супрессорные Т-клетки в периферической крови и костном мозге при лимфопролиферации

Т.Ю. Мушкаркина, Е.Г. Кузьмина, Т.В. Константинова, Н.П. Сироткина, В.Г. Курасова

Место работы: МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Московская область

e-mail: jeweltany@gmail.com

Цель. Оценить уровень регуляторных супрессорных Т-клеток (Treg) в периферической крови (ПК) и костном мозге (КМ) первичных больных В-клеточным хроническим лимфолейкозом (В-ХЛЛ) и неходжкинскими лимфомами (В-НХЛ) с локализованным или лейкоэмическим поражением.

Материалы и методы. Исходный уровень супрессорных Treg-клеток определен в ПК 29 пациентов с локализованным процессом и у 53 пациентов с лейкоэмическим поражением. В КМ – у 28 и 24 пациентов соответственно. Популяцию Treg-клеток определяли по фенотипу CD45 CD4 CD25 CD127low/ – (FACS Canto II, BD Biosciences). Контроль – данные 40 практически здоровых людей. Средние групповые показатели сопоставлены с помощью t-критерия Стьюдента и U-критерия Манна-Уитни, используя программу «STATISTICA 8.0».

Результаты. При локализованной форме, когда аберрантные лимфоциты сосредоточены в зоне очага поражения, процент Treg-клеток в ПК составил 6,39% при норме 3,69%. У пациентов с лейкоэмическим процессом, где относительное число клональных В-лимфоцитов в ПК велико и в среднем равняется 65%, процент Treg-клеток был значимо более высоким – 8,27%. Абсолютное число Treg-клеток при локализованных формах было близко к норме (0,053×10⁹ кл/л vs. 0,031×10⁹ кл/л), в то время как при лейкоэмических формах их количество превышало ее почти на порядок (0,192×10⁹ кл/л, p<0,05).

Костный мозг При локальных формах процент Трег-клеток в КМ был в 1,4 раза выше, чем в ПК и составлял 8,76% и 6,39% соответственно; абсолютное же количество в КМ в 4 раза превышало их уровень в ПК ($0,220 \times 10^9$ кл/л vs. $0,053 \times 10^9$ кл/л). При лейкемическом поражении КМ процент Трег-клеток в среднем составил 12,08% (в ПК – 8,27%); абсолютное число в 2,2 раза превышало их уровень в ПК ($0,430 \times 10^9$ кл/л и $0,192 \times 10^9$ кл/л). Таким образом, при распространенной форме относительное и абсолютное количество Трег-клеток больше, чем при локализованной форме лимфопролиферации. В КМ супрессорных Трег-клеток больше, чем в ПК.

Заключение. Предполагается, что при локализованной форме большее число Трег-клеток в КМ по сравнению с ПК отражает объем выполняемых ими функций по подавлению активности аутореактивных и других типов клеток, образующихся в процессе гемопоэза и иммуногенеза и должен примерно соответствовать или незначительно превышать их содержание в нормальном КМ.

Возможно, что при распространенных формах заболевания опухолевые клетки используют КМ в качестве благоприятной ниши вследствие происхождения и тропности. При этом они получают лучшие условия для выживания также из-за меньшего контроля территории КМ эффекторными Т-лимфоцитами и NK-клетками. Выраженное повышение уровня Трег-клеток может происходить как за счет обычной миграции в КМ из ПК, органов и тканей, так и за счет создания опухолевыми клетками благоприятных условий для конверсии активированных Т-хелперов в Трег-клетки.

Минимальная остаточная болезнь характеризует полноту ответа распространенных форм лимфопролиферативных заболеваний на лечение

Е.Г. Кузьмина, Т.Ю. Мушкарина, Т.В. Константинова, С.В. Шахтарина, Н.В. Рябикова

Место работы: МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Московская область

e-mail: kuzmina_e_g@mail.ru

Цель. Оценить величину МОБ в периферической крови, ПК и костном мозге, КМ как индикатор элиминации биологически активных опухолевых клеток при лечении В-хронического лимфолейкоза/неходжкинской лимфомы, ХЛЛ/НХЛ.

Материалы и методы. Проанализированы данные 31 пациента с лимфопролиферативными заболеваниями (В-ХЛЛ и НХЛ с поражением КМ и/или выходом клона в ПК). Фенотип клональной популяции определен в соответствии с международным стандартизованным подходом. Учитывали МОБ на $100\,000$ клеток на промежуточных и финальных этапах лечения: после 1–2, 3–4, 6–8 циклов (иммуно) химиотерапии, через 3–16 мес. после завершения лечения. Выполнено 44 определения МОБ в ПК и 44 – в КМ. Величина 0,01% – порог обнаружения МОБ. Для анализа использованы критерии Манна – Уитни и t-Стьюдента.

Результаты. 1. Элиминация клона из ПК на этапах лечения В-ХЛЛ/НХЛ. Выявлены различные варианты реакции опухолевых клеток на 1–2 цикла терапии: из 8 исследований у 1 пациента достигнута их полная элиминация (МОБ=0,0006%); у 4 пациентов МОБ составляла в среднем 0,33% и у 3 – 5,98%. После 3–4 циклов ПХТ из 7 пациентов у 5 произошла полная элиминация опухолевых лимфоцитов (МОБ=0,0006–0,01%); у двух она в среднем составила 0,073%. После 6–8 циклов ПХТ из 18 случаев в 13 МОБ в ПК не обнаружена (0,003%);

у 4 пациентов она десятикратно превышала предыдущий уровень и в среднем составляла 0,049%; в 1 случае была еще на порядок выше – 4,96%. Через 3–16 мес. обследовано 9 пациентов при клинико-морфологической ремиссии. В 1 случае МОБ отсутствовала (0,0069%), в 8 составила 0,22%. Таким образом, у больных В-ХЛЛ/НХЛ при достигнутой клинико-морфологической ремиссии не исключено выявление остаточных опухолевых клеток в ПК.

2. Элиминации aberrантного клона из КМ на этапах лечения В-ХЛЛ/НХЛ. После 1–4 циклов ПХТ обследовано 10 человек: в 1-м случае не выявлено МОБ, у 3 больных она составляла 0,29%, еще в 3 случаях была на порядок выше – 2,59%, у остальных – 29%. После 6–8 циклов ПХТ обследованы 19 человек: в 11 случаях – полное отсутствие МОБ (0,003%), у 5 пациентов МОБ=0,29%, и у 3 – в среднем 5,58%. Через 3–16 мес. после лечения МОБ в КМ из 12 отсутствовала у 6 пациентов (0,0016%), в 5 случаях отмечен низкий уровень (0,11%), у 1 пациента выявлен рецидив заболевания с 10,3% клоном в КМ. Эффективность удаления опухолевых клеток из КМ была ниже, чем из ПК после 1–4 циклов ПХТ и по завершении лечения (6–8 циклов ПХТ) и повышалась в более отдаленные сроки.

Заключение. Мониторинг МОБ может и должен составить основу эффективного скрининга, оценки действенности лекарственных препаратов, стабильности ремиссии, раннего прогноза рецидива у пациентов с В-ХЛЛ/НХЛ. Необходимо учитывать, что элиминация опухолевых клеток из КМ занимает больше времени, чем из ПК. Активное внедрение этого подхода в практическую медицину актуально и своевременно.

Высокодозная химиотерапия с последующей аутоТГСК у больных с рецидивами и резистентными формами лимфомы Ходжкина в Иркутской области

М.В. Демченкова, Е.В. Зубкова, Д.Д. Мориков, Л.Е. Иванова, А.В. Шевчук, З.В. Дьяконенко, А.Л. Хороших, В.С. Шадов, А.Ю. Ефиркина

Место работы: ГБУЗ «Областной онкологический диспансер», Иркутск

e-mail: mdemchenkova@yandex.ru

Цель. Проанализировать результаты проводимой ВДХТ с аутоТГСК у больных с рецидивами и резистентными формами лимфомы Ходжкина в Иркутском областном онкологическом диспансере за 2-летний период (2016–2018).

Материалы и методы. Проведен анализ 11 историй болезни пациентов с РР ЛХ, госпитализированных в Иркутский онкологический диспансер с января 2016 г. по июнь 2018 г. Медиана возраста пациентов составила 34 года (от 22 до 46 лет). Распределение по полу было следующим: мужчин – 6, женщин – 5. Преобладали пациенты с распространенными стадиями заболевания: 8 – с III–IV стадией, у 3 больных регистрировалась II стадия ЛХ. Среднее количество циклов терапии 1-й линии – 15 (от 8 до 25 циклов). Все пациенты в качестве индукционной терапии получила ПХТ по схеме ABVD, BEACOPP, лучевая терапия проводилась 10 пациентам. **Результаты.** На момент проведения ВДХТ с последующей аутоТГСК 5 человек имели рецидив ЛХ (у 2 пациентов – ранний рецидив и у 3 – поздний), у 6 человек регистрировалась резистентность к проводимой терапии (первичная – у 2, вторичная – у 4). Медиана времени от момента диагностики ЛХ до проведения трансплантации составила 1 год (1 год – 10 лет 9 мес.). Все пациенты получили кондиционирование по прото-

колу BeEAM ($n=11$). Стволовые кроветворные клетки получали из костного мозга ($n=1$), периферической крови ($n=10$). Клеточность трансплантата в среднем составляла $7,99 \times 10^6$ /кг. В качестве ВДХТ проводились курсы терапии по программе DNAR, GemOx, ICE, ESHAP. После проведения ВДХТ полная ремиссия (ПР) была достигнута у 5 пациентов, частичная ремиссия (ЧР) – у 5, не получено ответа – у 1 больного. Смертность на «день 100» составила 0%. Оценка ответа по завершении терапии (ВДХТ аутоТГСК) проведена у 9 пациентов: полная ремиссия была достигнута у 6 (67%) больных, 3 пациента (33%) не имели ответа на терапию или прогрессировали. Все пациенты до настоящего времени живы.

Заключение. На сегодняшний день в лечении первично-рефрактерной формы ЛХ или при ее рецидивах наиболее эффективна ВДХТ с поддержкой ауто-ТГСК. Значительно лучшие результаты имеют пациенты, ответившие на ПХТ II линии и имеющие ПР или ЧР на момент проведения ВДХТ. Количество линий стандартнодозовой терапии до ВДХТ, а также время от момента диагностики ЛХ до проведения трансплантации являются значимыми факторами прогноза эффективности терапии. При выявлении рецидива или диагностировании рефрактерности/резистентности ЛХ при проведении инициальной терапии пациент должен быть рассмотрен как кандидат на проведение сальваж-терапии по схемам ПХТ II линии и дальнейшей ВДХТ с ауто-ТГСК.

Особенности мутационного статуса генов иммунного ответа при диффузной В-крупноклеточной лимфоме

Е.Л. Назарова, С.В. Самарина, Э.Е. Сухорукова, И.Н. Данилова, В.И. Шардаков, Н.В. Минаева

Место работы: ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального медико-биологического агентства», Киров
e-mail: nazarova@niigpk.ru

Цель. Оценить роль полиморфного статуса генов иммунного ответа в развитии ДВККЛ.

Материалы и методы. Обследованы 30 пациентов с ДВККЛ и 30 – без онкогематологических заболеваний, сопоставимых с больными по гендерным и возрастным характеристикам (медиана возраста – 59,5 и 60 лет соответственно). В каждой группе 18 (60,0%) мужчин и 12 (40,0%) женщин. Генотипирование 20 полиморфных участков 14 генов иммунного ответа осуществляли методом полимеразной цепной реакции с аллель-специфичными праймерами.

Результаты. Выявлены различия в частоте распределения аллелей и гаплотипов генов TLR9 (A2848G) и TLR4 (Arg299Gln) в группах пациентов с ДВККЛ и здоровых лиц. Наличие в генотипе гена TLR9 аллеля «дикого» типа в гомо- и гетерозиготном состоянии повышало среднепопуляционный риск развития ДВККЛ почти в 6 раз ($OR=5,79$, $p=0,02$), мутантного аллеля гена TLR4 в гомо- и гетерозиготном состоянии – почти в 4 раза ($OR=3,75$, $p=0,03$). При сравнении полученных данных в зависимости от пола также были найдены статистически значимые различия в частоте обнаружения гаплотипов ряда генов иммунного ответа у больных и условно-здоровых мужчин. Они затрагивали гены TLR9 и IL4 (C-589T). Присутствие в гаплотипе гена TLR9 аллеля «дикого» типа в гомо- и гетерозиготном состоянии повышало риск развития данного заболевания почти в 31 раз ($OR=30,88$, $p=0,002$), наличие аллеля «дикого» типа в гомозиготном состоянии гена IL4 – в 5 раз ($OR=5,60$, $p=0,01$). У больных и условно здоро-

вых женщин различия касались мутационного статуса гена FCGR2A (His166Arg): обнаружение аллеля «дикого» типа превышало среднепопуляционный риск развития ДВККЛ в 6 раз ($OR=6,00$, $p=0,04$). Непосредственно у больных ДВККЛ обоого пола также найдены отличия в частоте распределения генотипов двух генов иммунного ответа. В группе мужчин – больных ДВККЛ присутствие гетерозигот гена TLR3 (Phe421Leu) повышало риск развития заболевания по сравнению с женщинами в 2 раза ($OR=2,00$, $p=0,02$), мутантных гомозигот – почти в 8 раз ($OR=7,76$, $p=0,02$). Наличие гомозигот «дикого» типа гена IL4 увеличивало шанс обнаружения ДВККЛ в группе мужчин в 8 раз чаще по сравнению с группой женщин ($OR=8,40$, $p=0,008$).

Заключение. Проведенные нами исследования мутационного статуса генов иммунного ответа при ДВККЛ носят пилотный характер. Выявлены различия в частоте распределения гаплотипов ряда генов иммунного ответа у больных ДВККЛ и у лиц, не имеющих онкогематологических заболеваний. Кроме того, обнаружены статистически значимые отличия мужчин от женщин – больных ДВККЛ, что необходимо учитывать при планировании исследований дизайна «случай – контроль». Дальнейшие исследования будут сконцентрированы на определении влияния найденных генетических особенностей на характер течения и эффективность лечения ДВККЛ.

Объем опухолевой профиликации в костном мозге при НХЛ/ХЛЛ отрицательно коррелирует с уровнем НК-клеток и CD8 Т-цитологических лимфоцитов

Е.Г. Кузьмина, Т.В. Константинова, Т.Ю. Мушкарина

Место работы: МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, Обнинск, Московская область

e-mail: kuzmina_e_g@mail.ru

Цель. В настоящем исследовании оценена состоятельность противоопухолевого иммунного надзора по сопоставлению уровня естественных (натуральных) киллеров, НК-клеток, и CD8 Т-цитотоксических лимфоцитов с объемом пролиферации опухолевых В-лимфоцитов в костном мозге (КМ) пациентов при неходжкинских лимфомах и В-хроническом лимфолейкозе, НХЛ/ХЛЛ.

Материалы и методы. Исследован КМ 356 первичных пациентов НХЛ/ХЛЛ до специфического лечения: 262 из них имели минимальные признаки проявления aberrантной пролиферации в костном мозге (1-я группа), 68 пациентов с умеренной клональной В-клеточной пролиферацией (2-я группа), 26 пациентов с высокой пролиферацией В-лимфоцитов (3-я группа). Определяли клеточность костного мозга, процент и абсолютное число лимфоцитов. Методом проточной цитофлуориметрии на приборе FACS Canto II оценивали процент aberrантных клональных В-лимфоцитов (CD20 CD5), НК-клеток (CD16 CD3-), Т-цитотоксических лимфоцитов (CD3 CD8).

Результаты. Относительное количество НК-клеток составило 15,6; 10,5 и 7,0% в 1-й, 2-й и 3-й группах соответственно. То есть повышение относительного количества aberrантных В-лимфоцитов в костном мозге коррелирует со снижением уровня НК-клеток. При повышении количества aberrантных В-клеток в костном мозге абсолютное число НК-клеток также возрастает, но не пропорционально приросту числа опухолевых клеток. Соотношение числа НК-клеток с числом опухолевых клеток (CD20 CD5) составило 12,1

в 1-й группе; 2,0 – во 2-й и 1,1 – в 3-й. Можно предположить, что для эффективного удаления aberrантных клеток из КМ численное соотношение NK-клеток с числом клональных лимфоцитов должно превышать число aberrантных лимфоцитов более чем на порядок.

Недостаточность реакций NK-клеток при элиминации опухолевых клеток дополняется активацией специфического противоопухолевого иммунитета. Так, низкая лимфоцитарная пролиферация опухолевых клеток в костном мозге (1-я группа) обеспечивается более высоким уровнем CD8 Т-лимфоцитов (29,1%). CD8 Т-лимфоциты, используя специфические механизмы, достаточно эффективно удаляют aberrантные клетки. Снижение количества CD8 Т-лимфоцитов (16,0%) отражает снижение уровня их компетенции и наблюдается уже при умеренной пролиферации В-клеток (2-я группа). Дальнейшее снижение уровня CD8 Т-лимфоцитов (4,7%) связано с активной высокой пролиферацией aberrантных В-лимфоцитов (3-я группа).

Заключение. Полученные результаты снижения уровня NK-клеток и CD8 Т-лимфоцитов можно трактовать как ослабление иммунного контроля гомеостаза КМ эффекторными лимфоцитами. Вследствие этого создаются более благоприятные условия для накопления и размножения опухолевых клеток в КМ.

Анализ результатов мобилизации аутологических гемопоэтических стволовых клеток у пациентов с множественной миеломой

К.А. Ветошкин, Н.А. Зорина, Е.Н. Зотина, Н.В. Исаева, Н.В. Минаева, М.Н. Хоробрых, Ф.С. Шерстнев, С.В. Утемов
Место работы: ФГБУН «Кировский научно-исследовательский институт гематологии и переливания крови Федерального Медико-биологического агентства», Киров
e-mail: kostyavetoshkin@yandex.ru

Цель. Множественная миелома (ММ) – заболевание, на долю которого приходится около 10% всех случаев злокачественных опухолей системы крови. Благодаря внедрению в клиническую практику новых лекарственных препаратов, в том числе моноклональных антител, иммуномодуляторов и ингибиторов протеасом достигнут значительный прогресс в лечении пациентов с данным заболеванием. Тем не менее трансплантация аутологических гемопоэтических стволовых клеток (аутоТГСК) до сих пор остается востребованным лечебным подходом у больных ММ.

Результат аутоТГСК непосредственно зависит от цитостатического эффекта режима предтрансплантационной подготовки. Кроме того, немаловажным фактором остается и такой показатель, как сроки восстановления кроветворения в посттрансплантационный период, от которых зависит вероятность развития тяжелых инфекционных и геморрагических осложнений. Своевременное и стабильное приживление трансплантата создает оптимальные условия для начала консолидирующей и/или поддерживающей терапии.

Одним из принципиальных условий восстановления кроветворения является количество заготовленных CD34 клеток. Установлено, что оптимальное содержание в аутотрансплантате CD34 клеток составляет не менее 4×10^6 /кг массы тела реципиента. Минимальный уровень CD34 клеток, обеспечивающий восстановление кроветворения – $2,0$ – $2,5 \times 10^6$ /кг массы тела. Заготовка трансплантата – принципиальный этап подготовки к аутоТГСК, целью которого

является получение гемопоэтических стволовых клеток (ГСК) в количестве, достаточном для быстрого и надежного восстановления кроветворения после проведения режима кондиционирования. В этой связи нами проанализированы результаты аферезов гемопоэтических клеток-предшественников у больных множественной миеломой. Цель исследования: оценить эффективность мобилизации и заготовки ГСК у пациентов с ММ.

Материалы и методы. В исследование были включены пациенты гематологической клиники ФГБУН КНИИГиПК ФМБА России с установленным диагнозом ММ, имеющие показания к проведению аутоТГСК. Оценена эффективность мобилизации и заготовки ГСК у 52 пациентов, из них мужчин было 27, женщин – 25. Средний возраст больных на момент мобилизации и сбора ГСК составил $51,7 \pm 7,4$ лет, медиана – 53 года. Мобилизацию ГСК осуществляли путем назначения циклофосфана (4 г/м^2) и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (Г-КСФ) в дозе 5 мкг/кг день (подкожные инъекции).

Введение Г-КСФ начинали на 9–10 дни после назначения циклофосфана при количестве лейкоцитов в крови менее $1,0 \times 10^9/\text{л}$. Стимулирующий эффект препарата оценивали путем ежедневного контроля уровня лейкоцитов и CD34 клеток в периферической крови. Процедуру афереза ГСК начинали при количестве CD34 клеток более 10 в 1 мкл венозной крови пациента. Сбор гемопоэтических клеток-предшественников осуществляли при помощи сепараторов клеток крови «Spectra Optia». После каждой процедуры цитафереза (перед операцией криоконсервирования) подсчитывали общее количество ядросодержащих клеток, процентное и абсолютное содержание ГСК. Подсчет числа кроветворных клеток-предшественников осуществляли методом проточной цитометрии согласно протоколу ISHAGE по наличию экспрессии маркера CD34. Абсолютное количество CD34 клеток пересчитывали на массу тела реципиента (кг). Критериями удовлетворительного ответа на стимуляцию Г-КСФ считали получение аутологических клеток-предшественников гемопоэза в количестве 4 млн/кг и более.

Результаты. Удовлетворительный результат мобилизации гемопоэтических клеток-предшественников был получен у 47 (90,4%) пациентов. Результативность получения ГСК в указанной группе больных составила $4,8 \pm 4$ млн CD34 клеток (в пересчете на массу тела пациента) за 1 сеанс цитафереза. Количество процедур сбора ГСК, необходимое для получения полной трансплантационной дозы, варьировало от 2 до 4 сеансов (медиана – 3 сеанса лейкоцитафереза). У 5 (9,6%) больных результаты мобилизации и заготовки гемопоэтического материала оказались неудовлетворительными: в среднем, за одну процедуру афереза было заготовлено $0,8 \pm 0,4$ млн на кг клеток-предшественников гемопоэза, а для получения полной трансплантационной дозы потребовалось проведение от 3 до 5 сеансов цитафереза (медиана – 4). Установлено, что возраст, стадия заболевания, глубина ответа не влияли на количество CD34 клеток в заготовленном аутотрансплантате больных ММ.

Заключение. Мобилизация ГСК путем проведения курса высокодозного циклофосфана в сочетании с Г-КСФ является достаточно эффективным способом получения полной трансплантационной дозы гемопоэтических клеток-предшественников у пациентов с ММ.

Опыт применения брентуксимаба ведотина в терапии резистентной ALK-негативной системной анапластической крупноклеточной лимфомы

А.В. Кожемякина, И.Л. Образ, Н.Э. Мусаева, Е.В. Богомолова, И.Н. Титова, В.В. Ирбеткина, А.А. Модестов
Место работы: КГБУЗ «Красноярский краевой клинический онкологический диспансер им. А.И. Крыжановского», Красноярск
e-mail: sashulka_ko@mail.ru

Цель. Описать клиническое наблюдение по применению брентуксимаба ведотина (БВ) в терапии резистентной ALK-негативной сАККЛ.

Материалы и методы. Клиническое наблюдение.

Результаты. Пациент Б.В., 1988 г.р. в ноябре 2012 г. отметил увеличение паховых лимфоузлов с явлениями лимфостазов нижних конечностей и половых органов, изменения кожных покровов правой голени в виде гиперемии и зуда. По данным гистологического и иммуногистохимического (ИГХ) исследований диагностирован классический вариант Лимфомы Ходжкина, вариант нодулярного склероза, IINS тип. С декабря 2012 г. по апрель 2013 г. пациенту было проведено 5 циклов программной полихимиотерапии (ПХТ) по протоколу ABVD с достижением частичной ремиссии. С учетом сохраняющихся изменений кожи правой голени, проведена повторная биопсия кожного лоскута – данных за специфическое поражение кожи не выявлено. С сентября 2014 г. больной отмечает ухудшение в самочувствии: появляются участки изъязвления кожных покровов, прогрессирующая гиперемия, кожный зуд. По данным морфологии и ИГХ злокачественная опухоль неясного генеза, нельзя исключить рецидив лимфомы Ходжкина. Результаты гистологического исследования пересмотрены в референс-центре г. Москвы. Иммуноморфологическая картина с учетом пересмотра и проведения дополнительных иммуногистохимических реакций в отношении материала 2012 г., а также выполненного PCR-анализа характерна для анапластической крупноклеточной лимфомы ALK негативной с подтверждением Т-клеточного происхождения опухоли. С ноября 2014 по январь 2015 г. пациенту проводилась терапия интерферонами без эффекта, в январе 2015 г. больной переведен на комбинированную терапию: интерфероны метотрексат с достижением стабилизации процесса. С ноября 2015 г. – прогрессия заболевания в виде увеличения площади поражения кожи правой голени, гиперемии, изъязвлений с участками некроза, болевого синдрома. PUVA-терапия, терапия вориностатом (3 цикла) – без эффекта. С ноября 2016 г. проведено 3 курса ПХТ по схеме CHOP, терапия неэффективна. С паллиативной целью пациент получал терапию интерферонами метотрексат с использованием наркотических анальгетиков в виду выраженного болевого синдрома. С мая 2017 г. начата терапия брентуксимабом ведотином в монорежиме из расчета 1,8 мг/кг веса каждый 21 день. На фоне проводимой терапии БВ после 3 циклов отмечается существенная положительная динамика: исчезновение язв, узловых образований, уменьшение гиперемии, купирование болевого синдрома. После 6 циклов терапии эпителизация кожных покровов правой голени, пациент социализирован и вернулся к трудовой деятельности. Терапия БВ продолжается до настоящего времени (всего 15 циклов).

Заключение. Данный клинический случай демонстрирует трудности диагностики и терапии резистентной ALK-негативной сАККЛ. Применение новых таргетных агентов значительно расширяет возможности контроля над заболеванием в группе предлеченных больных с АККЛ и вселяет пациентам надежду на выздоровление.

ОНКОГЕНЕТИКА

Молекулярное тестирование увеальной меланомы

В.А. Яровая¹, А.А. Яровой¹, Б.Э. Малюгин¹, Л.В. Демидов³, Л.В. Чудакова², В.В. Назарова³, Е.Н. Коробов¹, А.Р. Зарецкий²
Место работы: ¹ФГАУ «МНТК «Микрохирургия глаза» им. акад. С.Н. Федорова» Минздрава России, Москва; ²ООО «Евроген Лаб», Москва; ³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
e-mail: verandreevna@gmail.com

Цель. Представить первый опыт сравнения цитогенетической и мутационной классификации УМ.

Материалы и методы. Риск развития метастазов при УМ индивидуален и зависит от ряда факторов. В последнее десятилетие особое значение придается молекулярным факторам прогноза. В настоящее время известно три классификации определения риска развития метастатической болезни: цитогенетическая, молекулярно-генетическая (мутационная) и экспрессионная.

На основании анализа молекулярных нарушений во всех трех классификациях выделяют четыре класса опухолей, которые ассоциированы с различным прогнозом: «хорошим», «средним», «плохим» и «очень плохим». Однако маркеры молекулярных классов известных классификаций существенно разнятся. Возникает вопрос необходимости сравнения прогностической ценности различных молекулярных классификаций УМ.

По данным литературы, сравнение цитогенетической и мутационной классификаций до настоящего времени не проводилось. **Материалы и методы.** Молекулярный анализ УМ выполнен у 113 пациентов при проведении органосохраняющего лечения у 69 пациентов и при энуклеации у 44. Для проведения ТИАБ впервые использовали модифицированные тонкостенные иглы для увеличения объема получаемого материала. После проведения морфологического исследования выполняли анализ амплификации региона 8q24.21 (MYC) и делеции региона 3p25.2 (PPARG), уровня экспрессии белка BAP1, а также исследовали мутации в генах GNAQ, GNA11, EIF1AX, SF3B1 и TERT в ДНК. Впоследствии результаты использовали для построения мутационной и цитогенетической классификации.

Результаты. Соотношение молекулярно-генетической и цитогенетической классификации было проанализировано на группе из 38 образцов. Совпадение молекулярно-генетического и цитогенетического профиля зафиксировано только в 8 случаях. Еще в 9 случаях цитогенетическая классификация «ухудшила» прогноз относительно молекулярно-генетической, в 3 случаях, наоборот, прогноз «ухудшила» молекулярно-генетическая классификация; наконец, оставшиеся 18 случаев по молекулярно-генетической классификации относятся к классу 0. Выявлено новое одновременное сочетание мутаций в гене EIF1AX с моносомией 3 (n=3) или с инактивацией гена BAP1 (n=2).

Заключение. Впервые продемонстрирована техническая выполнимость мультимаркерного лабораторного тестирования у пациентов с УМ, в том числе при проведении органосохраняющего лечения. Молекулярно-генетическая классификация коррелирует с цитогенетической лишь в 21%.

Использование метода таргетного высокопроизводительного секвенирования для определения соматических и герминальных мутаций в диагностике рака щитовидной железы

В.Д. Якушина¹, Т.Ф. Авдеева², Т.П. Казубская^{3,4}, Т.Т. Кондратьева^{3,4}, Л.В. Лернер⁴, А.В. Лавров^{1,5}

Место работы: ¹ФГБНУ «Медико-генетический научный центр», Москва; ²Московская городская клиническая больница им. В.М. Буянова, Москва; ³ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; ⁴ООО «Пре-Мед», Москва; ⁵ФГБОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

e-mails: alexandervlavlrov@gmail.com; info@pre-med.ru

Цель. Оценить диагностическую значимость определения соматических и герминальных мутаций методом таргетного высокопроизводительного секвенирования при раке щитовидной железы (РЩЖ).

Материалы и методы. Соматические и герминальные мутации, имеющие потенциальное диагностическое значение при РЩЖ, включая папиллярный, фолликулярный, низкодифференцированный, анапластический и медулярный, были отобраны в результате анализа литературы, данных проекта The Cancer Genome Atlas (TCGA) и базы данных COSMIC. Дизайн праймеров для определения отобранных мутаций методом таргетного высокопроизводительного секвенирования выполнен с помощью AmpliSeq Designer v5.4.1. Для определения изменений числа копий гена (CNV) добавлены 20 ампликонов на каждый участок CNV. Предварительная оценка диагностической чувствительности разработанной панели выполнена *in silico* с помощью портала cBioPortal на образцах папиллярного рака щитовидной железы из проекта TCGA (399 образцов) и низкодифференцированного и анапластического рака из проекта MSKCC (117 образцов). Тестирование панели на точковые мутации и CNV выполнено на клеточных линиях SW620, MCF, HT29, K562. Для оценки аналитической чувствительности метода выполнен анализ образцов ДНК нормальной ткани, содержащих ДНК SW620 в количестве 10, 5, 3%, 1, 0,5%. С помощью разработанной панели исследованы образцы нормальной ткани щитовидной железы (11 образцов) и РЩЖ (14 образцов папиллярного, 1 образец фолликулярного). Секвенирование выполнено на платформах Ion PGM™ и Ion S5™, точковые мутации определены с помощью инструмента Torrent Variant Caller Plugin, генные перестройки – с помощью специализированного инструмента Ion Reporter™ Software, CNVs – OncoCNV.

Результаты. Разработана таргетная панель для определения методом высокопроизводительного секвенирования соматических и герминальных мутаций, имеющих диагностическое значение при РЩЖ. Разработанная панель включает точковые мутации в 25 генах (более 450 мутаций), CNVs (22q-del, 9q21.3-q32 del, 1q gain) и генные перестройки (25 типов). Панель на точковые мутации и CNV состоит из 221 пары праймеров, длина ампликонов 125–375 п.н. Панель на генные перестройки состоит из 37 пар праймеров (включает также праймеры на экспрессию 12 генов).

Диагностическая чувствительность разработанной панели, оцененная *in silico* с использованием cBioPortal, составила 88% для папиллярного рака и 94% для низкодифференцированного и анапластического рака. Чувствительность, оцененная аналогичным способом *in silico* для доступных в настоящее время тестов определяющих мутации BRAF p. V600E, KRAS/NRAS/HRAS (замены в 12 и 61 кодонах), CCDC6-RET, NCOA4-RET, PAX-PPARG (при включении всех указанных мутаций) составила 77% случаев папиллярного РЩЖ и 72% случаев низкодифференцированного и анапластического РЩЖ. При этом частота мутации BRAF p. V600E не превышает 58% при папиллярном и 37% при низкодифференцированном и анапластическом РЩЖ. Это говорит о низкой диагностической и прогностической значимости тестов, ограниченных определением данной мутации.

С помощью разработанной панели в образцах клеточных линий определены таргетные варианты, соответствующие данным Cancer Cell Line Encyclopedia: APC p. Q1338* и KRAS p. G12V – в SW620; PIK3CA p. E545K – в MCF7. Минимальная доля мутантного аллеля, определяемая с помощью панели, составила 1–3%.

В образцах РЩЖ определены мутации в генах BRAF, KRAS и IDH1; генные перестройки PAX8-PPARG, ETV6-NTRK3, NCOA4-RET; CNVs 22q-del и 9q-del. Распространенность мутации BRAF p. V600E в исследованных образцах РЩЖ составила 33%, что также свидетельствует о недостаточной информативности диагностических тестов ограниченных данной мутацией.

Заключение. Существующие в настоящее время тесты, ограниченные мутациями BRAF p. V600E, KRAS/NRAS/HRAS (замены в 12 и 61 кодонах), CCDC6-RET, NCOA4-RET, PAX-PPARG имеют низкую диагностическую и прогностическую значимость. Разработана таргетная панель для определения точечных мутаций, вариаций копийности и генных перестроек при папиллярном, фолликулярном, анапластическом и медулярном раке ЩЖ методом высокопроизводительного секвенирования. Панель корректно идентифицирует патогенные варианты в образцах клеточных линий, аналитическая чувствительность соответствует 1–3%. Исследование соматических мутаций методом высокопроизводительного секвенирования позволяет повысить диагностическую значимость молекулярно-генетического тестирования узловых образований щитовидной железы.

Исследование выполняется за счет собственных финансовых средств Научно-клинического центра «ПреМед – европейские технологии» при грантовой финансовой поддержке ФГБУ «Фонд содействия развитию малых форм предприятий в научно-технической сфере» (№ 442ГС2/9119 с-1-09-1-Н2.7.0116 (2009), с-2–00181 (2015), СЗ–40846 (2018)). Исследование зарегистрировано в Государственной системе учета результатов интеллектуальной деятельности Росприд, рег. номер АААА-А18-118042090109-1.

Встречаемость мутации Q548X гена BLM у членов «раковых семей» Алтайского края

А.А. Иванов^{1,2}, А.М. Авдалян^{1,2}, Е.Э. Пупкова², А.Ф. Лазарев³, И.В. Вихлянов²

Место работы: ¹ФГБУ Алтайский филиал «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Барнаул; ²КГБУЗ «Алтайский онкологический диспансер», Барнаул; ³ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул

e-mail: Anatolij0199@yandex.ru

Цель. Оценка частоты мутации BLM Q548X у онкологических больных раком молочной железы, раком яичника и онкологически здоровых членов «раковых семей» в Алтайском крае.

Материалы и методы. В исследование включено 164 пациента. Из них первая группа – 131 женщина с раком молочной железы. Вторая группа – 24 пациентки с раком яичника. Третья группа – 9 онкологически здоровых на момент обследования членов «раковых семей». Статус мутаций в генах BRCA1, BRCA2, CHEK2, возраст и пол при проведении исследования не учитывался. Материалом для молекулярно-генетического исследования послужила кровь. ДНК из крови выделяли с помощью автоматической станции для выделения нуклеиновых кислот и белков QIAcube набором QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Германия). Наследуемую мутацию BLM с. 1642C>T

(Q548X) выявляли методом ПЦР в режиме реального времени набором реагентов ГенТест Онко BRCA1-BRCA2-CHEK2-BLM (Номотек, Россия).

Результаты. В первой группе, среди женщин с раком молочной железы, мутация обнаружена в 2 случаях. В результате встречаемость данной мутации у больных раком молочной железы составила 1,5%, что согласовывается с литературными данными. В группах пациентов с раком яичника и у членов «раковых семей» мутация не обнаружена.

Заключение. Таким образом, возможность современных исследований позволяет обеспечить генетический скрининг выявления мутантного статуса BLM для обнаружения наследственной предрасположенности к определенным злокачественным новообразованиям. Однако в связи с низкой частотой встречаемости носительства гетерозиготной мутации BLM в Алтайском крае вопрос о целесообразности включения данного исследования в диагностическую панель при наследственных формах РМЖ и других локализаций остается открытым.

Анализ полиморфизмов генов UGT1A1 и DPYD у пациентов с диагнозом «рак толстой кишки»

Н.Н. Тимошкина, О.А. Богомолова, И.А. Жузеленко, С.Н. Кабанов, Е.А. Калабанова, И.С. Миташок, Я.В. Светицкая

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

e-mail: timoshkinann@rnoi.ru

Цель. Персонализированный подход предполагает индивидуальный выбор лекарственных средств и их доз для каждого конкретного пациента, обеспечивая максимально эффективную и безопасную фармакотерапию. Цель исследования заключалась в оценке частоты полиморфизмов генов UGT1A1 и DPYD в сравнении с фиксируемой иринотекан- и 5-фторурацил-индуцированной токсичностью у пациентов с диагнозом рак толстой кишки.

Материалы и методы. Использовали венозную кровь 94 пациентов европеоидного типа (46 мужчин и 48 женщин; медиана возраста – 61 год). Методом пиросеквенирования идентифицировали аллели *6 и *28 UGT1A1, методом ПЦР-РВ – аллель *2A DPYD.

Результаты. Генотипирование 94 пациентов с онкопатологией толстой кишки не выявило мутации G735A в гене DPYD. Более того, расширение выборки до 245 человек за счет пациентов с диагнозом рак молочной железы, получавших 5-ФУ в схеме химиотерапии, также не позволил идентифицировать SNP G735A. Тем не менее развитие гастроинтестинальных токсических реакций, связанных с 5-ФУ, наблюдали в 24% случаев, гематологическая токсичность зафиксирована в 7% случаев. Частоты аллелей *6 (0,016) и *28 (0,346) гена UGT1A1, а также распределение частот генотипов по этим полиморфизмам не отличались от показателей, характерных для европейских популяций, но обнаружили значимые различия ($p < 0,05$) от опубликованных данных для Японии, Китая и отчасти Узбекистана (по аллелю *6). Развитие гематологических и негематологических токсических реакций было отмечено у 40% пациентов, получавших лечение иринотеканом. Билирубинемия II–IV степени ассоциировалась с генотипом *28/*28 UGT1A1. При этом наличие генотипа высокого риска (*6/*1, *28/*1, *28/*28 гена UGT1A1) достоверно коррелировало с развитием токсических эффектов химиотерапии ($p = 0,035$).

Заключение. Введение генотипирования полиморфизмов UGT1A1 в комплекс предварительного обследования целесообразно при планировании лечения иринотеканом. Отсутствие носителей аллеля *2A DPYD в выборке со значительной долей выраженных нежелательных токсических реакций на 5-фторурацил обуславливает необходимость включения новых полиморфизмов гена DPYD в фармакогенетическое тестирование пациентов, проживающих на Юге России.

Кластерный анализ транскрипционной активности раковых тестикулярных генов в культурах перевиваемых клеток

О.И. Кит, Д.С. Кутилин, А.А. Пушкин, Х.А. Могушкова, Д.И. Водолазжский

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

e-mail: dvodolazhsky@gmail.com

Цель. Для создания дендритно-клеточных вакцин используются перевиваемые линии клеток опухолевых клеток, обладающие определенным набором антигенных, присущих онко-трансформированным клеткам детерминант. Для того чтобы выбрать наиболее подходящую в качестве нагрузки для иммунизации клеточную линию, необходимо иметь эффективный механизм объективной комплексной оценки транскрипционной активности РТ-генов. Целью настоящего исследования была оценка дискриминирующих свойств различных кластерных групп РТ-генов в клеточных культурах. Схожесть или отличие транскрипционных профилей РТ-генов может служить адекватным тестом при отборе потенциальных кандидатов на роль антигенной нагрузки при создании дендритно-клеточных вакцин среди различных перевиваемых клеточных линий.

Материалы и методы. Для исследования относительной транскрипционной активности РТ-генов использовали перевиваемые адгезионные культуры опухолевых клеток человека: HT-29 (аденокарцинома кишки), PC-3 (аденокарцинома предстательной железы), HEP2 (карцинома шейки матки), A549 (карцинома легкого), HeLa CCL-2 (карцинома шейки матки), Mel1 и Mel2 (клетки меланомы человека). Методом RT2-qPCR проводили определение относительной экспрессии 17 генетических РТ-локусов: MAGEA1, MAGEA2, MAGEA3, MAGEB1, MAGEB2, GAGE-1, GAGE3, GAGE4, MAGEC1, MAGEA4, BAGE, XAGE3, NY-ESO1 v1, NY-ESO1 v2 (CTAG1B), SSX2, SYCP1, и PRAME1. Кластерный анализ экспрессии РТ-генов в клеточных линиях был проведен с использованием программы CFX Maestro™ Software ver 1.0.

Результаты. Кластерный анализ позволил выделить две группы генов дифференциально экспрессирующихся в клетках HeLa и PC-3: 1-й кластер – MAGEA1, GAGE4, ESO1, SSX2 и 2-й кластер – MAGEB1, MAGEB2, GAGE1, GAGE3, BAGE, MAGEA2, MAGEA3, MAGEA4, XAGE3 и SCP1. Для того чтобы полуколичественно проанализировать сходство различных перевиваемых культур с точки зрения относительной транскрипционной активности 17 исследованных нами РТ-локусов, мы построили кладограмму с использованием значений уровней транскрипционной активности этих локусов в 7 перевиваемых клеточных линиях человека: HT29, PC3, HeLa, A549, HEP2, MEI1 и MEL2. По интенсивности паттернов относительной транскрипционной активности клеточные линии сгруппировались в четко выраженные кластеры или группы: клетки линий меланомы (MEI1 и MEL2) проявили

наибольшее сходство между собой по сравнению со всеми клеточными линиями, что вполне ожидаемо. И та, и другая линии (ME1 и MEL2) были получены из опухолей меланомы кожи человека. Другой кластер схожести образовали клетки линий HT29, PC3 и A549. Клетки HEP2 образовали самостоятельную группу.

Заключение. Таким образом, панель из 17 использованных нами РТ-генов может быть использована для характеристики образцов клеточных культур для потенциальной оценки культур при их использовании в качестве антигенной нагрузки.

Профиль экспрессии сигнального каскада EGFR в модельных экспериментах на культуре клеток HeLa

А.А. Пушкин, Д.С. Потемкин, Н.Г. Васильченко

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

e-mail: anton.a.pushkin@gmail.com

Целью настоящего исследования было изучение влияния доксорубина (DXR) в модельных условиях (культура клеток HeLa) на транскрипционную активность генов сигнального пути EGFR (EGFR, GRB2, SOS1, KRAS, BRAF, MEK1, MAPK1, STAT1, PIK3CA, Akt, mTOR), а также на уровень экспрессии микроРНК (hsa-miR-92a-1, hsa-miR-7110-5p, hsa-miR-143, hsa-miR-126, hsa-miR-Let-7a, hsa-513a-5p, hsa-miR-26b-3p), регулирующих некоторые гены исследуемого сигнального пути.

Материалы и методы. Культивирование клеток HeLa CCL-2 проводили в среде RPMI-1640 (Биолот, Россия) с 10%-й фетальной телячьей сывороткой (Thermo Scientific hyclone, США) в присутствии гентамицина 50 мкг/мл (Биолот, Россия) в условиях контролируемого 5%-го CO₂ и 95%-й влажности при 37°C в мультигазовом инкубаторе CB 150 (Binder, Германия). При достижении 70%-го уровня покрытия клетками культуральной поверхности во всех флаконах заменялась питательная среда: в контрольных флаконах – на RPMI-1640; в опытной серии – на среду RPMI-1640, содержащую 2 или 4 мкг/мл доксорубина (DXR). Экспозиция составила 1, 5 и 24 часа.

По завершению инкубации клеточные линии снимали с подложки флакона путем трипсинизации, подсчитывали количество живых/мертвых клеток в камере Горяева с использованием 0,4%-го раствора красителя трипанового синего. Определение относительной экспрессии 11 генетических локусов и 7 микроРНК проводили с помощью метода RT-qPCR. Генетические локусы GAPDH и RNU6 использовали в качестве референсных для оценки относительной экспрессии соответственно генов и микроРНК. Статистический анализ выполняли с использованием прикладных пакетов программ Microsoft Excel 2016, STATISTICA 10.0 и IBM SPSS Statistics 19.0.

Результаты. Культивирование линии HeLa с доксорубином в течение 1 и 5 часов не привело к значительной смертности клеток (2–7% vs 1–3% в контроле). Различия стали значимыми после 24-часовой инкубации: 34 и 48% мертвых клеток в вариантах с доксорубином 2 и 4 мкг/мл соответственно, по сравнению с 5% мертвых клеток в контроле. Согласно результатам анализа экспрессии генов сигнального пути EGFR время культивирования достоверно ($p < 0,05$) влияет на изменение относительной экспрессии гена GRB2. Транскрипционная активность GRB2 повышается к 5 часам культивирования и постепенно снижается к 24 часам культивирования. После

обработки DXR достоверно ($p < 0,05$) понижает экспрессию протоонкогена PIK3CA. Кроме того, обнаружена тенденция ($p = 0,08$) влияния DXR на относительную экспрессию генов EGFR, MEK1 и Akt. Совокупность факторов время/доксорубин достоверно повышают экспрессию гена MEK1 ($p = 0,0001$). Исследование уровня микроРНК продемонстрировали статистически достоверную отрицательную корреляцию ($r = -0,648$ при $p < 0,05$) уровня микроРНК hsa-miR-143 с уровнем экспрессии EGFR, BRAF и Akt, а также обратно-пропорциональную корреляцию ($r = -0,581$ при $p < 0,05$) уровня микроРНК hsa-miR-126 и гена SOS1 в клетках HeLa, культивируемых с DXR. Прямо-пропорциональная ассоциация ($r = 0,577$ при $p < 0,05$) обнаружена между уровнем экспрессии микроРНК hsa-Let-7a и гена STAT1 в клетках HeLa, культивируемых с DXR.

Заключение. В модельном эксперименте доксорубин достоверно изменяет транскрипционную активность двух из 11 исследованных генов (MEK1 и PIK3CA). Отрицательная корреляционная зависимость была характерна для изменений экспрессии EGFR, BRAF, Akt генов и экспрессии hsa-miR-143 ($p < 0,05$); и позитивная корреляционная зависимость уровня hsa-let-7a и генной экспрессии STAT1. Согласно полученным данным совместное использование доксорубина с анти-MEK1 таргетным препаратом (AZD8330) и блокатором экспрессии hsa-let-7a должно привести к усилению цитотоксического эффекта на онкотрансформированные клетки шейки матки.

Особенности мутаций у пациентов с нейроэндокринными опухолями

А.З. Исянгулова¹, М.Г. Гордиев¹, Л.Х. Шигапова³, Е.И. Шагмарданова³, О.А. Гусев^{3,4}, А.Г. Никитин², Р.Ф. Еникеев¹, Р.Ш. Хасанов⁵

Место работы: ¹ГАУЗ «Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства Здравоохранения Республики Татарстан», Казань; ²Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства, Москва; ³ФГАОУ ВО КФУ, Казань; ⁴RIKEN, Япония; ⁵КГМА ФГБОУ ДПО РМАНПО, Казань

e-mail: a.isyangulova@rambler.ru

Актуальность. Нейроэндокринные опухоли (НЭО) на сегодня являются одними из самых малоизученных неоплазий. Высокий интерес к данной нозологии связан с увеличением заболеваемости, которая по мировым данным, может достигать 8 случаев на 100 тыс. населения. В то же время взаимосвязь между наследственными (генеративными) мутациями в генах системы репарации ДНК и НЭО на сегодня практически не изучена.

Цель. Провести анализ встречаемости мутации в генах системы репарации ДНК у пациентов с НЭО.

Материалы и методы. Было проанализировано 20 пациентов с диагнозом НЭО с отягощенным семейным онкологическим анамнезом, наблюдавшиеся в ГАУЗ РКОД МЗ РТ в 2018 г. Критерием включения был диагноз НЭО, ранний возраст манифестации (до 60 лет), наследственный анамнез у родственников 1-й, 2-й линии родства. ДНК из лейкоцитов периферической крови выделяли с помощью набора DNeasy Blood & Tissue Kit («Qiagen»).

Подготовка библиотек для секвенирования осуществлялась с помощью NimbleGen SepCapEZ Choice («Roche»). Секвенирование проводилось на приборе Illumina MiSeq («Illumina»).

Полученные данные аннотировались с помощью SnpEff (анализ всех транскриптов), ANNOVAR (анализ частот аллелей в ExAC, 1000G и ESP6500, алгоритмы проверки функциональной значимости SIFT, PolyPhen2, MutationTaster, FATMM, CADD, DANN, Eigen) и Alamut Batch (влияние на сплайсинг, базы данных dbSNP, ClinVar, HGMD Professional). Была создана диагностическая панель состоявшая из следующих генов: TP53, MLH1, MSH2, MSH6, PMS2, EPCAM, APC, MUTYH, CDKN2A, CDK4, ATM, KIT, PDGFRA, CDH1, CTNNA1, PRSS1, SPINK1, CFTR, BRCA1, BRCA2, FANCI, FANCL, PALB2, RAD51B, RAD51C, RAD54L, RAD51D, CHEK1, CHEK2, CDK4, CDK12, FANCI/BRIP1, PPP2R2A, BARD1, PARP1, NTHL1, POLE, POLD1/BMPR1A, SMAD4, MLH3, MSH6, PMS1, NBN, NF1, PPM1D, DICER1, PPM1D, RB1, HOXB13, BMPR1A, BLM, FANCA, FANCB, FANCC, FANCD2, FANCE, FANCF, FANCG, FANCM, RHBDF2, HRAS, BAP1, EGFRSDHB, SDHC, SDHD, SFTPA1, HER2, SLX4, BAP1, MRE11, FAM175, CtIP, H2AX, RPA, NTHL1 RPS20, BUB1, BUB3, LRP6, STK11, AKT1, ATR, BABAM1, BAP1, BMPR1A, CTNNA1, FAM175A, MRE11A, NBN, PMS2, POLD1, POLE, PRSS1, RAD50, RET, TP53BP1, VHL, XRCC2.

Результаты. У 10 (50%) пациентов были обнаружены патогенные и предположительно патогенные мутации в генах системы репарации ДНК. В группе с условно-патогенными вариантами были выявлены мутации в генах POLE, APC, FANCL, SLX4, CDH1, MSH2, наблюдавшиеся у 6 пациентов. Патогенные варианты наблюдались у 4 пациентов, в следующих генах: RAD51B, BRCA2, MLH3.

Заключение. Пациенты с НЭО, с отягощённым семейным онкологическим анамнезом могут иметь мутации в генах систем репарации ДНК, а также нуждаться в генетическом консультировании. Проведенное исследование показало высокую актуальность изучения наследственного генетического компонента в НЭО и проект будет продолжен на более многочисленной выборке пациентов.

СОПРОВОДИТЕЛЬНАЯ ТЕРАПИЯ И ОНКОПСИХОЛОГИЯ

Возможности медикаментозной профилактики антрациклиновой кардиотоксичности у пациентов с сердечной недостаточностью.

В.П. Павловец

Место работы: ООО «Клиника МАММЭ», Москва

e-mail: v-pavlov@mail.ru

Цель. Определение преимуществ терапии сакубитрилом/валсартаном в сравнении с кандесартаном у пациентов с имеющейся ХСН, получающих антрациклиновые антибиотики и/или таргетные препараты по поводу злокачественных новообразований молочной железы.

Материалы и методы. С июня 2017 по март 2018 г. в клинике «МАММЭ» (г. Краснодар) по поводу злокачественных новообразований было прооперировано 58 женщин, имевших ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка, средний возраст которых составлял 63 года. Все пациентки были рандомизированы в две группы, сопоставимые по демографическим и клиническим характеристикам.

В первую группу вошла 31 женщина, получавшая в рамках стандартной терапии ХСН кандесартан; пациенткам второй группы (n=27) назначался сакубитрил/валсартан. Всем жен-

щинам проводилось стандартное обследование: лабораторные исследования, электрокардиография, эхокардиография, суточное мониторирование электрокардиограммы, тест с 6-минутной ходьбой. На фоне проводимой химиотерапии в каждом случае выполнялись повторные инструментальные и лабораторные исследования.

Результаты. По данным эхокардиографии в динамике у пациенток первой группы частота снижения ФВ ЛЖ (на 10% и более) составляла 6,4%, у больных второй группы данный показатель составлял 0% (p=0,005). Частота значимого повышения уровня мозгового натриуретического пептида и тропонина I у пациенток первой группы оказалась выше (12,8 против 3,7%; p=0,0024).

При контрольном амбулаторном мониторинге электрокардиограммы у пациенток второй группы выявлялось статистически значимое снижение количества желудочковых экстрасистол, эпизодов желудочковой тахикардии и фибрилляции предсердий (p=0,0031).

Заключение. При лечении пациенток со злокачественными новообразованиями молочной железы и ХСН со сниженной фракцией выброса левого желудочка антрациклиновыми антибиотиками и/или таргетными препаратами сакубитрил/валсартан может являться более предпочтительным вариантом терапии, способствующим ограничению кардиотоксических эффектов

Влияние сопроводительной терапии препаратами из лекарственных растений на качество жизни у пациенток после комбинированного лечения местнораспространенного рака шейки матки

А.Ф. Лазарев^{1,2}, С.В. Корепанов¹, В.Д. Петрова¹, Е. П Дмитрина¹, Н.Д. Верякина³

Место работы: ¹Алтайский филиал ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Барнаул; ²ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул; ³КГБУЗ «Алтайский краевой онкологический диспансер», Барнаул
e-mail: valent_04@mail.ru

Цель. Изучить влияние на качество жизни сопроводительной терапии препаратами из лекарственных растений у пациенток после комбинированного лечения местнораспространенного рака шейки матки.

Материал и методы. Проведено рандомизированное клиническое исследование: основная группа – 350 пациенток с местнораспространенным раком шейки матки, получили стандартное специальное лечение на фоне терапии препаратами из лекарственных растений (оригинальный запатентованный метод), и группа сравнения – 402 пациентки, без данной терапии.

Изучены показатели качества жизни, отражающие оценку трудового и социального статуса в динамике: до, по завершению, спустя 3 месяца, 1, 3 и 5 лет после специального лечения. Проведен анализ самооценки пациенток по разработанному нами опроснику. Различия считались достоверными при p<0,05.

Результаты. На протяжении 6 месяцев после лечения статистически значимых различий между показателями качества жизни в обеих группах не отмечали (p>0,05). После 6 месяцев и далее показатели качества жизни в основной группе имели положительную динамику, в группе сравнения – отрицательную и были статистически значимо ниже, чем в основной группе на всех изучаемых этапах (p<0,05).

Так, при оценке показателя наличия ощущения счастья («чувствовали себя счастливыми») по завершению специального лечения 267 пациенток основной группы и 305 группы сравнения считали себя счастливыми, что составило соответственно $76,3 \pm 2,3$ и $75,9 \pm 2,1\%$ ($p > 0,05$). Через 3 месяца различия показателя в группах были статистически незначимы: в основной группе – $84,1 \pm 1,9\%$; в группе сравнения – $81,8 \pm 1,9\%$ ($p > 0,05$). Спустя полгода, напротив, показатели имели статистически значимые отличия: в основной группе – $92,3 \pm 1,4\%$ против $82,1 \pm 1,9\%$ в группе сравнения ($p < 0,05$). Через 1 год после лечения данный показатель в основной группе составил $95,6 \pm 1,1\%$; через 3 года – $97,3 \pm 1,0\%$ и по истечении 5 лет – $98,2 \pm 0,9\%$. В группе сравнения через 6 месяцев после лечения и далее удельный вес пациенток, считавших себя счастливыми, напротив, имел отрицательную динамику и был статистически значимо ниже, чем в основной группе. Через 6 месяцев – $82,1 \pm 1,9\%$; через 1 год – $65,7 \pm 2,5\%$; спустя 3 года – $63,0 \pm 2,9\%$ и по истечении 5 лет – $62,6 \pm 2,5\%$.

Заключение. Исследование показало положительное влияние сопроводительной терапии препаратами из лекарственных растений на качество жизни у пациенток после комбинированного лечения местнораспространенного рака шейки матки.

Поддерживающая терапия периоперационного периода у онкологических пациентов

Е. И. Дрогоморецкая, Э. Э. Топузов, В. К. Балашов, Е. А. Ерохина, А. Н. Бобраков, А. Н. Круглов, А. Н. Зотеев, О. Н. Терентьева, С. Н. Джанбулатов, А. М. Зайцева, Ю. В. Сухарева
Место работы: ГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова Минздрава России, Санкт-Петербург
e-mail: drogomir@yandex.ru

Цель. Оценка изменения парадигмы поддерживающей терапии периоперационного периода в абдоминальной онкологии за последнее десятилетие.

Материалы и методы. Проанализированы собственные материалы по результатам лечения 225 пациентов, оперированных по поводу рака органов брюшной полости и данные литературы.

Результаты. Поддерживающая терапия периоперационного периода должна решать следующие задачи: «стандартные», с учетом особенностей операции и характера хирургических осложнений: коррекция анемии – хронической и острой, связанной с кровопотерей; лечение тошноты и рвоты в зависимости от этиологии (химиопрепараты, парез кишечника); коррекция синдрома анорексии, кахексии и слабости с учетом Fast Track хирургии и агрессивной нутритивной поддержки; соблюдение баланса между профилактикой и лечением тромбозомболических осложнений и послеоперационных кровотечений; лечение острого болевого синдрома; профилактика и лечение инфекционных осложнений, коррекция последствий кардиоваскулярной токсичности, осложнений атеросклероза. Специфические задачи, связанные с операцией: подготовка ЖКТ – отказ от голодания, механической очистки кишечника и др.; выбор вида инфузионной терапии в соответствии с современными представлениями (British Consensus Guidelines on Intravenous Fluid Therapy for Adult Surgical Patients 2011 и Intravascular volume therapy in adults 2016), с учетом фазы периоперационного периода, характера операции и потребностей пациента – рестриктивная тактика ИТ в сравнении с либеральной (например, необходимо учитывать, что положительный баланс жидкости выше $1\,100$ мл/24 ч связан со смертностью у больных раком), отказ от крахмалов

и NaCl с целью восполнения объема; коррекция последствий поражения печени вследствие истинной гепатотоксичности, билиарной гипертензии, воздействия механических и физических факторов (резекция, РЧА, криодеструкция, эмболизация) и замещения паренхимы метастазами.

К видам лекарственного поражения печени относятся острые транзиторные нарушения, гепатит, стеатоз, стеатогепатит, синдром синусоидальной обструкции, тромбоз портальной вены, жировая дистрофия; дегенеративно-воспалительные явления – гепатиты; некротические изменения с исходом в фиброз и цирроз. Необходимо учитывать дополнительные факторы: технические особенности операции («ятрогении»); необходимость катетеризации центральной вены из-за «химических» тромбофлебитов; риски патологических переломов; нефротоксичность предыдущего противоопухолевого лечения и другие.

Заключение. Поддерживающая терапия периоперационного периода имеет свои принципиальные особенности, от которых зависит дальнейшая тактика противоопухолевого лечения.

Адаптационные, психоэмоциональные и гормональные особенности больных раком легкого

Г. В. Жукова, А. И. Шихлярова, Е. А. Ширнина, Т. А. Бартенева, М. И. Брагина

Место работы: ФГБУ РНИОИ Минздрава России, Ростов-на-Дону

e-mail: shchelalex@yandex.ru

Целью исследования являлось изучение психического, адаптационного и гормонального статуса больных раком легкого с различной распространенностью процесса.

Материалы и методы. Были обследованы 28 больных раком легкого (средний возраст – 59 ± 2 лет), которые были разделены на 3 группы в зависимости от верифицированного диагноза. В группу 1 вошли пациенты с нерезектабельными опухолями легких, получавшие консервативное противоопухолевое лечение. Группы 2 и 3 состояли из больных с резектабельными опухолями, проходивших хирургическое и адъювантное лечение.

У пациентов группы 2 были выявлены метастазы, а у больных группы 3 с резектабельным раком легкого метастазов выявлено не было. Характер и напряженность адаптационных реакций (АР) определялись по показателям лейкоцитарной формулы крови с учетом общего содержания лейкоцитов. Количественную характеристику АР в баллах определяли с помощью компьютерной программы «Антистресс».

При изучении психического статуса больных оценивали уровень личностной (ЛТ) и ситуативной тревожности (СТ) по тесту Спилберга – Ханина, проводили дифференциальную диагностику депрессивных состояний по тесту Зунга, а также определяли тип отношения к болезни, используя методику ЛОБИ. Указанные обследования были произведены у больных при их поступлении в стационар и по окончании лечения.

Гормональные исследования проводили электрохемилюминесцентным методом, определяя уровень тиреоидных гормонов, АКТГ и кортизола в сыворотке крови до операции, на первые и десятые сутки после оперативного вмешательства. При статистической обработке результатов исследований использовали t-критерий Стьюдента, критерий Вилкоксона – Манна – Уитни, пакет программ Statistica 8.

Результаты. Отмечены связь между характеристиками АР и распространенностью процесса, снижение содержания АКТГ, повышенный уровень кортизола и тироксина. Психический статус характеризовался доминированием эйфорической реакции на болезнь и отсутствием депрессии. У больных с резектабельными опухолями без выявленных метастазов с эйфорической реакцией были отмечены максимальные балльные оценки АР при более высоком содержании тироксина, чем у пациентов с метастазами и низким адаптационным статусом, демонстрировавших ипохондрический тип реагирования.

Заключение. Показана связь АР больных раком легкого с распространенностью процесса. Предполагается вовлеченность тироксина в формирование психоэмоциональных состояний у исследованных пациентов. Сочетание эйфорической реакции с максимальными балльными оценками АР у больных раком легкого без выявленных метастазов указывает на существование психофизиологического механизма сдерживания развития опухолей.

Особенности поражения печени при проведении противоопухолевого лечения

Е. И. Дрогомирецкая, В. К. Балашов, М. А. Бобраков, Е. А. Ерохина, А. Н. Круглов, Н. С. Бойко, А. М. Зайцева, И. Е. Свиридов, Ю. В. Сухарева, О. А. Терентьева

Место работы: ГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» Минздрава России, Санкт-Петербург
e-mail: drogomir@yandex.ru

Цель. Оценка характера поражения печени, возникающего при проведении противоопухолевого лечения у пациентов, страдающих раком органов брюшной полости и оценка эффективности гепатопротекторной терапии.

Материалы и методы. Исследование выполнено в клинике госпитальной хирургии им. В. А. Оппеля. Включено 127 онкологических пациентов, последовательно поступивших в клинику за период с 2008 по 2018 г. Все старше 18 лет, женщин – 69, мужчин – 58, аденокарцинома ЖКТ III ст. – у 44 и IV ст. – у 83; 183 операции на органах ЖКТ, из них 65 – на печени, 32% этапных. Состав химиотерапии: препараты платины, фторпиримидины, в различных режимах, не менее 3 месяцев.

Результаты. Выявлены основные факторы риска возникновения лекарственного поражения печени: особенности действия противоопухолевого средства – в 100%; измененное исходное состояние паренхимы печени (стеатоз, гепатиты, цирроз и нодулярная гиперплазия, метастазы) – у 98 пациентов; исходные патологические изменения в протоковой системе (холангиты, стриктуры желчных протоков, холелитиаз) – у 18; тромбозы и эмболии в портальной системе и печеночных венах и артериях – у 23; системные заболевания и состояния – у 41.

Выявлены факторы риска, имеющие косвенное значение: женский пол, возраст старше 40 лет, хронические экзогенные интоксикации, сопутствующая и предшествующая гепатотоксичная терапия, курсовая доза ХТ, измененный трофологический статус. Выявлено: прямое токсическое повреждение паренхимы (истинная гепатотоксичность) – 52 пациента; поражение печени при билиарной гипертензии на фоне ХТ – 19; клинически значимое прямое повреждение паренхимы печени при механических и физических воздействиях – 25; клинически значимое замещение паренхимы печени опухолевой тканью – 29; обострение фонового поражения

печени – 18. Развилось: острые транзиторные нарушения работы печени – у 85 пациентов; острое поражение (гепатит, стеатоз, стеатогепатит) – у 23; вено-окклюзионная болезнь – у 6; хронизация процесса (жировая дистрофия, дегенеративно-воспалительные явления, некроз) – у 11.

В качестве препаратов для профилактики и лечения поражения печени предпочтение отдавали инфузионным формам, содержащим метионин и его производные (гептрал, ремаксол), в комбинации с янтарной кислотой (реамберин, цитофлавин) – у 107 пациентов.

Заключение. Включение в состав терапии сопровождения цитопротекторных инфузионных препаратов статистически и клинически значимо увеличило латентный период, предшествующий формированию реакций гепатотоксичности и позволило сохранить разовые и курсовые дозы химиопрепаратов у 83 пациентов.

МОРФОЛОГИЯ ОПУХОЛЕЙ

Молекулярные типы папиллярного рака щитовидной железы по данным иммуноэкспрессии Ki-67 и HSP70

А. А. Иванов^{1, 2}, А. М. Авдалян^{1, 2}, А. Ф. Лазарев³, И. В. Вихлянов²

Место работы: ¹ФГБУ Алтайский филиал «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Барнаул; ²КГБУЗ «Алтайский онкологический диспансер», Барнаул; ³ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России, Барнаул
e-mail: Anatolij0199@yandex.ru

Целью нашей работы стало определение возможности стратификации пациентов с папиллярным раком щитовидной железы (ПРЩЖ) на молекулярные типы в зависимости от иммуноэкспрессии Ki-67 и HSP70.

Материалы и методы. В работу включено 89 больных ПРЩЖ с известным прогнозом за период 2005–2017 гг. Операционный материал проводили и окрашивали по стандартным методикам. Далее выполняли иммуногистохимическое (ИГХ) исследование с антителами Ki-67 (клон MIB1, «DAKO») и HSP70 (W27 «Diagnostic BioSystems»). Прогноз оценивали кумулятивным способом Каплан – Мейера. Для статистической обработки данных использовали программу Statistica 10.

Результаты. Уровень пролиферативной активности по данным индекса Ki-67 был с относительно высоким разбросом, а средняя величина экспрессии Ki-67 составила $6,3 \pm 0,9\%$. Белок HSP70 имел следующие локализации в клетке: цитоплазматическую, ядерную, ядрышковую, ядерно-ядрышковую, смешанную. Анализ прогностической значимости ядерной транслокации белка HSP70 в клетке выявил высокую корреляцию: $r = -0,53$, $p < 0,05$. Индекс Ki-67 был так же взаимосвязан с прогнозом: $r = 0,42$, $p = 0,006$. Различные варианты ПРЩЖ в зависимости от уровня экспрессии Ki-67 в сочетании с видом локализации HSP70 в клетке позволили выделить 3 молекулярных типа ПРЩЖ. В I тип были включены образцы с цитоплазматической локализацией HSP70 и Ki-67 $< 6,3\%$, с смешанной локализацией HSP70 и Ki-67 $< 6,3\%$, с цитоплазматической локализацией HSP70 и Ki-67 $> 6,3\%$. II тип составили опухоли с смешанной локализацией HSP70 и Ki-67 $> 6,3\%$, с ядерной локализацией HSP70 и Ki-67 $< 6,3\%$. В III тип входили случаи с ядерной локализацией HSP70 и Ki-67 $> 6,3\%$. В I типе 10-летняя выживаемость составила

89,6±3,5%, во II типе 10-летняя выживаемость составила 45±14,5% и в группе III типа ни один пациент не пережил отметку в 6 лет ($\chi^2=33,7$; $p<0,05$).

Заключение. Таким образом, нами показано, что существует возможность дополнения известных систем прогноза ПРШЖ таких как TNM, AGES (возраст, степень дифференцировки, экстрапериоидное распространение и размер опухоли), AMES (возраст, метастазы, экстрапериоидное распространение и размер опухоли) и MACIS (метастазы, возраст, радикальность хирургического вмешательства, инвазивные свойства и размер опухоли) ИГХ параметрами: Ki-67 и HSP70 с возможностью формирования групп по типу молекулярной формы опухоли. Данный подход может существенно перераспределить группы диспансеризации и лечения пациентов и, как следствие, снизить риски рецидива и осложнений после проведенной терапии.

Сопоставление активности пролиферации и экспрессии p53 в ткани эндометриоидных карцином эндометрия с мутациями гена POLE и признаками нарушения репарации ошибочно спаренных нуклеотидов

А.О. Иванцов, М.А. Клецёв, А.Г. Иевлева, А.Р. Венина, Е.Н. Имянитов, Л.М. Берштейн

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург
e-mail: shurikiv@mail.ru

Цель. Рак тела матки является гетерогенным заболеванием с существенным разнообразием молекулярного портрета опухоли. По некоторым данным, POLE-ассоциированные карциномы опухоли характеризуются хорошими показателями выживаемости, в частности безрецидивной. Утрата функции белков репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (MLH1, MSH2, MSH6, PMS2) может приводить к накоплению мутаций и микросателлитной нестабильности. Поиск больных с подобными молекулярными повреждениями несомненно важен, так как их своевременное выявление может послужить основанием для индивидуализации лечения и оптимизации его исходов.

Цель. Сравнение пролиферативной активности (Ki-67) и экспрессии P53 в группах эндометриоидных карцином эндометрия (КТМ) с мутациями гена POLE и нарушением репарации ошибочно спаренных нуклеотидов.

Материалы и методы. В ретроспективное исследование включены 10 больных эндометриоидной КТМ с мутацией гена POLE (в 8 случаях POLEex9 p. P286R, в 2 случаях – POLEex13 p. V411L (с. 1231G>T)) (возраст: медиана 55 лет, варьирует от 45 до 63 лет) и 71 больная КТМ с нарушением репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (DNA mismatch repair (MMR)) (возраст: медиана 62 года, варьирует от 40 до 83 лет). Все больные проходили хирургическое лечение (пангистерэктомия) в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова в 2015–2017 гг. При пересмотре препаратов подтвержден гистологический тип опухоли: эндометриоидная карцинома; оценка молекулярного статуса новообразований (поиск мутаций POLE) производилась параллельно с ИГХ-анализом. Выполнено иммуногистохимическое исследование Ki-67 (клон: SP6, разведение: 1:50, производитель: DBS) в опухолевых образцах в соответствии со стандартным протоколом. Осуществлен также поиск положительного ядерного окрашивания с целью оценки экспрессии P53 (клон: DO7, разведение: 1:50, производитель DAKO); в качестве критерия положительной экс-

прессии использовали при подсчете 500 опухолевых клеток окрашивание ядер более чем в 75% клеток.

Результаты. Статистически достоверных отличий пролиферативной активности (Ki-67) в группе КТМ с мутацией POLE и группе КТМ с нарушением репарации ошибочно спаренных нуклеотидов не выявлено, соответственно, 46,5% (5–64%) против 43% (6–88%), $p=1,000$, тест Манн-Уитни). В то же время важно отметить, что больные КТМ с мутацией POLE были существенно моложе больных КТМ с нарушением репарации ошибочно спаренных нуклеотидов (55 лет против 62 лет, $p=0,011$, тест Манн-Уитни) и отличались меньшим индексом массы тела, что следует учитывать при последующей оценке отдаленных результатов. Случаев положительной экспрессии P53 по избранному критерию в обеих группах выявлено не было.

Заключение. Проллиферативная активность (Ki-67) КТМ с мутацией POLE и КТМ с нарушением репарации ошибочно спаренных нуклеотидов статистически достоверно не различается. Положительная ядерная сверхэкспрессия P53 отсутствует во всех исследуемых образцах. В целом это характеризует определенное сходство биологического потенциала эндометриоидных карцином с изучавшимися молекулярными профилями и не дает возможности использовать данные иммуногистохимические маркеры для дифференциально-диагностической оценки больных КТМ с мутациями POLE и MMR-D.

Благодарность: грант РФФИ 18-015-00026.

ДЕТСКАЯ ОНКОЛОГИЯ

Центральные катетеры, вводимые через периферическую вену при лечении детей с онкологическими заболеваниями

М.Ю. Рыков

Место работы: НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Семеновский Университет), Москва

e-mail: wordex2006@rambler.ru

Цель. Обоснование целесообразности применения центральных катетеров, вводимых через периферическую вену, при лечении детей с онкологическими заболеваниями.

Материалы и методы. В анализ вошли 156 пациентов в возрасте от 3 мес. до 17 лет (средний возраст 11,2 года) с различными онкологическими заболеваниями, которым в 2015–2018 гг. были установлены 156 ЦКВП. Все установки осуществлялись с применением УЗ-навигации. При этом для определения положения дистального конца ЦКВП и его положения в венозном русле у 151 (96,8%) пациентов использовались внешние анатомические ориентиры, у 5 (3,2%) – интраоперационная ретгеноскопия.

Результаты. Наибольшая продолжительность эксплуатации – 1,3 года, наименьшая – 1,5 мес., средняя – 6,3 мес. Среди технических трудностей при установке наиболее часто отмечались случаи миграции дистального конца катетера во внутреннюю яремную вену против тока крови – 32 (20,5%) пациента. У 5 (3,2%) пациентов катетеризировать вены верхних конечностей не удалось. Среди осложнений эксплуатации наиболее часто были отмечены тромбозы ЦКВП – 26 (16,7%) случаев. Тромбоз вен был отмечен в 16 (10,3%) случаях. Катетер-ассоциированных инфекций кровотока отмечено

не было. Удаления ЦКПВ, связанные с осложнениями эксплуатации, были выполнены у 19 (12,2%) пациентов, которым в дальнейшем были имплантированы венозные порты.

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

Значимость определения уровня МОБ как основного инструмента стратификации у детей, больных острым лимфобластным лейкозом

М.А. Шервашидзе, Н.А. Батманова, А.В. Попа, Б.В. Курдюков, Г.Л. Менткевич, И.Н. Серебрякова, Н.Н. Тупицин, Л.Ю. Гривцова, О.А. Безнос

Место работы: ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: macaviti@rambler.ru

Цель. В настоящее время достигнуты высокие показатели выживаемости у детей с ОЛЛ. Тем не менее существует группа пациентов с развившимся рецидивом заболевания, причины которого пока не изучены в достаточной мере. Именно поэтому ведется поиск новых оптимальных показателей для мониторинга состояния опухолевых клеток. Согласно многим исследованиям, МОБ является одним из важных элементов ответа на лечение и может быть основой для коррекции терапии. Целью нашего исследования является оценка значимости МОБ как основного инструмента для стратификации больных.

Материалы и методы. С 2010 по 2017 г. в протокол ALL IC BFM 2009 был внесен 91 больной с ОЛЛ из предшественников В-клеток. Средний возраст – 5,2 года (от 1 до 16), мальчиков – 37, девочек – 54. Диагноз был поставлен стандартным морфологическим анализом и иммунофенотипированием проточной цитометрией. У 81 пациента был иммунофенотип «common» В2, у 4 – В3 и у 6 больных – В1. Определение начальной группы риска основывалось на возрасте больного, инициальном лейкоцитозе и наличии генетической аномалии. Соответственно, в стандартную группу риска вошли 24 пациента (SR), 28 – в группу промежуточного риска (IR) и 4 – в высокий риск (HR). Оценка МОБ проводилась на 15 день индукционной терапии. Для определения МОБ в нашем исследовании использовали 4- и 8-цветную проточную цитометрию.

Результаты. На 15 день терапии уровень МОБ <0,1%, был обнаружен у 41 (46,1%) пациентов, МОБ от 0,1 до 10% было у 38 (42,7%) пациентов и МОБ ≥10% – у 10 (11,2%). По данным морфологического исследования пунктата костного мозга, у 70 пациентов было <5% (M1), у 15 – от 5 до 25% (M2) и у 5 больных ≤25% бластов. Следовательно, основываясь на уровне МОБ, 8 пациентов из стандартной группы риска были переведены в группу риска промежуточных групп и 8 пациентов из промежуточной группы – в группу высокого риска. Пятилетняя бессобытийная выживаемость больных с уровнем МОБ <0,1% составила 85,9±7,8%, для МОБ от 0,1 до 10% – 83,1±7,1%, МОБ ≥10% – 78,8±13,4% (p=0,2). Стратификация по критериям риска ALL-BFM 2009 на 15-й день индукции привела к 5у-EFS 100% (n=20) для SR, 80,3±7,1% (n=54) – для IR и 76,0±1,23% (n=16) – для HR (p=0,16), а 5у-DFS составила 100% (n=20) для SR, 80,9±7% (n=54) для IR

и 84,4±10% (n=16) для HR. Благодаря стратификации, основанной на МОБ, мы смогли идентифицировать группу «действительно» стандартного риска, выживаемость которой достигла 100%. Все пациенты, которые были рестратифицированы в более высокую группу риска, достигли полной ремиссии и живут без рецидива.

Заключение. Исходя из результатов исследования, мы можем заключить, что использование МОБ в качестве основного инструмента стратификации позволило добиться улучшения выживаемости для пациентов стандартной группы риска.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОНКОЛОГИЯ

Рецепция половых стероидных гормонов в ткани папиллярного рака щитовидной железы, связь с экспрессией и содержанием транскрипционных факторов BRN-3α и TRIM16

Л.В. Спирина^{1,2}, С.Ю. Чижевская¹, И.В. Кондакова¹, Е.Л. Чойнзона^{1,2}

Место работы: ¹НИИ онкологии, Томский НИМЦ, Томск;

²Сибирский государственный медицинский университет, Томск

e-mail: spirinalv@mail.ru

Цель. Изучение экспрессии андрогеновых и эстрогеновых рецепторов при папиллярном раке щитовидной железы и в доброкачественной опухоли в ассоциации с экспрессией и содержанием ядерных факторов Brn-3α и TRIM16.

Материалы и методы. В исследование было включено 40 больных папиллярным раком щитовидной железы (7 мужчин, 33 женщины) в возрасте от 33 до 66 лет (средний возраст – 52,0±2,6 года) со стадией опухолевого процесса T1-4N0-2M0. Экспрессия AR, ERα и ERβ, а также TRIM16, Brn-3α была изучена с помощью ПЦР в режиме реального времени. Содержание белков определяли методом Вестерн блоттинг.

Результаты. В результате проведенного исследования выявлено, что в ткани папиллярного рака щитовидной железы происходило увеличение экспрессии AR и ERβ в 2,3 и 55,3 раза соответственно по сравнению с тканью доброкачественной опухоли. При этом экспрессия и содержание ядерного фактора Brn-3α, обладающего влиянием как на AR-, так и ER-рецепторы имели разнонаправленную динамику изменений. Так, в ткани рака количество его мРНК увеличивалось в 5 раз, а содержание его белка уменьшалось в 3,2 раза по сравнению с тканью доброкачественной опухоли. Такую же динамику имело изменение экспрессии ядерного фактора TRIM16, уровень его мРНК повышался в 7,5 раз, а содержание белка падало в 47,6 раза в тканях доброкачественных и злокачественных опухолях.

Заключение. Папиллярный рак щитовидной железы характеризуется повышенным уровнем экспрессии ERβ, AR, что связано с особенностями экспрессии и содержания ядерных факторов Brn-3α, TRIM16. Снижение содержания обоих факторов является доказательством данного факта и может иметь значение в дальнейшем прогрессировании заболевания. А антиэстрогенный эффект TRIM16 больше связан с ERβ, значение которого в развитии опухоли в настоящее время не выявлено.

Исследование слияния фосфолипидных мембран с плазматической мембраной клеток асцитной карциномы Эрлиха

О.М. Алексеева¹, Ю.А. Ким²

Место работы: ¹Институт биохимической физики им. Н.М. Эммануэля РАН, Москва; ²Институт биофизики клетки РАН, Пущино, Московская область
e-mail: olgavek@yandex.ru

Целью работы было выяснение способа внедрения соджимого липосом в трансформированные клетки животных при липосомальной доставке лекарственных веществ.

Материалы и методы. NaCl, KCl, кобальт, HEPES, среда ХЕНКСА для суспензии клеток, EGTA, АТФ (Sigma), лецитин соевый, холестерин, кальцеин (2,7-bis (Carboxymethyl) – amino) methyl fluorescein «Molecular probes» USA. Липосомы формировали из соевого лецитина и холестерина (2:1). Кальцеин заключали в липосомы при приготовлении липосом методом обратной фазы. Несвязавшийся удаляли гель-фильтрацией. Клетки асцитной карциномы Эрлиха (АКЭ) 107 кл/мл получали из асцитной жидкости у переливаемых мышей на 7-е сутки. Измерение кинетики интенсивности флуоресценции при взаимодействии меченых липосом с клетками АКЭ регистрировали на спектрофлуориметре Perkin-Elmer MPF-44B (USA) при 37 °C с перемешиванием. Меченые липосомы добавляли в среду инкубации: 100 mM KCl, 20 mM HEPES, pH 7,0, EGTA 2 mM. Затем вводили тушитель флуоресценции кальцеина – ионы кобальта. И после выхода кинетической кривой на плато добавляли суспензию клеток АКЭ. После измерения флуоресценции образец использовался для регистрации свечения клеток на лазерном конфокальном микроскопе LSM 510 NLO (Carl Zeiss). Обработка с помощью программы LSM 510 b Lucida Analyse 5.

Результаты. Спектральными методами обнаружено, что взаимодействие клеток АКЭ с липосомами, сформированными из нейтральных липидов и нагруженных флуоресцентным зондом – кальцеином, выражалось в виде быстрого роста интенсивности флуоресценции зонда с выходом на плато. Флуоресценция свободного зонда, вышедшего из липосом, эффективно тушилась ионами кобальта. При высокой концентрации зонда в липосомах свечение молекул концентрично затухало. При увеличении проницаемости липосом зонд выходит наружу, разбавляется средой инкубации, и интенсивность флуоресценции резко возрастает. Это может быть следствием слияния мембран. Наблюдаемое увеличение интенсивности флуоресценции зонда в присутствии клеток АКЭ может быть связано с частичным разрушением липосом. Они становятся проницаемы для зонда, происходит его выход кальцеина и его разбавление. Взаимодействие происходит вблизи клеточной поверхности, зонд может накапливаться в этой области и проникать в цитоплазму при нарушении целостности мембраны клеток. Но флуоресценция кальцеина, вышедшего из липосом, полностью тушится ионами кобальта. Лазерная конфокальная микроскопия клеток АКЭ после взаимодействия с липосомами с заключенными в них молекулами кальцеина показала, что все липосомы адсорбированы на клеточной поверхности. **Заключение.** Экспериментальное моделирование липосомальной доставки лекарственных веществ к трансформированным клеткам позволило получить спектральное и визуальное доказательство взаимодействия клеток АКЭ и липосом, содержащих кальцеин.

Дифференциальная оптическая визуализация опухолевой ткани и воспалительного очага с использованием апконвертирующих наночастиц

Н.В. Шолина^{1,4,5}, Д.А. Хоченков¹, П.А. Демина^{3,4}, А.Н. Генералова^{2,4}, В.В. Рочева⁴, А.В. Нечаев^{3,4}, Е.В. Хайдуков^{4,5}

Место работы: ¹ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; ²ФГБУН «Институт биоорганической химии им. академиков М.М. Шемякина и Ю.А. Овчинникова РАН», Москва; ³ФГОУ ВПО «Московский государственный университет тонких химических технологий им. М.В. Ломоносова», Москва; ⁴ФГБУ «ФНИЦ «Кристаллография и фотоника» РАН, Москва; ⁵ФГАОУ ВО Первый московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова Минздрава России, (Сеченовский Университет), Москва
e-mail: SholinaNV@gmail.com

Цель. В работе показаны перспективы применения наноразмерных апконвертирующих фосфоров в качестве маркера для контрастной оптической визуализации опухолевого и воспалительного очагов.

Материалы и методы. Фотолюминесцентные наночастицы (нанопосфороны) являются перспективным материалом для современной интервенционной диагностики. Такие наночастицы способны специфически маркировать целевую область и обеспечивать ее визуализацию. Наноразмерные апконвертирующие фосфоры (НАФ) являются классом люминесцентных наночастиц обладающих способностью к апконверсии – преобразованию низкоэнергетических фотонов в фотоны с более высокой энергией. НАФ представляют собой неорганические нанокристаллы (NaYF₄), легированные ионами лантаноидов.

Модификация поверхности НАФ биосовместимыми полимерными покрытиями позволяет снижать неспецифическое поглощение клетками и обеспечивает яркую и долговременную визуализацию маркированных структур в глубине биоткани. Длина волны возбуждения и фотолюминесценции НАФ попадает в «окно прозрачности биоткани», обеспечивая тканевую визуализацию до нескольких сантиметров. НАФ имеют химически активные функциональные группы на поверхности, что важно для адресной доставки лекарств, и их оптимальный размер (75±5 нм) определяет преобладающее накопление наночастиц в опухолевой ткани из-за морфологических особенностей ее сосудистой системы (EPR-эффект). Важно отметить, что одной из основных трудностей в адресной доставке наночастиц является недостаточное время их циркуляции в крови и значительное поглощение макрофагами, что уменьшает их накопление в опухоли.

Чтобы улучшить целенаправленную доставку и уменьшить неспецифическое поглощение макрофагами, мы модифицировали их поверхность гидрофильным биосовместимым покрытием на основе полиэтиленгликоля (ПЭГ), что увеличило время циркуляции в кровотоке от нескольких минут (в случае использования частиц без какого-либо покрытия) до 2 часов при использовании в случае с ПЭГ. Кроме того, это покрытие обеспечивают хорошую коллоидную стабильность и низкую неспецифическую адсорбцию белка, что позволяет более эффективно накапливать НАФ в целевых областях.

Чтобы визуализировать опухоль и воспалительный очаг с помощью частиц с полимерным покрытием, мы провели исследование на мышах C57Bl/6, несущих рак легкого Льюиса и воспаление, индуцированное имплантированной коллагеновой губкой. Для визуализации флуоресцентного сигнала использовалась эпилюминесцентная имиджинг-

вая система DVS-02, разработанная в Институте фотонных технологий РАН (Троицк, Москва). Частицы в концентрации 800 мкг/мл в физиологическом растворе вводили внутривенно животным в объеме 0,15 мл. Для изучения динамики накопления частиц в патологических очагах были получены серии эпифлуоресцентных изображений (каждый час в течение 12 ч., 1–5-й день исследования).

Результаты. Нами установлено, что НАФ, покрытые ПЭГ, способны циркулировать до 2 ч. в кровотоке мышей линии C57BL/6. Частицы эффективно накапливаются в перевитой мышам аденокарциноме Льюис и воспалительном очаге, индуцированном подкожно имплантированной коллагеновой губкой. Согласно полученным данным, увеличение фотолуминесцентного сигнала от опухоли начинается через 1 мин. с увеличением контраста по сравнению с окружающими тканями. В диапазоне 2–5 мин. наблюдается небольшое уменьшение сигнала от опухоли, которое, как предполагается, связано с перераспределением наночастиц с циркулирующей кровью. Через 5 мин. после введения НАФ сигнал растет в опухоли (из-за накопления и удержания циркулирующих НАФ), достигая максимума через 60 мин. после введения. Записанный сигнал фотолуминесценции поддерживали в течение 24 ч. после введения частиц. Через 24 ч. после внутривенного введения наночастиц регистрируется стабильный равномерный люминесцентный сигнал от опухоли и очага воспаления. При нормализации стенок сосудов в воспалительном очаге (3–4-й день) сигнал от НАФ существенно снижается, по отношению к опухоли. На 5-й день после введения НАФ воспалительный очаг не визуализируется, в отличие от опухоли. Широкие fenестры в сосудистой стенке и отсутствие лимфатического дренажа задерживают наночастицы в опухолевой ткани на длительное время, что позволяет дифференцировать ее от очага воспаления и нормальных тканей.

Заключение. Проведенные исследования показывают перспективы использования данного класса наночастиц, модифицированных ПЭГ, для четкого разграничения опухолевого и воспалительного очага. Эта методика может быть востребована для интраоперационной оценки границ хирургического вмешательства.

Сравнительное исследование упругих свойств патологически измененных тканей методом оптической когерентной эластографии

Е.В. Губарькова, А.А. Советский, Л.А. Матвеев, В.Ю. Зайцев, А.Л. Матвеев, Д.А. Воронцов, Л.Б. Тимофеева, Е.Б. Киселева, Н.П. Павлова, А.Ю. Воронцов, И.А. Кузнецова, Н.Д. Гладкова

Место работы: ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России; Институт прикладной физики РАН; Нижегородский областной клинический онкологический диспансер; Нижегородская областная клиническая больница им. Семашко, Нижний Новгород

e-mail: kgybarkova@mail.ru

Цель. Выявление особенностей изменений упругих свойств мягких биологических тканей при онкологических и деструктивных процессах методом оптической когерентной эластографии (ОКТ-эластографии).

Материалы и методы. Для исследования были использованы послеоперационные ex vivo образцы опухолевой ткани молочной железы (РМЖ) и пролапса ткани стенки влагалища человека. Все образцы были исследованы в течение 2 ч. после хирургического удаления. В исследовании использовалась

установка спектральной оптической когерентной томографии (ОКТ) (БиоМедТех, Нижний Новгород, Россия) с центральной длиной волны 1310 нм, мощностью излучения 20 мВт, поперечным пространственным разрешением ~15 мкм, разрешением по глубине ~10 мкм, глубиной сканирования ~1,5 мм и скоростью сканирования 20 000 А-сканов/сек с частотой получения В-сканов 40 кадров/сек. Система способна к кросс-поляризации для визуализации состояния компонента соединительной ткани и фазочувствительной ОКТ-эластографии для визуализации упругих свойств ткани.

Результаты. В результате исследования было показано, что метод ОКТ-эластографии, визуализируя особенности распределения упругих свойств опухолевой ткани молочной железы, позволяет дифференцировать различные морфологические/молекулярные подтипы РМЖ человека, выделяя подтипы опухоли с более неблагоприятным течением заболевания на основе особенностей пространственного распределения и преобладания высоких значений модуля упругости опухоли. В случае пролапса тазовых органов наблюдается противоположный эффект с повышением уровня деформации ткани и, соответственно, понижением модуля упругости, что морфологически обусловлено преобладанием дегенеративных изменений соединительнотканной стромы стенки влагалища.

Заключение. Методом ОКТ-эластографии на биологических тканях были продемонстрированы значительные различия не только в средних значениях упругости (уровне деформации), но и различия в типах упругих откликов для онкологических и дегенеративных состояний в ex vivo образцах ткани человека. Полученный результат может повысить диагностическую эффективность ОКТ-методов в выявлении РМЖ и патологий стенки влагалища и потенциально увеличить уровень окончательной оценки исследуемых поражений.

Динамическое исследование упругих свойств трижды негативного рака молочной железы при химиотерапии методом оптической когерентной эластографии

А.А. Плеханов¹, М.А. Сироткина¹, Е.Б. Киселева¹, А.А. Советский², Л.А. Матвеев², В.Ю. Зайцев², С.С. Кузнецов¹, Е.В. Губарькова¹, Н.Д. Гладкова¹

Место работы: ¹ФГБОУ ВО «ПИМУ» Минздрава России, Нижний Новгород; ²Институт прикладной физики РАН, Нижний Новгород

e-mail: kiseleva84@gmail.com

Цель. Изучение изменения упругих свойств ТНРМЖ в ответ на химиотерапию методом оптической когерентной эластографии.

Материалы и методы. Для моделирования ТНРМЖ 6–8-месячным мышам Balb/C на внешнюю поверхность ушной раковины была привита суспензия опухолевых клеток 4Т1 в дозе 2×10⁵ клеток. Исследование проводилось на 10 мышках, которые были в равном количестве разделены на 2 группы: контрольную и терапевтическую (с применением химиотерапии). Терапия производилась цитостатическим препаратом Цисплатин в/б в дозе 6 мг/кг 3 раза в неделю в течение двух недель, начиная со второго дня после прививки. Мониторинг лечения проводили с помощью скоростной мультимодальной ОКТ (ООО «Биомедтех», Нижний Новгород) с центральной длиной волны 1310 нм, мощностью излучения 20 мВт, поперечным пространственным разрешением ~1 мкм, разрешением по глубине ~10 мкм, глубиной скани-

рования ~1,5 мм и скоростью сканирования 20 000 А-сканов/сек с частотой получения В-сканов 40 кадров/сек. В каждой временной точке получали эластографические карты для мониторинга упругих свойств опухолевой ткани на разных сроках химиотерапии.

Результаты. У экспериментальных животных контрольной группы методом оптической когерентной эластографии показано, что опухоль характеризуется однородностью распределения модуля упругости на эластографических картах и равномерным его повышением с 5-го по 12-й дни роста как минимум в 3 раза. Однако начиная с 12-го дня наблюдается снижение модуля упругости на поверхности опухоли, что связано со спонтанной некротизацией поверхностных участков ткани опухоли (до 15% от общей площади). Опухоли терапевтической группы характеризуются более ранним появлением (на 7-й день) неоднородности распределения модуля упругости на эластографических картах и более низкими значениями модуля упругости по сравнению с опухолями в контрольной группе, в динамике продолжающимися снижаться, что объясняется обширной некротизацией опухолевой ткани (до 55% от общей площади) и умеренным отёком опухоли в ответ на химиотерапию Цисплатином.

Заключение. Показано, что метод оптической когерентной эластографии может быть использован для прижизненного наблюдения эффективности химиотерапии. Выявлено, что при химиотерапии Цисплатином опухолевый узел экспериментальной модели ТНРМЖ характеризуется неоднородным распределением и более низкими значениями модуля упругости, что отражает развитие дегенеративных изменений в опухоли.

Определение специфического маркера эпителиальных карцином в моделях злокачественных опухолей эпителиального генеза

Ж.Р. Черкасова, С.А. Цуркан, Г.Б. Смирнова, Р. Моро
Место работы: ООО «ДЖЕЙВИС ДИАГНОСТИКС», Москва, Сколково; ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; Pacific Biosciences Research Center, Vancouver, Canada
e-mail: janneta_tcherkassova@yahoo.com

Цель. Выявление перспективного сыровоточного биомаркера на моделях опухолей человека.

Материалы и методы. Для анализа биохимического состава злокачественных опухолей человека различных локализаций использовали экстракты, полученные из п/к ксенографтов опухолей человека у Balb/c мышей (аденокарциномы молочной железы MCF-7 и T47D, аденокарциномы предстательной железы 22Rv1 и LNCaP, эпителиальной карциномы легкого NCI-H1385, гепатоцеллюлярной карциномы HEPG2, колоректальной аденокарциномы LoVo и HCT-116, карциномы яичников SCOV3, карциномы желудка NCI-N87). Опухоли разрезали на мельчайшие фрагменты, погружали в физраствор, после чего суспензию подвергали ультразвуковой сонификации и последующему центрифугированию для отделения опухолевого экстракта от осадка. Из экстрактов перевиваемых опухолей человека (опухолей молочной железы, предстательной железы, легкого, печени, прямой кишки, яичников и желудка), растущих в п/к ксенографтах, методом аффинной хроматографии нам удалось выделить идентичные N-гликопротеины МЭК (60–65 кДа) для всех изученных нами карцином человека. Полученные гликопротеины анализировали при помощи ПААГ-электрофореза и Вестерн-блоттинга с моноклональ-

ными антителами против МЭК, иммунологического связывания специфического гликопротеина с моноклональными антителами и компетентного анализа между полученными экстрактами и люминесцентным конъюгатом МЭК за связывание с моноклональными антителами. Для создания моноклональных антител, направленных против N-гликопротеина, Balb/c мыши были иммунизированы раствором белка в неполном адьюванте Фрейнда. Лимфоциты для гибридизации были выделены из селезенки иммунизированных N-гликопротеином мышей. В качестве опухолевых клеток-партнеров использовали мутантные клетки мышинной миеломы NS1, следуя стандартной процедуре Taggart и Samloff. Селекция клонов проводилась при помощи Вестерн-блоттинга и ELISA на экстракте аденокарциномы молочной железы MCF-7. При помощи специфического иммуносвязывания антитело-антиген были отобраны клоны, которые также узнавали полосы (60–65 кДа) на Вестерн-блоттинге.

Результаты. 1. Из экстракта опухоли человека, аденокарциномы молочной железы MCF при помощи аффинной хроматографии был выделен N-гликопротеин с молекулярной массой 60–65 кДа и разветвленными антеннами полисахаридов. Идентичный гликопротеин позднее был нами выделен из карцином различной локализации. 2. Иммунизация Balb/c мышей с помощью выделенного гликопротеина (60–65 кДа) и дальнейшее гибридомное скрещивание привели к созданию моноклональных антител острой фазы болезни MaT-IgM, узнающие не пептидный, а полисахаридный фрагмент N-гликопротеина. 3. На основе выделенного нами N-гликопротеина и моноклональных антител MaT-IgM были разработаны иммунохимический сыровоточный тест и иммунохимический суспензионный тест для количественного определения маркера эпителиальных карцином МЭК. 4. Впервые было проведено количественное определение уровня маркера эпителиальных карцином МЭК на моделях перевиваемых опухолей человека (опухолей молочной железы, предстательной железы, легкого, печени, прямой кишки, яичников и желудка), растущих в п/к ксенографтах, при помощи суспензионного ИХА-теста на моноклональных антителах. Результаты теста показали, что все исследуемые модели эпителиальных опухолей имеют повышенный уровень экспрессии маркера по сравнению со здоровыми эпителиальными тканями. 5. Пилотные исследования сыровотки пациентов с использованием разработанного сыровоточного теста МЭК были проведены на панели образцов рака молочной железы. Результаты теста показали, что новый биомаркер N-гликопротеин МЭК (60–65 кДа) с высокой точностью выявлял самые ранние стадии РМЖ, включая cancer *in situ*.

Заключение. Таким образом, во всех изученных нами карциномах различных локализаций присутствует белок, идентичный N-гликопротеину с молекулярной массой 60–65 кДа и многочисленными антеннами полисахаридов, узнаваемый специфичными моноклональными антителами против МЭК. Присутствие N-гликопротеина не подтвердилось в саркомах, что делает этот гликопротеин специфичным только для эпителиальных карцином. Полученный маркер эпителиальных карцином уже показал свою эффективность при выявлении самых ранних стадий РМЖ на основе анализа крови. В результате проведенного исследования нами был определен перспективный маркер для ранней диагностики злокачественных опухолей эпителиального генеза. Дальнейшие исследования на панелях образцов пациентов с различными эпителиальными опухолями смогут показать, какую диагностическую ценность имеет маркер эпителиальных карцином.

Повреждение и репарация ДНК лейкоцитов крови при озono-фотодинамической терапии крыс с карциномой РА

Т.Г. Щербатюк, Е.С. Плеханова, И.А. Чернигина, А.А. Кашина, А.Б. Ганеев

Место работы: ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород; ФГБУН Институт биофизики клетки РАН, Пущино

e-mail: ozone_stg@mail.ru

Цель. Изучить возможность потенцирования эффективности фотодинамического воздействия озонными технологиями, оценить по уровню повреждения и репарации ДНК генотоксичность экспериментальной терапии.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 58 белых нелинейных крысах-самцах массой 250 ± 25 г. В качестве модели неоплазии использовали перевивную карциному РА. Крысы были разделены на четыре группы: 1) «интактные» – здоровые животные ($n=14$); 2) «контроль» – животные с подкожно трансплантированной карциномой РА ($n=14$); 3) «ФДТ» – крысы с неоплазией, которым проводили фотодинамическое воздействие ($n=15$); 4) «ФДТ озон» – крысы с перевивной карциномой, которым проводили комбинирование фотодинамического воздействия с инъекциями озонированного физиологического раствора (ОФР) с концентрацией озона в озono-кислородной смеси 400 мкг/л ($n=15$). В каждой группе объемы опухоли варьировали от 0,5 до 4,2 см³.

Фотосенсибилизатор «Фотосенс» вводили интратуморально. Интенсивность роста карциномы РА оценивали по коэффициенту абсолютного прироста опухоли (К). Уровень повреждения и репарации ДНК определяли методом ДНК-комет в авторской модификации. Для оценки использовали параметр %ТДНК – содержание ДНК в «хвосте» кометы в процентах. Обработка данных осуществлялась с использованием методов параметрической и непараметрической статистики.

Результаты. Анализ данных по интенсивности роста трансплантированной опухоли (К«контроль» = 7,57 [3,57; 11,63]; К«ФДТ» = 1,92 [-1,0; 17,26]; К«ФДТ озон» = 0,42 [-0,21; 3,49]) показал статистически значимое торможение роста неоплазии лишь при комбинированном использовании ФДТ с инъекциями ОФР ($p=0,045$ по сравнению с контролем). При этом средний уровень спонтанного повреждения ДНК лейкоцитов крови в экспериментальных группах практически не отличался (%ТДНК«интактные» = $4,3 \pm 0,3$; %ТДНК«контроль» = $5,8 \pm 0,6$; %ТДНК«ФДТ» = $4,2 \pm 0,7$; %ТДНК«ФДТ озон» = $7,6 \pm 1,0$). Однако при анализе репаративных возможностей лейкоцитов крови после проведения фотодинамической терапии был выявлен повышенный средний уровень остаточных повреждений ДНК после тест-нагрузки (%ТДНК«интактные» = $11,3 \pm 0,6$; %ТДНК«контроль» = $13,7 \pm 1,0$; %ТДНК«ФДТ» = $38,5 \pm 5,5$), что говорит о нарушении в системе восстановления ДНК и, вероятно, генотоксичности. При этом после комбинированного действия ФДТ с ОФР такого явления не наблюдалось (%ТДНК«ФДТ озон» = $9,7 \pm 1,4$), что указывает на низкую генотоксичность.

Заключение. Таким образом, озono-фотодинамическая терапия имеет большую противоопухолевую активность и низкий генотоксический эффект по сравнению с ФДТ.

Плазмонная фототермическая терапия с использованием золотых наностержней в качестве термосенсибилизаторов в экспериментальной онкологии

А.Б. Бучарская¹, Г.Н. Маслякова¹, Н.А. Наволокин¹, М.Л. Чехонацкая¹, Г.С. Терентюк^{1,2}, Б.Н. Хлебцов³, Н.Г. Хлебцов³, А.Н. Башкатов^{2,5}, Е.А. Генин^{2,5}, В.В. Тучин^{2,4,5}

Место работы: ¹ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В.И. Разумовского Минздрава России, Саратов; ²ФГБОУ ВО «Саратовский национальный исследовательский государственный университет имени Н.Г. Чернышевского», Саратов; ³Институт биохимии и физиологии растений и микроорганизмов РАН, Саратов; ⁴ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский Томский государственный университет», Томск; ⁵Институт проблем точной механики и управления РАН, Саратов

e-mail: allaalla_72@mail.ru

Цель. Исследование направлено на повышение эффективности плазмонной фототермической терапии у крыс с перевивными опухолями за счет разработки стратегии многократного внутривенного введения золотых наностержней в качестве термосенсибилизаторов.

Материалы и методы. В эксперименте беспородным белым крысам-самцам с моделью рака печени крыс (линия холангиокарциномы РС-1) вводили многократно внутривенно покрытые полиэтиленгликолем золотые наностержни с соотношением сторон 4:1. До начала терапии проводили 3D-доплерографическое исследование перевивных опухолей для оценки степени их васкуляризации. Через сутки после последнего введения золотых наностержней опухоли облучали 808-нм диодным ИК лазером с плотностью мощности $2,3 \text{ Вт/см}^2$ в течение 15 мин.

Контроль за температурой нагрева опухоли осуществляли при использовании тепловизора IRYSYS 4010 (UK). Животных выводили из эксперимента через 24 ч. и 3 нед. после облучения и проводили отбор проб тканей для морфологического исследования и оценки накопления золота. Исследование накопления золота в опухоли и внутренних органах (печень, почка, селезенка) проводили методом атомно-адсорбционной спектроскопии на спектрофотометре Dual Atomizer Zeeman AA iCE 3500 (USA) в 1 г навески ткани. Морфологическое исследование проводили с использованием обзорных методов окраски (гематоксилин и эозин) и иммуногистохимического окрашивания с васкулоэндотелиальным фактором роста VEGF (Abcam, UK).

Результаты. Многократное внутривенное введение золотых наностержней и дальнейшая плазмонная фототермическая терапия перевивной холангиокарциномы привели к значительному повреждению опухолевой ткани, что проявляется в торможении роста опухоли и выраженных некробиотических изменениях опухолевых клеток. Было установлено, что эффективность разработанного протокола плазмонной фототермической терапии зависит от кратности внутривенного введения золотых наностержней и степени васкуляризации опухолевой ткани.

Заключение. Многократное внутривенное введение золотых наностержней повышает их накопление внутри опухоли и приводит к более выраженному противоопухолевому действию плазмонной фототермической терапии.

ЭПИДЕМИОЛОГИЯ И АСПЕКТЫ ОРГАНИЗАЦИИ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Смертность детей от злокачественных новообразований в Российской Федерации

М. Ю. Рыков

Место работы: НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва; ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва
e-mail: wordex2006@rambler.ru

Цель. Выявление наиболее сложных для лечения категорий пациентов, выявление дефектов статистических данных и предложение путей их устранения.

Материалы и методы. В экологическом исследовании проанализированы данные Федеральной службы государственной статистики, содержащие сведения о смертности детей от злокачественных новообразований в 2011–2016 гг.

Результаты. Отмечается снижение числа умерших детей в 2014–2016 гг. на 15,7%. Показатель детской смертности снизился с 8,3 на 10 тыс. детского населения в возрасте 0–17 лет в 2014 г. до 7 в 2016 г. ЗНО как причина смерти поднялась с седьмого места (2014 г. – 0,34 на 10 тыс. детского населения 0–17 лет) до пятого (2016 г. – 0,36 на 10 тыс. населения 0–17 лет), уступая лишь отдельным состояниям, возникающим в перинатальном периоде, внешним причинам, врожденным аномалиям и болезням нервной системы. Также отмечается снижение смертности или стабилизация данного показателя от всех причин, за исключением ЗНО и болезней нервной системы. В 2011 г. от ЗНО умерли 1 302 пациента в возрасте 0–19 лет, что составило 4,8% от всех причин смерти детей. Наиболее высокие показатели смертности отмечены в возрастной группе 15–19 лет (383 чел.), наиболее низкие – в возрастной группе 0–1 года (110 чел.). Показатель смертности составил 4,3 на 100 тыс. населения 0–19 лет, при этом максимальные значения отмечены в возрастной группе 0–4 года – 5,6 на 100 тыс. В 2012 г. от ЗНО умерло 1178 пациентов в возрасте 0–19 лет, что составило 4% всех причин смерти детей. Наиболее высокие показатели смертности отмечены в возрастной группе 15–19 лет (322 чел.), наиболее низкие – в возрастной группе 0–1 года (105 чел.). Показатель смертности составил 3,9 на 100 тыс. населения 0–19 лет, при этом максимальные значения отмечены в возрастной группе 0–4 года – 4,9 на 100 тыс. В 2013 г. от ЗНО умерли 1198 пациентов в возрасте 0–19 лет, что составило 4,3% всех причин смерти детей. Наиболее высокие показатели смертности отмечены в возрастной группе 1–4 года (324 чел.), наиболее низкие – в возрастной группе 0–1 года (111 чел.). Показатель смертности составил 3,9 на 100 тыс. населения 0–19 лет, при этом максимальные значения отмечены в возрастной группе 10–14 лет – 6,5 на 100 тыс. В 2014 г. от ЗНО умерли 976 детей в возрасте 0–17 лет, что составило 4,1% всех причин смерти детей; в 2015 г. – 1038 (4,8%); в 2016 г. – 1024 (5,1%). Показатель смертности в 2014 г. составил 3,6 на 100 тыс. в возрасте 0–17 лет; в 2015 г. – 3,7; в 2016 г. – 3,2. В 2011–2016 гг. первое место среди причин смерти занимали лейкозы, второе – опухоли головного и спинного мозга, третье – саркомы мягких тканей. Одногодичная летальность сократилась на 2%: с 10,8 в 2011 г. до 8,8 в 2016 г. Показатель смертности в 2011–2013 гг. составил 4 (на 100 тыс. в возрасте 0–19 лет); в 2014–2016 гг. – 3,6 (на 100 тыс. 0–17 лет). Одногодичная летальность за 10 лет сократилась на 5,9%: с 14,7%

в 2007 г. до 8,8% в 2016 г. Первое место среди причин смерти занимали лейкозы, второе – опухоли головного и спинного мозга, третье – саркомы мягких тканей.

Заключение. Отмеченная динамика снижения одногодичной летальности, безусловно, является положительной и свидетельствует о совершенствовании методов диагностики и лечения. Вместе с тем злокачественные новообразования как причина смерти поднялась с седьмого места (2014) до пятого (2016), уступая лишь отдельным состояниям, возникающим в перинатальном периоде, внешним причинам, врожденным аномалиям и болезням нервной системы. Также выявлены существенные дефекты статистических данных, на преодоление которых направлено внедрение в клиническую практику электронной базы данных детей с онкологическими заболеваниями.

Особенности заболеваемости злокачественными новообразованиями у лиц, работающих в неблагоприятных условиях труда

А. Н. Комарова

Место работы: Западно-Сибирская дирекция здравоохранения ОАО «РЖД», Новосибирск
e-mail: a.n.komarova@bk.ru

Цель. Определить особенности онкологической патологии у лиц, работающих в неблагоприятных условиях труда.

Материалы и методы. В период с 2015 по 2017 г. было проанализировано 1340 случаев онкологического заболевания у лиц, работающих в неблагоприятных условиях труда.

Результаты. Показатели заболеваемости злокачественными новообразованиями в учреждениях здравоохранения Западно-Сибирской железной дороги в 1,5–1,9 раза ниже общероссийских, что связано с тем, что все работающее население подвергается обязательным ежегодным медицинским осмотрам. На первом месте располагается рак молочной железы, но заболеваемость в 3 раза ниже показателей по РФ. На втором месте рак лёгкого, что связано с образом жизни и работы железнодорожников, высоким удельным весом курильщиков, алкоголизацией работников. На третьем месте располагается рак кожи, развитие которого связано с выраженной инсоляцией работающего населения, особенно таких профессий, как монтеры и бригадиры пути.

Особенностью онкологической заболеваемости на железнодорожном транспорте является высокий уровень рака щитовидной железы и рака почки, что сопряжено с особенностями труда железнодорожников, контактом с вредными веществами, а также необходимостью работы в ночное время, что приводит к диссинхронизации как обменных, так и эндокринных процессов в организме. У женщин онкологическая патология выявляется уже в возрастной категории 20–24 года, в то время как у мужчин на 10 лет позже. Мужчины часто скрывают имеющиеся жалобы из-за боязни идти к врачу, из-за страха потерять место работы, доводя онкологический процесс до запущенного состояния.

Наибольшая заболеваемость злокачественными новообразованиями отмечена у мужчин в возрасте 65–69 лет, у женщин – 60–64 года. Что обусловлено тем, что по выходу на пенсию больные перестают посещать лечебные учреждения и обращаются к врачу только в случае крайней необходимости. Анализируя заболеваемость злокачественными новообразованиями в зависимости от стажа работы, следует отметить два пиковых показателя. Это стажевые группы 11–15 лет и 25–30 лет. Первый пик заболеваемости сопря-

жен с реализацией первичного контакта с неблагоприятными условиями труда, так как опухоль развивается через 8–15 лет от момента воздействия повреждающего фактора. Второй пик заболеваемости связан с накоплением факторов, влияющих на развитие опухоли.

Наибольшая онкологическая заболеваемость отмечена среди машинистов, помощников машинистов и монтеров пути, что можно объяснить непосредственным влиянием факторов труда. Но также высокие показатели наблюдаются среди медицинского персонала и в группе работников социальной сферы, обусловленные выраженным влиянием стресса, а также с необходимостью работы в ночное время.

Заключение. Основным профилактическим направлением железнодорожной медицины является минимизация вредного воздействия условий труда на организм работающего. Но полностью устранить вредное воздействие производственных факторов в настоящее время не представляется возможным. С одной стороны, это связано с современным техническим обеспечением отрасли, не позволяющим на всех рабочих местах организовать соблюдение гигиенических нормативов. С другой стороны, специфика работы железнодорожного транспорта связана с необходимостью круглосуточного движения поездов и обеспечением его безопасности.

Наркологическая зависимость у пожилых пациентов, вылечившихся от рака лёгкого, кишечника и груди

Н. Морул, Т. Солтц

Место работы: Мемориал Слон Кеттеринг Госпиталь, Нью Йорк, США

e-mail: moryln@mskcc.org

Цель. Многих пациентов, медицинских работников, местные и центральные органы власти беспокоит возможность развития наркозависимости во время приема морфина, фентанила или других наркотических обезболивающих в процессе лечения рака. Так как ранняя диагностика и значительный прогресс в лечении рака приводит к тому, что больше и больше населения живёт, излечившись от онкологического заболевания, или в ремиссии, вопрос о хроническом приеме наркотиков увеличивающейся частью населения встаёт особенно остро. Наша группа решила изучить, насколько назначение наркотиков во время лечения рака предопределяет долгосрочную наркозависимость у пациентов, успешно излечившихся от рака. Для этого мы исключили больных, которые умерли или получали лечение в хосписе.

Материалы и методы. Так как в США все застрахованные пенсионеры покупают рецепты по страховке, мы взяли огромную (46 000 пациентов) страховую базу данных пациентов 65 лет и старше с раком легких, кишечника и груди и сравнили потребление наркотических обезболивающих в этой группе с контрольными группами, соответствующими по возрасту, полу и сопутствующим заболеваниям. Срок наблюдения составил 6 лет со дня постановки диагноза рака. Хроническим считалось применение наркотических препаратов 3 месяца в году или дольше. Использование наркотических обезболивающих было проанализировано по каждому году отдельно с 2008 по 2014 г. среди каждой заранее определённой контрольной группы и сравнено с соответствующей группой пожилых пациентов с раком лёгкого, кишечника и груди.

Результаты. В контрольных группах мы увидели 6-летний рост использования наркотических обезболивающих у пен-

сионеров по ходу старения: с 2,5 до 6,2%, с 2,6 до 5,5% и с 3,4 до 9,3% в контрольных группах для больных с раком лёгких, кишечника и груди. По сравнению с общим ростом назначений наркотических обезболивающих по мере старения, риск хронического приёма вырос в 3,4 раза после начала лечения рака лёгких и в 1,3 раза после начала лечения рака кишечника. К 2–4 году риск использования наркотических обезболивающих у выживших пациентов с раком лёгкого и кишечника сравнялся с контрольной группой. Удивительно, но у больных раком груди риск хронического использования наркотических обезболивающих оставался ниже, чем в контрольной группе на протяжении всех 6 лет.

Заключение. Наркотические обезболивающие препараты, рекомендуемые при лечении сильных болей при онкологических заболеваниях, не вызывают наркологическую зависимость у среднестатистических пожилых больных раком груди, кишечника и легких. Возможно, есть группа пациентов, которым было тяжело снизить дозу и остановить наркотики даже после полного излечения рака, и этот вопрос заслуживает дальнейшего рассмотрения. Мы надеемся, что наши результаты могут обнадежить онкологов, специалистов по лечению боли и паллиативной медицины, так как вероятность необходимости в наркологических обезболивающих после окончания лечения в нашем исследовании оказалась низкой. Это первое подобное исследование.

Пути повышения качества медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями

М. Ю. Рыков

Место работы: НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России, Москва

e-mail: wordex2006@rambler.ru

Цель. Оценка качества медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации.

Материалы и методы. Проведен аудит качества медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Российской Федерации. С этой целью изучены оперативные отчеты органов исполнительной власти в сфере охраны здоровья субъекты Российской Федерации и совершен ряд научных экспедиций в некоторые субъекты.

Результаты. Численность детского населения составила 28 132 685 чел. (0–17 лет), число отделений детской онкологии – 47, детских онкологических коек – 1925 (0,7 на 10 тыс. 0–17 лет), среднее число дней занятости койки в году – 315,3 койко-дня. В шести (54,5%) субъектах отделения детской онкологии отсутствуют, в четырёх (36,4%) отсутствуют детские онкологические койки.

Число врачей, оказывающих медицинскую помощь детям с онкологическими заболеваниями, – 392, из них 259 (66%, 0,09 на 10 тыс. 0–17 лет) имеют сертификат врача-детского онколога. В двух (18,2%) субъектах врачи – детские онкологи отсутствуют.

Заболеваемость злокачественными новообразованиями составила 13,2 (на 100 тыс. 0–17 лет), распространенность – 91,3 (на 100 тыс. 0–17 лет), смертность – 2,5 (на 100 тыс. 0–17 лет), одногодичная летальность – 6,5%. Активно выявлено 8,3% пациентов. На лечение в медицинские организации федерального подчинения направлено 1385 (37,4%) первичных пациентов, за пределы территории Российской Федерации уехал 61 (1,6%) первичный пациент.

Заключение. Учитывая низкую заболеваемость в анализируемых субъектах, обосновано предполагать, что часть

пациентов не вошла в отчеты. Данный факт, а также отсутствие катамнеза пациентов не позволяют гарантировать достоверность данных об уровне заболеваемости, смертности и одногодичной летальности.

Необходимо расширение информатизации, внедрение электронной базы данных детей с онкологическими заболеваниями, которая исключит «субъективный» фактор как при составлении отчетов, так и во время выбора тактики лечения и маршрутизации пациентов.

Недетское лицо детской онкологии: медицинская помощь детям с онкологическими заболеваниями в Донецкой Народной Республике

М.Ю. Рыков

Место работы: НИИ ДОГ ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва
e-mail: wordex2006@rambler.ru

Цель. Оценить качество медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Донецкой Народной Республике.

Материалы и методы. Проведен аудит качества медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями в Донецкой Народной Республике (ДНР). С этой целью в ДНР совершена рабочая поездка, во время которой изменены данные республиканского канцер-регистра и истории болезней пациентов. Также проведена оценка работы детских онкологических и гематологических коек.

Результаты. Число детских онкологических коек – 10 (0,27 на 10 тыс. 0–17 лет), детских гематологических – 40 (1,37 на 10 тыс. 0–17 лет). Число врачей, занимающихся лечением детей с онкологическими заболеваниями, – 5, из них один врач-детский онколог (0,02 на 10 тыс. 0–17 лет), три врача-гематолога (0,08 на 10 тыс. 0–17 лет) и один врач, не имеющий профильного сертификата.

Заболеваемость злокачественными новообразованиями за 2014–2017 гг. сократилась на 25% (2014 г. – 9,6 на 100 тыс. 0–17 лет, 2017 г. – 7,2). В структуре заболеваемости доля гемобластозов составила 68,4%, опухолей головного мозга – 2,6%, прочих солидных опухолей – 29%. Показатель смертности вырос на 25,9% (2014 г. – 2,7, 2017 г. – 3,4).

Заключение. Проведение высокотехнологичного лечения в условиях постоянных боевых действий – особенно сложная задача. Низкие уровни показателя заболеваемости, а также структура заболеваемости свидетельствуют о дефектах выявляемости и учета пациентов. Для достоверного анализа смертности статистические данные отсутствуют: в 2014–2015 гг. известно лишь число пациентов, умерших в стационаре.

Это объясняется отсутствием данных о катамнезе пациентов, что вполне объяснимо, учитывая высокую миграцию населения. На основании полученных результатов имеются основания допускать, что за анализируемые годы заболеваемость (выявляемость) снизилась на 25%, при этом смертность возросла на 25,9%. Эти данные являются весомым основанием для реформирования системы организации медицинской помощи детям с онкологическими заболеваниями на территории ДНР.

Вместе с тем благодаря помощи Российской Федерации начиная с 2016 г. стало возможным проведение протокольного лечения, выполнение его высокотехнологичных этапов, в том числе высокодозной химиотерапии и органосохраняющих операций.

Результаты маммографического скрининга в рамках диспансеризации в разных возрастных группах

В.В. Петкау^{1,4}, С.А. Ефремов², Д.А. Третьяко³, А.В. Зырянов⁴
Место работы: ¹ГБУЗ СО СООД, Екатеринбург; ²ООО «СИАМС», Екатеринбург; ³ТФОМС, Екатеринбург; ⁴ФГБОУ ВО УГМУ, Екатеринбург
e-mail: vpetkau@yandex.ru

Цель. Оценить охват и эффективность маммографического скрининга в разных возрастных группах.

Материалы и методы. Проведено сопоставление информационных баз Региональной онкологической системы (ОНКОР) и Территориального фонда обязательного медицинского страхования. В анализ попали все женщины Свердловской области, которым в течение 2017 г. было выполнено маммографическое исследование в рамках диспансеризации взрослого населения. Численность женского населения в разных возрастных группах взята из данных Федеральной службы государственной статистики по Свердловской области. Проведен расчет и сопоставление в разных возрастных группах охвата маммографическим скринингом и удельный вес выявленных при этом пациенток с раком молочной железы (РМЖ) из общего числа поставленных на учет, в том числе среди пациенток с I стадией.

Результаты. В 2017 г. маммография в рамках диспансеризации выполнена 214014 женщинам от 35 лет и старше. Охват составил 15,2%. При этом наименьший показатель был среди женщин старше 70 лет (5,5%) и 35–39 лет (9,3%), а наибольший – в возрасте 50–54 лет (22%) и 65–69 лет (24,3%). Всего при диспансеризации выявлено 432 случая РМЖ. Удельный вес пациенток, у которых РМЖ был выявлен при скрининге, составил 21,3% из всех поставленных на учет. Данный показатель был минимальным у женщин старше 70 лет (5,6%), а максимальным – в возрасте 65–69 лет (36,9%). Большая частота выявления РМЖ в возрасте 65–69 лет связана как с более полным охватом данной группы скринингом, так и самым высоким показателем заболеваемости (236,7 случаев на 100 000 женского населения). Среди пациенток, поставленных на учет с РМЖ I стадии, на диспансеризации выявлено 25%. Худший показатель был у женщин 40–44 лет (10,3%), лучший – у женщин 65–69 лет (43%). В 29 случаях данные маммографии были ложноотрицательными, и диагноз РМЖ был установлен позднее. Наибольшее число ошибок пришлось на возраст 40–44 года (0,03%). В данной ситуации среднее время от прохождения маммографии до установления диагноза составило 143 дня.

Заключение. Лучшие показатели охвата маммографическим скринингом, выявления РМЖ, в том числе и в I стадии, приходятся на женщин 65–69 лет. Однако в целом отмечается недостаточное использование данной технологии для раннего выявления РМЖ во всех возрастных группах. Особую настороженность вызывает низкий охват женщин старше 70 лет и низкий процент выявления пациенток в I стадии среди женщин 60–64 лет, где имеются высокие показатели заболеваемости РМЖ.

Состояние ультразвуковой диагностики онкологических заболеваний в Курской области глазами врачей ультразвуковой диагностики

И.Л. Киселёв, Е.А. Подольская

Место работы: ОБУЗ «Курский областной клинический онкологический диспансер», Курск
e-mail: eap25@mail.ru

Цель. Оценить состояние ультразвуковой диагностики онкологических заболеваний в Курской области.

Материалы и методы. Производилось анонимное добровольное анкетирование 22 врачей УЗД, присутствовавших на заседании Курского общества врачей УЗД. В опроснике содержалось 10 вопросов, касающиеся работы кабинетов УЗД: 1. Где Вы работаете? 2. На каком оборудовании Вы работаете? 3. Какой срок эксплуатации ультразвукового сканера? 4. Какая комплектация датчиками ультразвукового сканера? 5. Какое среднее количество исследований у онкологического больного (при одном посещении)? 6. Какое среднее количество онкологических больных в день? 7. Выполняются ли в Вашем учреждении трансректальные ультразвуковые исследования (ТРУЗИ)? 8. Выполняете ли Вы малоинвазивные манипуляции под ультразвуковым контролем? 9. Есть ли в Вашем учреждении цитологическая лаборатория? 10. С чем связаны проблемы УЗД онкологических заболеваний в Вашем учреждении (с Вашей точки зрения)? Результаты анкетирования обработаны с помощью статистической программы IBM SPSS Statistics 20: проведен частотный анализ. Для количественных переменных определены максимум, минимум, среднее значение, медиана.

В анкетировании участвовало 11 врачей центральных районных больниц, что составило 50%, 3 (13,6%) – областных ЛПУ, 2 (9,1%) – частных центров, 1 (4,5%) – ведомственной больницы, 2 (9,1%) – других ЛПУ. На оборудовании экспертного класса работает 4 (18,2%) врача, остальные (18 (81,8%)) – на сканерах среднего класса. Срок эксплуатации аппаратов составляет от 1 до 14 лет. Среднее значение – 6,18, медиана – 6,0. Комплектация датчиками характеризуется 100%-м наличием линейных и конвексных датчиков. Ректовагинальные присутствуют в 12 (54,5%) случаях, секторные – в 20 (90,9%) случаях. Среднее количество исследований у онкологического больного – от 3 до 10 исследований. Среднее значение – 5,4, медиана – 5,0. Среднее количество онкологических больных – от 0 до 5 в день. Среднее значение – 2,7, медиана – 3. Выполнение ТРУЗИ отмечено в 7 случаях (31,8%). Малоинвазивные манипуляции анкетированные врачи не производят. В 12 случаях (54,5%) отмечено отсутствие цитологической лаборатории, в 10 (45,5%) – материал направляют в другое учреждение. По результатам анкетирования 8 врачей (36,4%) отрицают наличие проблем УЗД онкологических заболеваний, 3 (13,6%) сообщают об устаревшем оборудовании, 4 (18,2%) – об избыточной нагрузке на врача УЗД, 7 (31,8%) отметили несколько проблем.

Заключение. Таким образом, большинство анкетированных специалистов УЗД Курской области работает на аппаратах среднего класса со сроком эксплуатации в среднем 6 лет, только в половине случаев укомплектованных ректовагинальными датчиками. Онкологические больные обследуются в среднем 3 в день, по 5 исследований на пациента. Подавляющая часть врачей ТРУЗИ не выполняют, малоинвазивные манипуляции не производят никто, цитологическая служба отсутствует. При этом только треть врачей отмечают наличие существенных проблем в обследовании онкологических пациентов. Естественно, результаты анкетирования имеют значительную долю субъективизма. Но именно это и является важным сигналом о необходимости изменения самосознания современного врача УЗД, которое возможно скорректировать в рамках циклов непрерывного медицинского образования.

Организационные пути улучшения уровня знаний врачей первичного звена в вопросах ранней диагностики злокачественных опухолей

Р.А. Мурашко, Л.Г. Тесленко

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

e-mail: teslenko@kkod.ru

Цель. Изучить профессиональную подготовку врачей первичного звена здравоохранения в вопросах онконастороженности, уровня владения ими знаниями для ранней диагностики рака до и после проведения обучающих вебинаров специалистами Клинического онкодиспансера №1 (КОД).

Материалы и методы. Сотрудниками КОД была разработана специальная анкета и проведено двухкратное анкетирование врачей общей лечебной сети – до и после проведения четырех краевых вебинаров по ранней диагностике опухолей. В 2017 г. в анкетировании приняли участие 108 врачей (терапевты, хирурги, гинекологи), через год – 97 врачей из того же списка. Анкета содержала 15 вопросов практически без вариантов ответов.

Результаты. Проведенное на 1-м этапе анкетирование показало, что из опрошенных врачей только 25,8% смогли назвать примерные цифры онкозаболеваемости, смертности и запущенности в обслуживаемых ими районах. Статданные распространенности злокачественных новообразований по краю не знал практически никто. На вопрос, что такое первичная запущенность, правильный ответ дали только половина врачей. На вопрос о том, какие локализации рака относятся к визуально обозримым, только 66,0% врачей назвали кожу, полость рта, щитовидную железу, шейку матки, молочные железы и прямую кишку. Этиологические факторы возникновения рака вызвали затруднение. Правильно назвали предраковые заболевания только половина терапевтов, 67,0% хирургов и 46,4% гинекологов. Методы ранней диагностики отдельных локализаций онкозаболеваний правильно обозначили только 70,1% врачей. Только две трети врачей правильно назвали все три метода лечения злокачественных новообразований и их сочетание. Сотрудниками КОД в течение года для данной группы врачей были проведены четыре обучающих вебинара. После этого анкетирование осуществлено повторно. Практически по всем вопросам врачи ответили правильно в интервале 95–97%.

Заключение. Медико-социологическое исследование среди врачей общей лечебной сети с целью изучения профподготовки в вопросах онконастороженности показали, что многие врачи имеют слабую подготовку по вопросам ранней диагностики рака. Резервом для улучшения работы по раннему выявлению опухолей является совершенствование знаний медицинских работников амбулаторно-поликлинической службы в вопросах онконастороженности путем проведения обучающих вебинаров специалистами онкослужбы.

Статистика злокачественных новообразований прикрепленного к ЛПУ ФМБА России контингента (2012–2016)

А.С. Самойлов, Ю.Д. Удалов, Э.П. Коровкина, Л.В. Дмитриева, А.П. Бирюков, Ю.Г. Трофименко

Место работы: ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации – Федеральный медицинский биофизический центр имени А.И. Бурназяна», Москва

e-mail: korovkina@fmbcfmba.ru

Цель. Эпидемиологический анализ статистики заболеваемости ЗНО прикрепленного к ЛПУ ФМБА России контингента.

Материалы и методы. Объектом исследования являются данные о злокачественных новообразованиях (ЗНО), полученные из статистического отдела ФМБА России и популяционного ракового регистра, работающего на базе онкодиспансерного отделения ФГБУ ГНЦ ФМБЦ им. А.И. Бурназяна ФМБА России. Технология сбора данных была основана на положениях приказа Министерства здравоохранения Российской Федерации № 135 от 19.04.1999 «О совершенствовании системы Государственного ракового регистра». В процессе исследования проведен анализ динамики показателей онкологической службы ФМБА в сравнении с аналогичными показателями по России (по данным ФГБУ МНИОИ им. А.И. Герцена МЗ РФ) за период 2012–2016 гг.

Результаты. По результатам поведенного клинико-эпидемиологического анализа статистики злокачественных новообразований (ЗНО) пациентов ЛПУ ФМБА России (прикрепленного ЗНО с впервые установленным диагнозом по данным ЛПУ ФМБА в интервале 2012–2016 гг. (также как по Российской Федерации). В то же время заболеваемость ЗНО (на 100 000) среди пациентов ЛПУ ФМБА России в изученный период была существенно ниже (328,4–359,6) по сравнению с таковой по России (367,4–408,6). При анализе распределения ЗНО по возрастным группам отмечено, что наибольшую группу риска составляет возраст 55–70 лет и старше. Смертность от ЗНО в течение всего периода исследований (2012–2016) среди пациентов ЛПУ ФМБА России значительно ниже, чем по РФ (на 12,1% в 2012 г. и на 16,7% в 2016 г.). Показатель годичной летальности (%) (отражающий своевременность выявления заболеваний ЗНО и адекватность проведенного лечения) на протяжении всего периода исследования был значительно ниже у пациентов ЛПУ ФМБА России по сравнению с таковым по России. В 2016 г. по ЛПУ ФМБА России он составил 17,7%, а по России – 23,3%. Пятилетняя выживаемость (показательный критерий оценки качества оказываемой профилактической и лечебной помощи на местах и уровня запущенности) увеличилась в течение данного периода (2012–2016) как по ЛПУ ФМБА России (49,9–54,3%), так и по России (51,0–53,3%). По данным ракового регистра ФМБА России, доля больных с впервые установленным диагнозом ЗНО имела контакт с профвредностью только в 17–19% случаях, остальные 81–83% контакта с профвредностью не имели. Данный вопрос требует дополнительных исследований и углубленного изучения профессиональных особенностей заболеваемости злокачественными новообразованиями.

Заключение. Изучены и проанализированы данные официальной медицинской статистики с использованием отчетных форм и первичной медицинской документации и данные Отраслевого популяционного канцер-регистра. Проведена систематизация накопленного клинико-эпидемиологического материала и его адаптация для научно-практических целей. Результаты исследования могут стать основой для разработки мероприятий по медико-социальной реабилитации работников предприятий и организаций (и прикрепленного контингента), обслуживаемых лечебно-профилактическими учреждениями ФМБА России.

Выживаемость пациентов Челябинской области со злокачественными новообразованиями желудка

И.А. Аксенова^{1,2}, А.С. Доможирова^{1,2}, Т.С. Новикова¹

Место работы: ¹ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет», Челябинск

e-mail: 2443632@mail.ru

Актуальность. По данным Международного агентства по изучению рака (проект Globocan), Россия входит в группу стран с высокими показателями заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований (далее – ЗНО) желудка. Несмотря на относительно невысокие показатели заболеваемости ЗНО желудка, данная патология составляет достаточный удельный вес в структуре смертности от ЗНО. Первостепенная задача онкологической службы – увеличить продолжительность жизни онкологических больных и снизить смертность от ЗНО.

Цель. Рассчитать и сравнить показатели выживаемости пациентов Челябинской области с ЗНО желудка (С16) за период 2005–2012 гг. в зависимости от стадии, пола, гистологического типа опухоли.

Материалы и методы. В настоящем исследовании учтены случаи заболеваний ЗНО желудка населения Челябинской области в 2005–2012 гг. Всего в исследовании было проанализировано 7 939 случаев ЗНО желудка. Рассчитана скорректированная кумулятивная выживаемость (учтены только случаи смерти от ЗНО) по стадиям, полу и гистологическому типу опухоли.

Результаты. После проведения расчетов показателей скорректированной кумулятивной выживаемости пациентов с ЗНО желудка различий между показателями выживаемости мужского и женского населения не выявлено. Однолетняя выживаемость пациентов с I стадией заболевания составила 84,5%, со II стадией – 61,4%, с III стадией – 49,1% и с IV стадией – 16,5%. Следует указать, что удельный вес случаев III–IV стадии в общем числе случаев ЗНО желудка составил 65,9%. Показатели пятилетней выживаемости пациентов с ЗНО желудка I стадии составили 61,3%, II стадии – 31,8%, III стадии – 17,5% и IV стадии – 4,2%. Вызывает интерес группа пациентов без установленной стадии (в основном по причине выраженной сопутствующей патологии). Однолетняя выживаемость данной группы пациентов составила 30% (значение показателя между аналогичными показателями III и IV стадий), а пятилетняя выживаемость зарегистрирована на уровне, сопоставимом показателю III стадии, – 17,7%. Пациенты с аденокарциномой желудка имели схожие показатели выживаемости с группой пациентов с перстневидно-клеточным раком желудка.

Заключение. Анализ показателей выживаемости пациентов с ЗНО желудка показал, что ранние стадии ЗНО желудка имеют наиболее благоприятные показатели выживаемости, поэтому целесообразно проводить мероприятия по раннему выявлению данной патологии. Пол и гистологическая структура опухоли не имеют значения в выборе тактики лечения и наблюдения, показатели выживаемости не имеют достоверных различий.

Оценка эффективности технологий раннего выявления злокачественных новообразований визуальных локализаций женских половых органов на территории Челябинской области (на примере работы смотровых кабинетов)

А.Г. Бочкова², А.С. Доможирова¹, И.А. Аксенова¹, Т.С. Новикова¹

Место работы: ¹ГБУЗ «Челябинский областной клинический центр онкологии и ядерной медицины», Челябинск;

²ФГБОУ ВО «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, Челябинск
e-mail: annabochkova7496@mail.ru

Цель. Оценить результативность работы смотровых кабинетов (СК) Челябинской области в раннем выявлении злокачественных новообразований (ЗНО) визуальных локализаций женских половых органов с 2007 по 2017 г.

Материалы и методы. В работе были использованы материалы компьютерной базы данных Популяционного ракового регистра (ПРР) Челябинской области о впервые выявленных больных с ЗНО визуальных локализаций женских половых органов, сформированные за десятилетний период наблюдения (с 2007 по 2017 г. включительно), а также отчеты о работе СК учреждений здравоохранения муниципальных образований Челябинской области за указанный период времени.

Результаты. Передовой опыт зарубежных коллег, демонстрирующий значительные успехи в скрининговых программах по раку шейки матки, диктует перед российским медицинским сообществом поиск возможных альтернативных, менее затратных, но не менее эффективных профилактических программ, способствующих повлиять на структуру заболеваемости и смертности от гинекологического рака в лучшую сторону, и работа СК является наглядным тому примером. Программа по совершенствованию работы СК, их нацеливание на выявление ЗНО визуальных локализаций ведется в области с 2005 г., и на сегодняшний день в регионе открыты и активно функционируют 176 СК, из них женских смотровых – 106 (для сравнения в 2007 г. – 90). Число обследованных лиц женского пола составило 565 тыс. человек, или 78% от числа всех, впервые обратившихся в лечебно-профилактическое учреждение в 2017 г., при этом 94,7% из них были обследованы цитологическим методом (для сравнения в 2007 г. этот показатель составлял 81%).

За указанный промежуток времени было диагностировано 550 случаев ЗНО шейки матки, что в доле соотношении составляет 12,3% от всех случаев ЗНО шейки матки в регионе, 60 случаев ЗНО вульвы и 5 случаев ЗНО влагалища (10,1 и 4,6% соответственно от всех ЗНО указанных локализаций по области). Стадийная структура выявленных случаев ЗНО шейки матки в СК превышает таковую, характерную для Челябинской области в целом: если в 2007 г. процент активного выявления опухолей шейки матки I–II стадий в СК составил 51,9% при текущей загруженности СК, равной 63,4%, то в 2017 г. при загрузке кабинетов, равной 72,1%, удельный вес локализованных стадий вырос до 58,4% (против 44,8 и 47,8% соответственно в целом по области).

В отношении ЗНО таких визуальных локализаций, как вульвы и влагалища, выявленных активно сотрудниками СК, также характерно превалирование удельного числа локализованных стадий – 60,2 против 56,7% соответственно, что в очередной раз доказывает эффективность, результативность клинико-визуального метода в ранней диагностике онкопатологии женских половых органов при минимальных расходах бюджетных средств здравоохранения. Кроме того, при полной (100%) загрузке СК в период с 2007 по 2017 г. в области дополнительно были бы выявлены 29 новых случаев ЗНО вульвы и влагалища и 273 случаев ЗНО шейки матки, что бесспорно повлияло бы на изменение индикативных показателей онкослужбы региона в лучшую сторону.

Заключение. Совершенствование системы раннего выявления опухолей целесообразно начинать с наиболее подходя-

щих для этого визуальных локализаций рака, диагностика которых не требует специального дорогостоящего диагностического оборудования и углубленных знаний по вопросам онкологии у медицинских работников первичного звена здравоохранения, главная задача которых состоит в том, чтобы заподозрить и вовремя направить таких пациентов к профильным специалистам для дообследования и верификации процесса.

ДРУГОЕ

Комплексная оценка бремени злокачественных новообразований в субъектах Российской Федерации

А.В. Говорун, О.В. Илюшина

Место работы: АО «Альянс Консалтинг», Москва

e-mail: av.govorun@all-cons.ru

Цель данного исследования заключается в систематизации методических подходов к комплексной оценке бремени злокачественных новообразований (ЗНО) и расчете составляющих бремени на примере двух субъектов Российской Федерации (РФ).

Материалы и методы. В исследовании рассмотрены наиболее часто встречающиеся в РФ нозологические единицы (разрезы МКБ-10): ЗНО молочной, предстательной и поджелудочной железы, легкого, яичника, толстой и прямой кишки, меланомы. Рассчитываются составляющие бремени ЗНО, характеризующие прямой и непрямо́й экономический ущерб, а также социально-экономические показатели, описывающие неэкономический ущерб от ЗНО.

Расчет показателей бремени проводится отдельно для каждой нозологии на основе: 1) структуры заболеваемости и смертности в регионах от различных ЗНО и 2) оценок комплексного бремени случаев заболевания в зависимости от возраста пациентов и стадии, на которой выявляется опухолевый процесс. В расчете использовались данные о структуре заболеваемости и смертности, а также о практике оказания медицинской помощи, полученные от региональных областных онкологических диспансеров. Учтены применяемые методики диагностики, лечения и диспансерного наблюдения больных, изложенные в федеральных клинических рекомендациях и особенности применяемых в регионах медицинских практик.

Результаты. Проведена оценка прямого ущерба рассмотренных ЗНО – расходов бюджетов регионов и средств фонда ОМС на сопровождение онкологических больных (диагностика, лечение, диспансерное наблюдение). Проведена оценка непрямого ущерба – потерь, вызванных временной и постоянной нетрудоспособностью, а также смертью в трудоспособном возрасте. Рассчитаны показатели снижения ожидаемой продолжительности жизни и ожидаемой продолжительности здоровой жизни населения регионов, потери лет качественной жизни (QALY), вызванные каждым из рассматриваемых ЗНО.

Заключение. Сформированная система подходов (модель) для расчета бремени ЗНО позволяет прогнозировать эффекты от реализации мер, направленных на борьбу с онкологическими заболеваниями. Результаты данного проекта могут найти применение при разработке онкологических программ в регионах РФ.

Влияние противоопухолевой терапии на внеклеточный матрикс ткани головного мозга в модели рецидивирующей глиобластомы *in vivo*

М.А. Колпакова^{1,2}, А.Ю. Цидулко¹, А.С. Доценко³, О.Б. Шевелев³, Е.Л. Завьялов³, Э.В. Григорьева¹

Место работы: ¹ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины», Новосибирск; ²ФГАУ ВО «Новосибирский национальный исследовательский государственный университет», Новосибирск; ³ФГБНУ «Федеральный исследовательский центр Институт цитологии и генетики Сибирского отделения Российской академии наук», Новосибирск

e-mail: digfer97@gmail.com

Цель. Схема лечения глиобластомы включает использование темозоломида (ТМЗ), часто на фоне противоотечного препарата дексаметазона. Однако эти препараты не являются таргетными и оказывают воздействие, в том числе и на окружающую опухоль нормальную ткань мозга. Изменения в структуре нормальной ткани головного мозга, в частности его внеклеточного матрикса (ВКМ), могут приводить к формированию специфического микроокружения, способствующего пролиферации опухолевых клеток, и, следовательно, рецидиву заболевания.

Целью данной работы являлось изучение влияния темозоломида и дексаметазона на ВКМ нормальной ткани головного мозга в модели рецидивирующей опухоли *in vivo*.

Материалы и методы. Для формирования на модели рецидива глиобластомы самцам мышей линии SCID в течение 6 недель (3 курса по 5 дней с 9-дневными перерывами) вводили темозоломид (150 мг/м²) и/или дексаметазон (1 мг/кг), а затем производили инокуляцию клеток глиобластомы U87

в головной мозг. Развитие экспериментальных опухолей оценивали с использованием МРТ. Состояние ВКМ оценивали по уровню экспрессии протеогликанов (ПГ), являющихся одним из основных компонентов ВКМ в ткани мозга. Экспрессию ПГ определяли методом ОТ-ПЦР в реальном времени.

Результаты. Было показано, что темозоломид, дексаметазон и комбинация этих препаратов оказывают влияние на развитие экспериментальных глиобластом у мышей линии SCID. Размер опухоли у животных, получавших ТМЗ, дексаметазон или их комбинацию был выше в 5–7 раз по сравнению с контрольными животными.

Также было показано, что исследованные препараты оказывают значительное влияние на ВКМ головного мозга. В ткани головного мозга мышей, получавших ТМЗ, экспрессия декорина и бревикана была увеличена (в 1,5 и 4 раза соответственно) по сравнению с контрольными животными. Влияние дексаметазона зависело от экспрессии глюкокортикоидного рецептора (ГКР) в ткани головного мозга мышей. У животных с высокой экспрессией ГКР под воздействием как дексаметазона, так и комбинации его с ТМЗ, экспрессия декорина, бревикана и нейрокана была значительно повышена (в 2, 6, 3 раз соответственно) по сравнению с животными из контрольной группы.

Заключение. Таким образом, применение темозоломида и дексаметазона приводит к нарушению экспрессии протеогликанов в нормальной ткани головного мозга, окружающей опухоль, что может оказывать негативное воздействие на структуру ее внеклеточного матрикса и создавать благоприятные условия для активной пролиферации опухолевых клеток и рецидива заболевания.



Зарегистрирован по показанию:

**МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫЙ ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ УРОТЕЛИАЛЬНЫЙ РАК
ПРИ НЕВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЦИСПЛАТИНОМ ИЛИ ПОСЛЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ХИМИОТЕРАПИИ**



ПРИ НАЛИЧИИ ЛЮБОГО КЛИНИЧЕСКОГО КРИТЕРИЯ ТЕРАПИЯ ЦИСПЛАТИНОМ НЕ ПОКАЗАНА

- ✗ Клиренс креатинина <60 мл/мин. (1 мл/сек.)
- ✗ ECOG ≥2 или индекс Карновского ≤70%
- ✗ Сердечная недостаточность III класс по NYHA
- ✗ Периферическая нейропатия ≥2 степени (CTCAE версия 4.03)
- ✗ Потеря слуха ≥2 степени (CTCAE версия 4)

ТЕЦЕНТРИК® В ПЕРВОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ ПРИ НЕВОЗМОЖНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ ЦИСПЛАТИНОМ

- ▶ Медиана длительности ответа не достигнута при периоде наблюдения 29,3 месяца (68% ответивших на лечение пациентов продолжают терапию препаратом ТЕЦЕНТРИК®)¹
- ▶ Увеличивает медиану общей выживаемости до 16,3 месяца у пациентов независимо от PD-L1 статуса¹
- ▶ Обеспечивает контроль над заболеванием в 30% случаев²
- ▶ Обеспечивает 1-летнюю выживаемость 58% и 2-летнюю выживаемость 41%¹
- ▶ Благоприятный профиль переносимости относительно стандартных ХТ-режимов
- ▶ Имеет простую и удобную для врача и пациента схему введения: фиксированная доза препарата 1 раз в 3 недели

Зарегистрирован по показанию:

**МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННЫЙ ИЛИ МЕТАСТАТИЧЕСКИЙ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫЙ РАК ЛЕГКОГО
ПОСЛЕ ПРЕДШЕСТВУЮЩЕЙ ХИМИОТЕРАПИИ**



ТЕЦЕНТРИК® ВО ВТОРОЙ ЛИНИИ ТЕРАПИИ НМРЛ

- ▶ Увеличивает медиану длительности ответа на терапию до 23,9 месяца независимо от PD-L1 статуса³
- ▶ Увеличивает медиану общей выживаемости до 13,3 месяца³
- ▶ Обеспечивает контроль над заболеванием у 49% пациентов⁴
- ▶ Более безопасен и легче переносится по сравнению с доцетакселом во второй линии
- ▶ Имеет простую и удобную для врача и пациента схему введения: фиксированная доза препарата 1 раз в 3 недели

ECOG – Eastern Cooperative Oncology Group; CTCAE – Common Terminology Criteria for Adverse Events; NYHA – New York Heart Association.

1. Balar A.V. et al. J Clin Oncol 36, 2018 (suppl; abstr 4523) ASCO; 2. Balar A. et al. Lancet 2017; Vol. 389: 67–76 January 2017; 3. Fehrenbacher L. et al. Journal of Thoracic Oncology 2018; 4. Rittmeyer A. et al. Lancet 2017; Vol. 389: 255–65.

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Тецентрик® (Концентрат для приготовления раствора для инфузий)

Показания к применению. Местнораспространенный или метастатический уротелиальный рак после предшествующей химиотерапии или при невозможности лечения цисплатином. Метастатический непилосклеточный немелкоклеточный рак легкого в комбинации с бевацизумабом, паклитакселом и карбоплатином в первой линии терапии у взрослых. Местнораспространенный или метастатический немелкоклеточный рак легкого после предшествующей химиотерапии. В случае клинической необходимости перед началом терапии препаратом Тецентрик® пациенты с EGFR или ALK геномной опухолевой мутацией должны получить таргетную терапию. **Противопоказания.** Гиперчувствительность к атезолизумабу или любому компоненту препарата в анамнезе. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата Тецентрик® у детей и подростков <18 лет не изучались). **С осторожностью.** Нарушение функции печени средней или тяжелой степени тяжести. Аутоиммунные заболевания. Нарушение функции почек тяжелой степени тяжести. **Способ применения и дозы.** Рекомендуемая доза препарата Тецентрик® составляет 1200 мг в виде в/в инфузии каждые 3 недели. Первую дозу препарата Тецентрик® необходимо вводить в течение 60 минут. При хорошей переносимости первой инфузии все последующие инфузии можно проводить в течение 30 минут. **Побочное действие.** Следующие нежелательные реакции, связанные с препаратом Тецентрик®, возникали у ≥10% пациентов. **Инфекционные и паразитарные заболевания:** инфекция мочевыводящего тракта. **Нарушения со стороны обмена веществ:** снижение аппетита. **Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения:** одышка, кашель. **Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта:** диарея, тошнота, рвота. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** сыпь, зуд. **Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани:** артралгия, боль в спине. **Общие расстройства и нарушения в месте введения:** повышенная утомляемость, астения, лихорадка. **Описание отдельных нежелательных реакций** (возникли у ≥1% пациентов). Развитие иммуноопосредованного пневмонита наблюдалось у 2,8% пациентов получавших монотерапию препаратом Тецентрик®. Развитие иммуноопосредованного гепатита наблюдалось у 2,0% пациентов получавших монотерапию препаратом Тецентрик®. Развитие иммуноопосредованного колита наблюдалось у 1,1% пациентов получавших монотерапию препаратом Тецентрик®. Развитие иммуноопосредованного гипотиреоза наблюдалось у 4,8% пациентов, гипертиреоза у 0,9% пациентов получавших монотерапию препаратом Тецентрик®. **Дополнительная информация.** Женщины с сохранной репродуктивной функцией должны использовать эффективные методы контрацепции и принимать активные меры для предотвращения беременности в период лечения препаратом Тецентрик® и в течение минимум 5 месяцев после последней инфузии препарата. Применение препарата Тецентрик® может оказывать отрицательное воздействие на плод в силу механизма действия. Исследования на животных показали, что ингибирование пути PD-L1/PD-1 может приводить к повышенному риску иммуноопосредованного отторжения развивающегося плода и его гибели. Необходимо проинформировать беременную женщину о наличии риска для плода. Клинические исследования препарата Тецентрик® у беременных женщин не проводились. Препарат Тецентрик® не следует применять во время беременности. Влияние препарата на образование грудного молока или присутствие препарата Тецентрик® в грудном молоке не исследовались. Поскольку возможность отрицательного воздействия на ребенка, находящегося на грудном вскармливании, неизвестна, следует прекратить либо грудное вскармливание, либо применение препарата Тецентрик®. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-004652 от 11.09.2018 г. **Полная информация о препарате Тецентрик® (Концентрат для приготовления раствора для инфузий)** представлена в инструкции по медицинскому применению. **О нежелательных реакциях при применении препарата Тецентрик®, а также в случае наступления беременности во время лечения препаратом Тецентрик® или в течение 5 месяцев после последней дозы препарата** просим немедленно сообщить об этом в группу безопасности лекарственных средств Рош по телефону +7 (495) 229-29-99, через сайт www.roche.ru или по электронной почте moscow.ds@roche.com

ЗАО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
Россия, 107031 г. Москва
Трубная площадь, дом 2
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
Факс: +7 (495) 229-79-99
www.roche.ru

